

Zaznělo na XXXIX. konferenci České společnosti pro hypertenzi v Mikulově 7. října 2022

AT1 blokátory nejen v léčbě hypertenze

MUDr. Zuzana Zafarová

7. října 2022 uspořádala společnost Zentiva na XXXIX. konferenci České společnosti pro hypertenzi symposium věnované sartanům. Profesor Zelinka v úvodu symposia připomněl nepříznivé důsledky nonadherence k preventivní kardiovaskulární léčbě, včetně zvýšeného výskytu cévních mozkových příhod či zvýšené mortality. Rozebral možné příčiny nedodržování léčby a na základě klinických důkazů doporučil především pravidelnou kontrolu adherence pacientů k předepsané léčbě, používání fixních kombinací a předepisování přípravků s minimem nežádoucích účinků. Jak ukázal, z antihypertenziv vykazují nejnižší riziko vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků AT1 blokátory. Docent Petrák připomněl mechanismus účinku AT1 blokátorů a rozdílné charakteristiky jednotlivých přípravků z této třídy antihypertenziv. Zaměřil se na jejich porovnání s ACEI a doložil, že AT1 blokátory poskytují stejnou KV ochranu a účinné snížení krevního tlaku, ovšem s nižším rizikem přerušení léčby. Poukázal na postavení AT1 blokátorů v současných českých, evropských i mezinárodních doporučeních pro léčbu hypertenze, kde figurují jako 1. volba bez ohledu na průvodní choroby pacientů, jako je chronické onemocnění ledvin, ICHS, srdeční selhání či fibrilace síní. Profesor Widimský se věnoval přínosu AT1 blokátorů u dalších onemocnění. Ukázal, že je lze využít u pacientů se srdečním selháním se sníženou i zachovanou ejekční frakcí, jako prevenci vzniku nebo recidivy fibrilace síní, jako doporučenou léčbu u pacientů s hypertenzí a chronickou obstrukční plicní nemocí, u hypertoniků s chronickým onemocněním ledvin, kde vykazují dobrou antihypertenzní účinnost i renoprotektivitu, a upozornil na příznivé metabolické účinky telmisartanu u pacientů s diabetem 2. typu a metabolickým syndromem. Přinášíme souhrn celého symposia.

Nonadherence a kardiovaskulární onemocnění

prof. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc. (Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha)

Metody zjištění nonadherence pacientů k léčbě

Adherence k léčbě je definována jako správné užití nejméně 80 % dávek léčivého přípravku. Nonadherence se projevuje vynecháváním dávek, zařazováním tzv. lékových prázdnin, užíváním léku jen občas nebo úplným neužíváním léčiva. Dopad občasného vynechání dávek na účinnost léčiva je ovlivněn jeho farmakokinetickými charakteristikami. Adherenci lze hodnotit různými způsoby. Nejjednodušší je sledování účinku a případného výskytu nežádoucích příhod. Dále lze posoudit adherenci podle rozhovoru s paci-

entem, pomocí různých dotazníků, počítání spotřebovaných tablet, přímé podání léku před zdravotníkem, elektronických pomůcek pro monitorování užití léku, elektronických lékových záznamů, a nejjistěji podle stanovení hladiny léku nebo jeho metabolitů v krvi nebo moči (2). Dobře se monitoruje léčba, kterou pacient užívá přímo v přítomnosti zdravotníka.

Příčiny nonadherence

Důvody nonadherence se týkají buď samotné léčby, nebo mohou být na straně pacienta, nebo zdravotníka/zdravotního

systému. V kategorii léčby bývají důvodem nonadherence vedlejší účinky, složitost léčebného režimu nebo finanční náročnost. Ze strany pacienta pak příčiny zahrnují nedostatečnou edukaci/povědomí, věk, pohlaví, socioekonomický stav, kulturní a alternativní vlivy a duševní zdraví jedince. Příčinou nonadherence ale může být i sám zdravotník nebo zdravotní systém, a to v případě nedostatečné komunikace s pacientem, nevhodné preskripce (polyfarmacie, předepisování nevhodných kombinací či drahých léků), nedostatku času, nedostatečné kontroly adherence, ale i časté změny lékařů či chybějící podpůrné infrastruktury.

tury. Výskyt nonadherence ovlivňuje i zeměpisná oblast (nejvyšší adherence k preventivní kardiiovaskulární medikaci je pozorována na Blízkém Východě, nejnižší v Asii), ekonomika země (adherence ke kardiiovaskulární léčbě stoupá s HDP dané země), ale také okolnosti podávání – adherence je výrazně vyšší v kontrolovaných studiích než v registrech z reálné praxe (1).

