

AT₁ blokátory – srovnatelnost kardioprotektivity s inhibitory ACE

Václav Monhart^{1,2}

¹Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – VFN Praha

²Ambulance nefrologie, Synlab Czech s.r.o., Praha

Souhrn

Snížení celkové mortality, kardiovaskulární mortality a výskytu infarktu myokardu u pacientů léčených AT₁ blokátory je srovnatelné s podáváním inhibitorů ACE. U AT₁ blokátorů je navíc nižší podíl vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků.

Klíčová slova: AT₁ blokátory – hypertenze – inhibitory ACE – kardioprotekce – renin-angiotenzin-aldosteronový systém

AT₁ blockers – comparability with ACE inhibitors

Summary

The reduction in overall mortality, cardiovascular mortality and the occurrence of myocardial infarction in patients treated with AT₁ blockers is comparable with the use of ACE inhibitors. In addition, there is a lower proportion of AT₁ blockers withdrawal of treatment due to adverse reactions.

Key words: ACE inhibitors – AT₁ blockers – cardioprotection – hypertension – renin-angiotensin-aldosterone system

Úvod

Renin-angiotenzin-aldosteronový systém (RAAS)

RAAS má důležitou úlohu v regulaci krevního tlaku (TK) a vnitřního prostředí organismu. Poruchy RAAS mají přímý vliv na cévní endotelové buňky a vedou ke zhoršení některých patologických dějů, jako je zánětlivé poškození endotelu a následná tvorba aterosklerotických plátů. Výsledkem může být rozvoj hypertenze, srdečního selhání a onemocnění ledvin.

Inhibice RAAS

RAAS je cílovým místem účinku 4 skupin antihypertenziv: inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (inhibitorů ACE), blokátorů receptorů pro angiotenzin II (AT₁ blokátorů, sartanů), antagonistů aldosteronu a přímých inhibitorů reninu. Zásadní rozdíl mezi AT₁ blokátory a inhibitory ACE spočívá v typu struktury, na které působí, a také ve způsobu ovlivnění kininů. U AT₁ blokátorů jsou selektivní blokádou receptorů AT₁ pro angiotenzin II mnohem výrazněji potlačeny účinky RAAS na organismus. Tvorba angiotenzinu II nezávisí jen na vyplavování reninu z ledvin, ale může k ní docházet v některých tkáních i lokálně. Na rozdíl od inhibitorů ACE, u AT₁ blokátorů nedochází k nežádoucím účinkům (NÚ) z kumulace bradykininu ve tkáních (kašel, angioedém).

Blokátory RAAS – inhibitory ACE a AT₁ blokátory mají důležitou úlohu v prevenci i léčbě kardiovaskulárních (KV) onemocnění. Každá z těchto skupin však ovlivňuje RAAS na jiné úrovni, což se odráží v odlišných farmakologických vlastnostech. Řada studií prokázala příznivý efekt AT₁ blokátorů v porovnání s ostatními třídami antihypertenziv. Blokátory RAAS jsou v současnosti u pacientů s hypertenzí a dalšími KV onemocněními doporučovány jako léky první volby.

Porovnání AT₁ blokátorů s inhibitory ACE

AT₁ blokátory jsou s inhibitory ACE v účinnosti při snížení TK, v ovlivnění celkové i kardiovaskulární mortality a ve výskytu KV příhod srovnatelné. Jediným rozdílem je lepší snášenlivost AT₁ blokátorů.

Účinky AT₁ blokátorů

AT₁ blokátory se užívají od roku 1995. Výsledkem blokady AT₁ receptorů je pokles periferní cévní rezistence, snížení srdečního preloadu i afterloadu a pokles jak systolického, tak i diastolického TK, a to bez vzniku reflexní tachykardie. Z dlouhodobého hlediska je významný protektivní remodelační efekt AT₁ blokátorů na myokard a na cévní stěnu.

Zavedení AT₁ blokátorů do léčby KV onemocnění rozšířilo možnosti individualizace léčby hypertenze zejména u pacientů, kteří netolerovali inhibitory ACE.

V současné době patří AT₁ blokátory mezi základní farmaka pro léčbu hypertenze. Každý z AT₁ blokátorů má i další prospěšné účinky, které se u jednotlivých léků z této skupiny liší, a proto by při výběru vhodného léčiva měla být zohledněna rovněž přidružená onemocnění konkrétního pacienta.