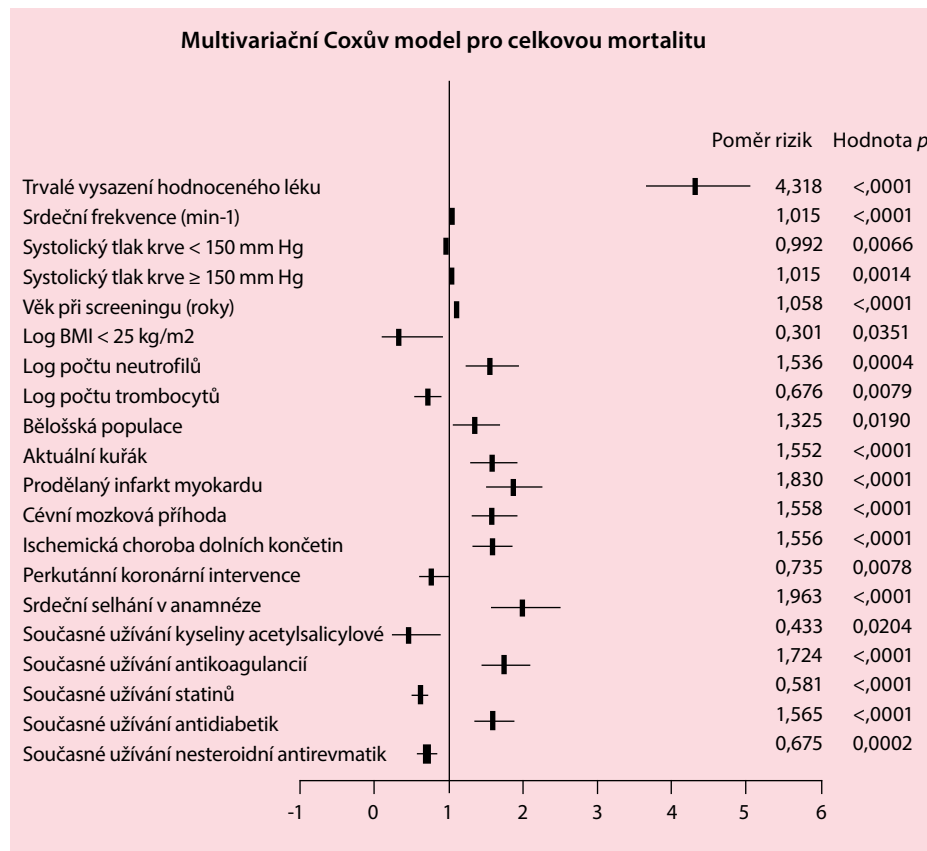
Z pacientů, kteří byli odesláni na III. interní kliniku 1. LF UK a VFN v Praze z důvodu suspektní farmakorezistentní hypertenze, vykazovalo úplnou adherenci k antihypertenzní léčbě jen 53 %, přičemž 23 % léčbu neužívalo vůbec. Za hospitalizace vzrostla adherence na 81 %. Kromě vyšší nonadherence pozorované u pacientů s nižším vzděláním byla zajímavým zjištěním také horší adherence u pacientů v invalidním důchodu nebo na dlouhodobé pracovní neschopnosti, která může být odrazem „prospěchu“ pacienta z vysokého krevního tlaku (důchod, nemocenská) (3).

Znáмым faktem je závislost adherence k léčbě na počtu předepsaných tablet antihypertenziv, kdy s rostoucím počtem tablet, adherence klesá (4, 5). Naopak překvapivé jsou výsledky italské práce, která ukázala, že ženy vysazují antihypertenzní léčbu dříve než muži (6).

Následky nonadherence

Jako modelovou studii pro ilustraci následků nonadherence s léčbou lze použít výsledky studie CHARISMA, která hodnotila dopad úplného vysazení clopidogrelu. Kromě zvýšeného výskytu krvácivých a ischemických příhod bylo vysazení léčby spojeno s více než 4násobným zvýšením mortality, což je efekt, kterého nedosahuje žádný jiný ovlivnitelný parametr, jako je srdeční frekvence, systolický krevní tlak, kouření, počet trombocytů, současné užívání antikoagulancií, statinů či antidiabetik (obr. 1) (7). Nonadherence ke kombinované léčbě antihypertenzivy a statiny je spojena s významným zvýšením rizika cévní mozkové příhody (8). Výskyt srdečního selhání u mužů i žen ve věkové kategorii pod 70 let a nad 70 let v případě nízké adherence k léčbě jakýmkoliv antihypertenzivem odpovídá neléčeným pacientům s hypertenzí (9).

Obr. 1. Z hlediska mortality není žádný jiný rizikový faktor tak významný jako permanentní přerušení léčby – příklad Clopidogrelu (7)



Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií zahrnující téměř 150 000 pacientů ukázala, že riziko vysazení antihypertenzní léčby z důvodu nežádoucích účinků je v porovnání s placebem zvýšené u všech tříd antihypertenziv s výjimkou AT1 blokátorů. Při porovnání sartanů se všemi ostatními antihypertenzivy a při porovnání s ACEI byl zjištěn srovnatelný pokles výskytu velkých kardiiovaskulárních příhod, ovšem významně nižší riziko vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků (10).

Jak zlepšit adherenci

Adherenci k antihypertenzní léčbě lze zlepšit použitím přípravků s minimálním výskytem nežádoucích účinků. AT1 blokátory prokázaly ve výše uvedené metaanalýze srovnatelný účinek na pokles rizika velkých kardiiovaskulárních příhod jako ostatní antihypertenziva a srovnatelný výskyt nežádoucích účinků jako placebo (10). Další cestou, jak zlepšit adherenci ke kardiiovaskulární preventivní léčbě je podávání několika účinných látek ve fixních kombinacích v tabletě. Nedávná metaanalýza 44 studií potvrdila, že použití fixních kombinací kardiiovaskulárních léků v porov-

nání s volnými kombinacemi zvyšuje nejen adherenci k léčbě a perzistenci na léčbě (tj. pokračující užívání předepsané léčby), ale také podíl pacientů, u nichž je dosaženo cílových hodnot krevního tlaku (11). Data ze Spojeného království i z České republiky ukazují, že převedení léčby z volné kombinace antihypertenziv na fixní kombinaci se projeví nejen zvýšením adherence, ale také zlepšením kompenzace krevního tlaku (5).

Závěr

Nonadherence k předepsané preventivní kardiiovaskulární léčbě je velmi častá. Jde o zásadní problém, protože adherence významně ovlivňuje prognózu pacientů s KV rizikovými faktory. Z robustních důkazů vyplývá, že adherence závisí mimo jiné i na počtu užívaných tablet a výskytu vedlejších účinků léčiv. Zlepšení adherence proto můžeme docílit předepisováním fixních kombinací účinných látek, používáním léčivých přípravků s minimálním výskytem nežádoucích účinků. V každodenní praxi nesmíme zapomínat na adherenci k předepsané léčbě pravidelně kontrolovat.

AT1 blokátory v léčbě hypertenze

doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D. (III. interní klinika 1. LF UK a VFN)

AT1 blokátory jako třída antihypertenziv

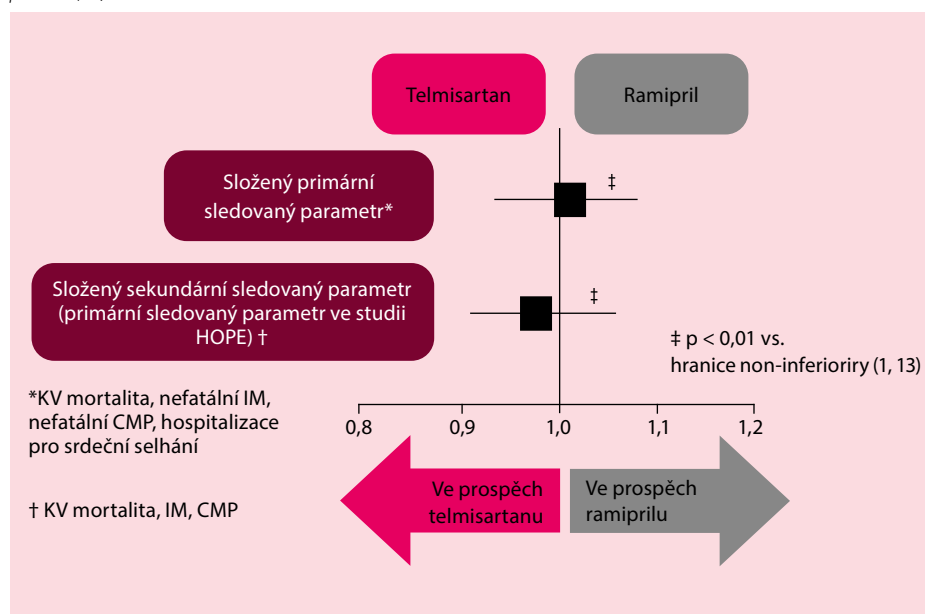
Blokátory AT1 receptorů jsou využívány v léčbě hypertenze již od roku 1994. Patří tak mezi nejnovější antihypertenziva. Zasahují do systému renin-angiotenzin, kde bloádou AT1 receptoru působí proti vazokonstrikci, retenci sodíku, aktivaci sympatiku, prozánětlivým dějům a zvýšení aldosteronu. Naopak neblokují AT2 receptor, jehož prostřednictvím angiotenzin II navozuje vazodilataci, natriurezu, regeneraci tkání a protizánětlivý efekt.