Hlavní výhody AT₁ blokátorů

U AT₁ blokátorů je oceňována vysoká účinnost, nepřítomnost NÚ a skutečnost, že nevedou k akumulaci bradykininu. Blokáda AT₁ receptorů přispívá k protektivním KV účinkům AT₁ blokátorů také tím, že zvyšuje aktivitu angiotenzinu II na AT₂ receptorech, což má za následek vazodilataci malých arterií a zvýšenou natriurézu.

Mezinárodní doporučení preferují AT₁ blokátory nebo inhibitory ACE u nemocných s komorbiditami zahrnujícími mikroalbuminurii, chronické onemocnění ledvin, renální dysfunkci, metabolický syndrom, diabetes mellitus, aterosklerózu, stabilní anginu pectoris a prodělaný infarkt myokardu, fibrilaci síní a srdeční selhání. Podávání AT₁ blokátorů snižuje výskyt a progresi Alzheimerovy choroby [1,2] a také je doporučováno pacientům s hypertenzí a rizikem demence.

Přednosti AT₁ blokátorů při léčbě hypertenze a jejich prospěšnost u pacientů se zvýšeným KV rizikem

Různá míra snášenlivosti a compliance antihypertenziv

U hypertenzních pacientů jsou často indikována diuretika, ale jejich podávání je spojeno s nejnižší kompliancí. Ovšem ani betablokátory nejsou výrazně efektivnější. Diuretika a betablokátory vykazují NÚ na metabolismus glukózy a mohou stát za rozvojem diabetes mellitus. Lepší spolupráce s pacienty je při užívání blokátorů

vápníkových kanálů a inhibitorů ACE. Nejlepší snášenlivost mají AT₁ blokátory (sartany).

Příznivý bezpečnostní profil AT₁ blokátorů

Podávání AT₁ blokátorů je bezpečné a má optimální vliv nejen na léčbu hypertenze [3]. Léčbu AT₁ blokátory provází velmi nízký výskyt NÚ (tab. 1). Zejména se může objevit nauzea, bolest hlavy, hypotenze, závrativost a hyperkalemie.

AT₁ blokátory jsou snášeny lépe než inhibitory ACE

Metaanalýza Cochraneova institutu potvrdila, že AT₁ blokátory jsou tolerovány lépe než inhibitory ACE, a to při srovnatelné mortalitě [4]. Ačkoliv obě skupiny antihypertenziv jsou velmi hojně používány, spolehlivá data o vlivu AT₁ blokátorů na mortalitu chyběla.

Do metaanalýzy, která kromě mortality a KV příhod sledovala i NÚ, byly zařazeny studie, které srovnávaly inhibitor ACE s AT₁ blokátorem. Jednalo se o práce publikované do července roku 2014 s minimální délkou trvání 1 roku. Kritériím odpovídalo 9 studií a celkový počet účastníků přesahoval 11 000. K vyhodnocení byly použity standardní metodologické postupy The Cochrane Collaboration. Výsledkem byl závěr, že léčba AT₁ blokátory se v porovnání s inhibitory ACE neliší v celkové mortalitě (poměr rizik – RR = 0,98), ve výskytu KV příhod (RR = 1,07) a ani v mortalitě z KV příčin (RR = 0,98). Odlišnost byla pouze v počtu pacientů, kteří ukončili léčbu pro NÚ (RR = 0,83; absolutní redukce rizika 1,8 %). U AT₁ blokátorů bylo ukončení léčby pro NÚ významně vzácnější než u inhibitorů ACE. Hlavním důvodem přerušení léčby u inhibitorů ACE byl suchý kašel. Rozdíl v NÚ byl sice mírný, ale statisticky významný, a jeho existenci podporovaly kvalitní silné důkazy. Naopak zjištěná rovnocennost obou skupin léčiv ve vlivu na mortalitu a na výskyt

Tab. 1. Přehled AT₁ blokátorů a jejich dávkování

generický název	dávkování
losartan	1 × denně 50–100 mg
telmisartan	1 × denně 40–160 mg
valsartan	1 × denně 80–160 mg
kandesartan	1 × denně 8–32 mg
irbesartan	1 × denně 150–300 mg
olmesartan	1–2 × denně 600–800 mg