Většina morbi-mortalitních studií s AT1 blokátory byla provedena v porovnání s aktivním komparátorem, většinou ACEI, s cílem doložení non-inferiority. Studie s takovými výsledky jsou velmi hojné (12–23). Starší placebem kontrolované práce prokázaly, že AT1 blokátory snižují KV mortalitu, KV mortalitu nebo hospitalizace pro srdeční selhání i celkovou mortalitu (24, 25). V porovnání s atenololem bylo doloženo snížení rizika cévních mozkových příhod (CMP) (26).

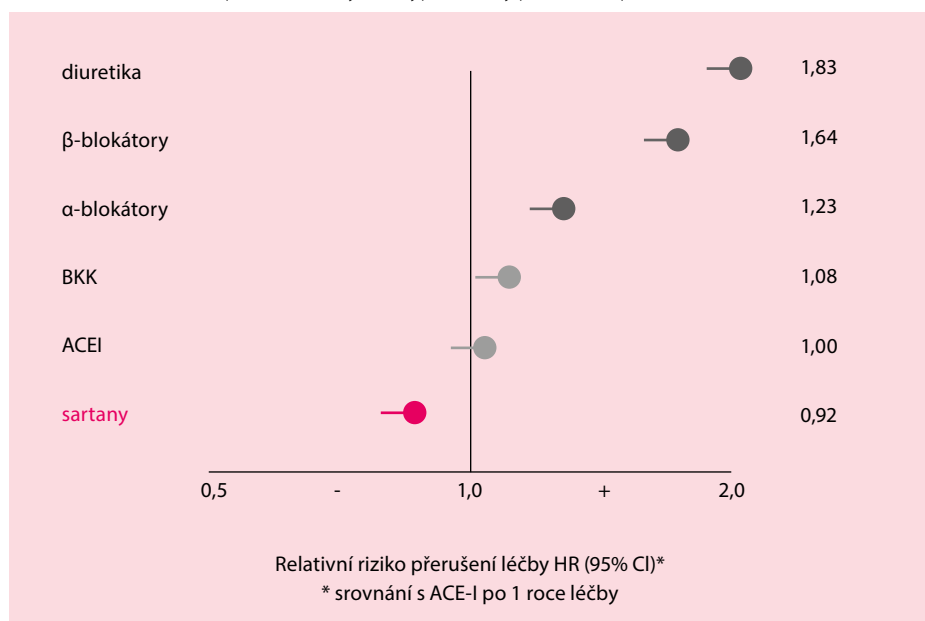
Jednotlivé AT1 blokátory se liší svými charakteristikami, jako je plazmatický poločas, lipofilita, afinita k receptorům nebo selektivní PPAR γ aktivace, která je spojena s příznivými metabolickými neboli antidiabetogenními účinky. Ve všech těchto parametrech dosahuje nejvyšších hodnot telmisartan (27–34). Telmisartan, eprosartan a valsartan jsou AT1 blokátory, které nejsou metabolizovány v játrech systémem CYP2C9, a jejich hladina proto není ovlivňována užíváním dalších přípravků, které tento enzym inhibují (amiodaron, fluvastatin, lovastatin, trimethoprim, fluconazol), indukují (rifampicin) nebo jsou jeho substráty (diclofenac, ibuprofen, rosiglitazon, glipizid).

AT1 blokátory zasahují do všech fází kardiovaskulárního (KV) kontinua, ať už jde o potlačení hypertenze, aterosklerózy a hypertrofie levé komory (studie LIFE s losartanem, a VALUE s valsartanem), o snížení rizika infarktu myokardu a CMP či remodelaci levé komory (telmisartan ve studii ONTARGET, PROFESS nebo TRANSCEND), nebo působení proti dilataci levé komory, kognitivní dysfunkci, městnavému srdečnímu selhání, recidivě CMP či úmrtí (valsartan ve studiích ValHeFT a VALIANT, candesartan ve studii CHARM) (35–37).

Obr. 2. Telmisartan vykázal ve studii ONTARGET podobnou účinnost jako ramipril při snížení rizika KV příhod (39)



Obr. 3. Relativní riziko přerušení léčby antihypertenzivy po 1 roce v porovnání s ACEI (41)



vyrážka, které se při podávání AT1 blokátorů vyskytují spíše jako méně časté nebo vzácné.

Porovnání AT1 blokátorů a ACEI přináší také metaanalýza výsledků léčby u více než 250 000 pacientů s hypertenzí bez srdečního selhání. Obě tyto třídy antihypertenziv byly srovnatelné z hlediska snížení celkové mortality, KV mortality, rizika IM, CMP, anginy pectoris, srdečního selhání, provedené revaskularizace, nově vzniklého diabetu či zhoršení funkce ledvin. AT1 blokátory ale vykazovaly významně nižší výskyt nežádoucích účinků (40).

AT1 blokátory i ACEI tedy poskytují stejnou KV ochranu, účinně snižují krevní tlak a jsou dobře tolerovány. Jedná se o nejlépe tolerované třídy antihypertenziv. Relativní riziko přerušení léčby je ale vyšší u ACEI (obr. 3) (41).

Porovnání předepisování AT1 blokátorů a ACEI v Evropě ukazuje převahu AT1 blokátorů v zemích západní Evropy a ACEI v zemích východní Evropy.

AT1 blokátory v doporučeních pro léčbu hypertenze

Česká, evropská (42) i mezinárodní doporučení pro léčbu hypertenze se shodují, že je třeba od stanovení diagnózy zvážit zahájení léčby rovnou dvojkombinací antihypertenziv v nízké dávce, a to nejlépe ACEI nebo AT1 blokátorem v kombinaci s blokátorem kalciového kanálu (BKK) nebo diuretikem. Ve 2. kro-

ku léčby je doporučena trojkombinace ACEI nebo AT1 blokátoru s BKK a s diuretikem. Ve 3. kroku se přidává spironolakton, α -blokátor nebo β -blokátor. Beta-blokátory by měly být navíc zváženy u pacientů se srdečním selháním, po IM nebo s fibrilací síní. ACEI nebo AT1 blokátor tak představují dle doporučení 1. volbu při léčbě pacientů s hypertenzí bez ohledu na průvodní choroby, jako je chronické onemocnění ledvin, ICHS, srdeční selhání, fibrilace síní.

Cílem léčby hypertenze je snížení výskytu KV příhod. Doporučena je cílová hodnota TK v ordinaci $< 140/90$ mm Hg, optimální je rozmezí $120\text{--}130/70\text{--}80$ mm Hg, u jedinců starších 65 let a při nefropatii $130\text{--}140/70\text{--}80$ mm Hg. Těto kompenzace by mělo být dosaženo do 3 měsíců od zahájení léčby.

Pro dosažení těchto cílů je většinou nutná kombinace antihypertenziv. Proto jsou kombinace antihypertenziv doporučeny již od zahájení léčby. Není třeba se bát ani fixních kombinací v iniciační léčbě, a to z důvodu větší antihypertenzní účinnosti v porovnání s monoterapií, minimalizaci výskytu hypotenze, rychlejšího dosažení kompenzace krevního tlaku, lepší adherence k léčbě i prevence terapeutické inercie ze strany lékaře.

Kombinace ACEI/AT1 blokátoru + BKK je doporučená volba s nejširším použitím, zejména u pacientů s vysokým KV rizikem spojeným s manifestní aterosklerózou, diabetem či nefropatií.

Druhou doporučenou volbou v 1. kroku léčby hypertenze je kombinace ACEI/AT1 blokátoru + saluretika. Je vhodná zejména u starších nemocných a diabetiků. Při podávání trojkombinace antihypertenziv by nemělo chybět diuretikum, přičemž dávka by měla být v případě rezistence titrována na nejvyšší tolerovanou.

Při rozhodování o výběru AT1 blokátoru lze vycházet z klinických charakteristik jednotlivých přípravků. Užívání losartanu je spojeno s nižším rizikem výskytu dny, jelikož snižuje hladinu kyseliny močové v séru o 20–25 %. Telmisartan má prokázaný vliv na PPAR- γ receptory a vykazuje pozitivní vliv na metabolické parametry (LDL cholesterol, triglyceridy, glykovaný hemoglobin). Candesartan se váže pevněji na AT1 receptor a setrvává na receptoru po delší dobu než ostatní sartany. Po valsartanu je riziko vzniku diabetu významně nižší než po amlodipinu.

Závěr

AT1 blokátory patří mezi preferované třídy antihypertenziv s širokým indikačním spektrem u všech stupňů arteriální hypertenze. Poskytují stejně účinnou kardiovaskulární ochranu jako ACEI a jsou spojeny s nižším rizikem vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků. Nabízejí dostatečně velký výběr molekul s mírně odlišnými vlastnostmi, jež umožňují nastavit terapii hypertenze na míru.

Výhodné jsou jejich kombinace s blokátory Ca kanálu či diuretiky.