Tab. 3. AT₁ blokátory – indikace, nežádoucí účinky a kontraindikace

indikace	podobné jako u inhibitorů ACE, nemocní špatně snášející léčbu inhibitory ACE např. pro kašel
nežádoucí účinky	závratě, nauzea
kontraindikace	gravida (riziko malformace nebo i úmrtí plodu), možnost užívání ve fertilním věku pouze při účinné antikoncepci

Tab. 2. Interakce AT₁ blokátorů. Upraveno podle [14]

	interakce	mechanismus	účinek
AT ₁ blokátory	thiazidová diuretika	aditivní účinek	silný antihypertenzní účinek
	kalium šetřící diuretika	snížení renálního vylučování K ⁺	hyperkalemie
	NSA včetně vysokých dávek ASA	retence Na ⁺ a H ₂ O	snížený antihypertenzní účinek
	ionty lithia	snížené vylučování iontů lithia	akumulace iontů lithia

NSA – nesteroidní antirevmatika

KV příhod mohla být potenciálně zkeslená. Proto kvalita důkazů o mortalitě byla označena za střední a o výskytu KV příhod za nízkou.

Informací o vlivu sartanů na mortalitu je stále méně než zpráv o působení inhibitorů ACE, protože AT₁ blokátory nebyly porovnávány s placebem. Dosavadní data a zjištěné výsledky však napovídají, že obě skupiny léčiv jsou srovnatelné. Zároveň byl při léčbě AT₁ blokátory prokázán významně nižší výskyt NÚ vedoucích k ukončení léčby.

Srovnatelná účinnost a bezpečnost AT₁ blokátorů při léčbě hypertenze a jiných KV onemocnění

Všechna národní guidelines pro léčbu hypertenze doporučují AT₁ blokátory jako léky první volby nebo léky vhodné do kombinační léčby. Celkem 6 generických AT₁ blokátorů (tab. 2) má variabilní klinickou účinnost při kontrole hypertenze. Přídavné účinky na snížení TK byly v rámci ovlivnění hypertenze prokázány při kombinaci AT₁ blokátorů s tiazidovými diuretiky nebo s blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu. Kromě antihypertenzního účinku AT₁ blokátorů existují důkazy o příznivém působení u jedinců se srdečním selháním a u diabetického onemocnění ledvin zejména při intoleranci inhibitorů ACE. Na druhé straně dříve doporučovaná kombinovaná farmakologická blokáda systému RAAS inhibitory ACE v kombinaci s AT₁ blokátory se již při léčbě hypertenze v současnosti nepoužívá. Důvodem tohoto léčebného přístupu je, že neexistují žádné věrohodné důkazy o KV výhodách takovéto kombinace, která naopak může být riziková z hlediska vzniku renální dysfunkce a hyperkalemie.

AT₁ blokátory jsou velmi dobře tolerovány jak v monoterapii, tak i v kombinaci s jinými antihypertenzivy, což zlepšuje adherenci k léčbě. Proto se staly základem farmakoterapie 1. a 2. stadia hypertenze [5]. Často používána je fixní kombinace s tiazidovým diuretikem hydrochlorothiazidem.

Interakce AT₁ blokátorů s diuretiky a nesteroidními antirevmatiky uvádí tab. 3.

Volba AT₁ blokátoru s ohledem na přidružená onemocnění

Prozatím není jednoznačně stanoveno, který konkrétní AT₁ blokátor má být podáván s ohledem na komorbiditu pacientů.

Současné názory na výběr AT₁ blokátoru [6]:

1. Je-li cílem snížení celkového KV rizika, má se u vysoce rizikových pacientů podávat telmisartan nebo losartan
2. Při přítomnosti srdečního selhání je vhodný losartan, kandesartan nebo valsartan
3. Podání valsartanu má být zváženo u pacientů s dysfunkcí levé srdeční komory po nedávno prodělaném infarktu myokardu
4. U hypertoniků s vysokým rizikem cévní mozkové příhody je lékem první volby losartan, pravděpodobnost vzniku iktu snižuje také telmisartan, eprosartan a kandesartan