AT1 blokátory v léčbě dalších kardiovaskulárních onemocnění

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc. (Centrum pro hypertenzi III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha)

AT1 blokátory patří mezi základní třídy farmak vhodných pro zahajovací i udržovací léčbu hypertenze, a to v monoterapii i v kombinacích. Prostřednictvím blokady AT1 receptorů ovlivňují také endoteliální buňky, hladké svalové buňky cév, lipidy, koagulaci a monocytů. Díky tomu vykazují příznivý vliv z hlediska dysfunkce endotelu, tvorby aterosklerotických plátů, jejich ruptur a následné trombózy (46). Rovněž pomáhají chránit funkce plic a mozku. V posledních letech se ukázalo, že AT1 blokátory a ACEI mají neutrální nebo dokonce příznivý vliv na riziko těžkého průběhu infekce SARS-CoV-2 nebo úmrtí na toto onemocnění (47).

AT1 blokátory a srdeční selhání

Hypertenze je významným rizikovým faktorem rozvoje srdečního selhání. Ve Framingham Heart Study mělo 92 % pacientů se srdečním selháním hypertenzi (48). Dnes rozlišujeme srdeční selhání se sníženou, hraniční a zachovanou ejekční frakcí. Bylo ale doloženo, že 5letá mortalita pacientů ze všech těchto podskupin srdečního selhání je srovnatelná (49). Farmakoterapie používaná u pacientů se sníženou ejekční frakcí by tedy měla být podávána i u nemocných se zachovanou ejekční frakcí (50).

Všechny léky používané v léčbě srdečního selhání snižují krevní tlak (diuretika, ACEI, AT1

blokátory, ARNI, β -blokátory, antagonisté aldosteronu, inhibitory SGLT2). Ve studii CHARM vedl candesartan v porovnání s placebem k hraničně statisticky významnému snížení rizika úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Reanalýza, která do primárního složeného sledovaného parametru zahrnuje nejen první ale i následné hospitalizace pro srdeční selhání ovšem již ukázala statisticky významné snížení rizika při podávání candesartanu (HR = 0,75, CI 0,62–0,91, $p = 0,003$) (51).

Nová doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi z roku 2021 uvádějí, že i u pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí

INZERCE

INZERCE

jsou jako iniciační terapie hypertenze vhodné AT1 blokátory nebo ACEI.

AT1 blokátory a fibrilace síní

Jak ukázala retrospektivní data z dánského registru, ACEI a AT1 blokátory snižují riziko vzniku fibrilace síní. Z další práce vyplynulo, že u léčených hypertoniků snižuje telmisartan riziko recidivy fibrilace síní v průběhu 1 roku v porovnání s amlodipinem a ramipilem (52). Metaanalýza 4 studií, které hodnotily vliv telmisartanu na riziko recidivy fibrilace síní u pacientů s hypertenzí v porovnání s amlodipinem, ramipilem, nifedipinem a carvedipilem, ukázala statisticky významný přínos telmisartanu (HR = 0,54, 95% CI 0,34–0,86) (obr. 4) (53).

AT1 blokátory a CHOPN

Jak uvádějí doporučení Mezinárodní společnosti pro léčbu hypertenze z roku 2020, hypertenze je nejčastější komorbiditou pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). U těchto nemocných je

doporučeno snížení krevního tlaku na hodnoty < 130/80 mm Hg (ve vyšším věku na < 140/80 mm Hg). Léčba hypertenze by u nich měla zahrnovat AT1 blokátor nebo BKK, případně kombinaci obou těchto látek. Jako další lék v případě potřeby je doporučováno diuretikum.

U pacientů s ICHS nebo srdečním selháním je ke zvážení podávání kardioprotektivních β-blokátorů. Je třeba samozřejmě řešit i další KV rizikové faktory (54).

AT1 blokátory a nefropatie

AT1 blokátory prokázaly v porovnání s BKK potenciální nefroprotektivní účinky v podobě významného snížení rizika vzniku proteinurie. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) bývá hypertenze často rezistentní a těžko terapeuticky ovlivnitelná. Metaanalýza studií, které hodnotily antihypertenzní účinnost AT1 blokátorů u pacientů s CKD, doložila významné snížení krevního tlaku při podávání AT1 blokátorů v monoterapii i v kombinaci. Současně byl při této léčbě pozorován i příznivý vliv na proteinurii (55).

AT1 blokátory a metabolické účinky

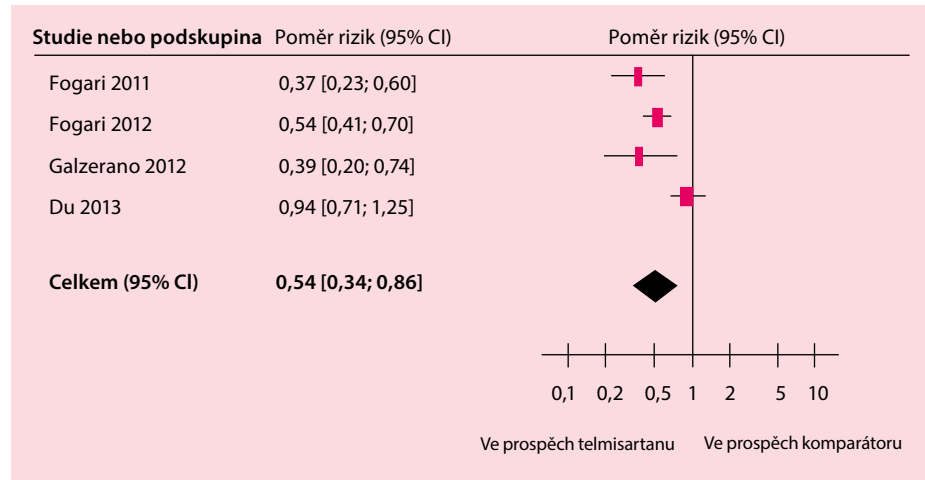
Telmisartan jako jediný AT1 blokátor aktivuje PPAR γ receptory. Aktivací těchto receptorů vede ke snížení inzulínové rezistence a zlepšení metabolismu cukrů a tuků (56). Zlepšení glukózového metabolismu prokázal telmisartan u pacientů s diabetem a metabolickým syndromem ve 12měsíční studii v porovnání s irbesartanem, ve které vedl k většímu snížení glykémie nalačno, inzulínové rezistence a glykovaného hemoglobinu (57). Tyto příznivé metabolické účinky telmisartanu se mohly promítnout i do výsledků výše zmíněné studie ONTARGET, ve které vedl telmisartan ke srovnatelnému snížení rizika KV příhod jako ramipril, a to u populace pacientů s vysokým KV rizikem s hypertenzí i bez hypertenze (39).

Závěr

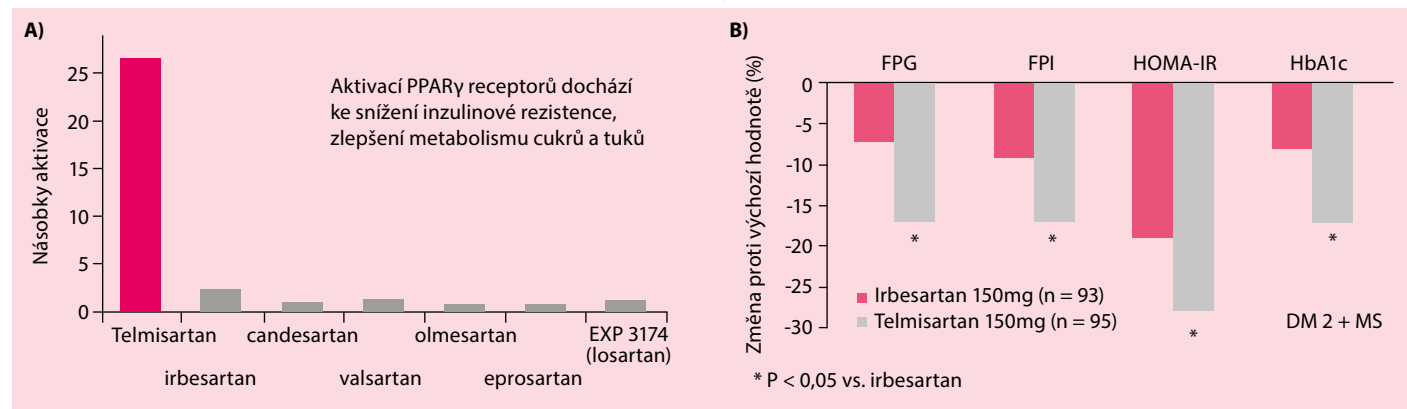
Blokátory AT1 receptorů jsou vhodné k léčbě všech typů hypertenze s výjimkou hypertenze v těhotenství. Vykazují nejlepší toleranci ze všech tříd antihypertenziv. Na základě klinických důkazů jsou zvláště přínosné u pacientů s diabetickou i nediabetickou nefropatií, s diabetem, hypertrofií levé komory, systolickou dysfunkcí levé komory, se srdečním selháním či po infarktu myokardu. Jejich podávání je vhodné zvážit u pacientů s fibrilací síní, s kašlem při užívání ACEI nebo s CHOPN. Kontraindikovány jsou v těhotenství, u hyperkalemie a bilaterální stenózy renálních tepen, relativní kontraindikace zahrnují ženy ve fertilním věku bez účinné antikoncepce.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Obr. 4. Snížení rizika fibrilace síní při léčbě telmisartanem v porovnání s komparátory v metaanalýze 4 studií (56)



Obr. 5. Zlepšení metabolismu glukózy u pacientů s diabetem 2. typu a metabolickým syndromem při léčbě telmisartanem díky aktivaci PPAR γ receptorů (60, 61). A) Aktivace PPAR γ receptorů; B) Změna parametrů metabolismu glukózy



LITERATURA

1. Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, et al. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J*. 2014;35(46):3267-3276.
2. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res*. 2019;124(7):1124-1140.
3. Strauch B, Petrák O, Zelinka T, et al. Precise assessment of non-compliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens*. 2013;31(12):2455-2461.
4. Lawson AJ, Hameed MA, Brown R, et al. Nonadherence to antihypertensive medications is related to pill burden in apparent treatment-resistant hypertensive individuals. *J Hypertens*. 2020;38(6):1165-1173.
5. Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*. 2017;69(6):1113-1120.
6. Rea F, Mella M, Monzio Compagnoni M, et al. Women discontinue antihypertensive drug therapy more than men. Evidence from an Italian population-based study. *J Hypertens*. 2020;38(1):142-149.
7. Collet JP, Montalescot G, Steg PG, et al. Clinical outcomes according to permanent discontinuation of clopidogrel or placebo in the CHARISMA trial. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(6-7):485-496.
8. Herttua K, Martikainen P, Paddy GD, et al. Poor Adherence to Statin and Antihypertensive Therapies as Risk Factors for Fatal Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):1507-1515.
9. Corrao G, Rea F, Ghirardi A, et al. Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice. *Hypertension*. 2015;66(4):742-749.
10. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34(10):1921-1932.
11. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021;77(2):692-705.
12. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al; MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36(6):1218-1226.
13. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-878.
14. 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(12):851-860.
15. Carson P, Massie BM, McKelvie R, et al; I-PRESERVE Investigators. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail*. 2005;11(8):576-585.
16. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly study group. 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(6):1175-1180.
17. 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(12):861-869.
18. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355(9215):1582-1587.
19. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet*. 2002;360(9335):752-760.
20. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al; 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(9311):995-1003.
21. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-1675.
22. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-906.
23. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022-2031.
24. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-1675.
25. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-781.
26. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
27. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*. 2000;355(9204):637-645.
28. Brunner HR. The new oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil: a concise overview. *J Hum Hypertens*. 2002;16(Suppl 2):S13-S16.
29. Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2005;25(1):41-46.
30. Wienen W, Haeucl N, Van Meel JC, et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, BIBR 277. *Br J Pharmacol*. 1993;110(1):245-252.
31. Song JC, White M. Olmesartan medoxomil (CS-866): An angiotensin II receptor blocker for treatment of hypertension. *Formulary*. 2001;36(7):487-499.
32. Asmar R. Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers. *Int J Clin Pract*. 2006;60(3):315-320.
33. Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000;14(Suppl 1):S73-S86.
34. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension*. 2004;43(5):993-1002.
35. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114(25):2850-2870.
36. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991;121(4 Pt 1):1244-1263.
37. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952.
38. Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R, et al. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2007;25(7):1327-1336.
39. ONTARGET Investigators, 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(15):1547-1559.
40. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):51-60.
41. Corrao G, Zamboni A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008;26:819-824.
42. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
43. Volpe M, Savoia C, De Paolis P, et al. The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Nov;3(Suppl 3):S173-S178.
44. Štrauch B. Blokátory renin-angiotenzinového systému a COVID-19. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence*. 2021;11(1):4-7.
45. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996 May 22-29;275(20):1557-1562.
46. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 14;70(20):2476-2486.
47. Kjeldsen SE, von Lueder TG, Smiseth OA, et al. Medical Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Hypertension*. 2020 Jan;75(1):23-32.
48. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJ, et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jan;16(1):33-40.
49. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effect of telmisartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and severity in hypertensive patients with metabolic syndrome and recurrent symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012 Mar;17(1):34-43.
50. Pan G, Zhou X, Zhao J. Effect of telmisartan on atrial fibrillation recurrences in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2014 Apr;32(4):184-188.
51. Unger T, Borghi G, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020 Jun;38(6):982-1004.
52. Burnier M, Lin S, Ruilope L, et al. Effect of angiotensin receptor blockers on blood pressure and renal function in patients with concomitant hypertension and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Press*. 2019 Dec;28(6):358-374.
53. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension*. 2004 May;43(5):993-1002.
54. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, et al. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor-alpha. *Hypertens Res*. 2006 Nov;29(11):849-856.