5. U jedinců s fibrilací síní v anamnéze se doporučuje telmisartan, riziko nově vzniklé síňové fibrilace snižuje také losartan, kandesartan a valsartan
6. U pacientů s možností vzniku diabetes mellitus působí protektivně celá řada AT₁ blokátorů: losartan, telmisartan, irbesartan, kandesartan a valsartan. Valsartan navíc zvyšuje citlivost na inzulin u obézních pacientů s hypertenzí, podávání telmisartanu pacientům s inzulinovou rezistencí či diabetes mellitus příznivě ovlivňovalo hladiny glukózy nalačno a hladiny inzulinu, telmisartan a valsartan v této skupině nemocných snižoval riziko hospitalizace pro cévní mozkové příhody, riziko infarktu myokardu nebo srdečního selhání. U obézních hypertoniků s projevy metabolického syndromu má být pro inzulin-senzitizující účinek zvážena aplikace telmisartanu (agonisty receptorů PPAR γ). Pacientům s diabetes mellitus by naopak neměl být podáván olmesartan. Pro pacienty s diabetickou nefropatií jsou vhodnými léky první volby losartan a irbesartan, u této skupiny je přínosné i podávání valsartanu a kandesartanu. Proteinurii ze všech AT₁ blokátorů nejúčinněji snižuje telmisartan
7. U pacientů s vysokou hyperurikémií je lékem volby losartan, protektivní účinky má i irbesartan. Telmisartan je z hlediska sérové hladiny kyseliny močové neutrální, kandesartan, olmesartan a valsartan mohou urikemii zvyšovat
8. U mužů s erektilní dysfunkcí (ED) se doporučuje valsartan, irbesartan a losartan; irbesartan byl přínosný i u pacientů s ED po prostatektomii, telmisartan neměl na ED vliv

Výsledky sartanových studií [7]

Studie LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) porovnávala losartan a betablokátor atenolol v souvislosti s kardiovaskulární a cerebrovaskulární morbiditou a mortalitou. Oba léky snižovaly TK obdobně. Losartan byl oproti atenololu spojen s poklesem celkového relativního rizika o 13 % ($p = 0,021$) a také se snížením relativního rizika rozvoje fatální i nefatální cévní mozkové příhody o 25 % ($p = 0,001$). Léčba losartanem v porovnání s atenololem vedla k výraznější redukci hypertrofie levé srdeční komory.

Studie TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease) porovnávala telmisartan s placebem. Prokázala příznivý efekt telmisartanu při snížení mortality a morbidity z KV příčin. Současně došlo k významnému poklesu prevalence hypertrofie levé srdeční komory.

Studie TRENDY (Telmisartan versus Ramipril in renal Endothelial Dysfunction in type 2 diabetes), **DETAIL** (Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril) a **IRMA 2** (Irbesartan in patients with type 2 diabetes and Micro-Albuminuria) prokázaly renoprotektivní efekt sartanů a inhibitorů ACE u pacientů s diabetickým postižením ledvin. Léčba vedla ke zlepšení funkcí endotelu a k významnému poklesu albuminurie.

Metaanalýza 31 studií zahrnující 225 764 pacientů léčených blokátory RAAS, blokátory kalciových kanálů a dalšími antihypertenzivy prokázala snížení rizika městnavého srdečního selhání o 24 % s poklesem systolického TK o 5 mm Hg. Současně došlo k výraznějšímu poklesu rizika srdečního selhání ve skupinách podstupujících léčbu sartany nebo inhibitory ACE v porovnání s blokátory kalciových kanálů [8].

Inhibitory ACE a AT₁ blokátory patří v současné době k základním farmakům používaným u pacientů s KV onemocněními. Která z těchto skupin představuje pro pacienty větší přínos, je již dlouho předmětem debaty. Studie zveřejněná v lednu roku 2016 porovnávala přínos a bezpečnost podávání inhibitorů ACE a AT₁ blokátorů u pacientů bez přítomného srdečního selhání.

Metaanalýza randomizovaných studií z databází PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials a odborné literatury zahrnující období od ledna roku 1980 do dubna roku 2015

Cílem bylo porovnání inhibitorů ACE a AT₁ blokátorů na celkovou mortalitu, KV mortalitu, incidenci infarktu myokardu, anginy pectoris, cévních mozkových příhod, srdečního selhání, provedených revaskularizací, nově vzniklého diabetu, terminálního stadia selhání ledvin, hyperkalemie, dvojnásobného zvýšení sérových hladin kreatininu a přerušení léčby pro vedlejší účinky.

Hodnocená data ze 106 studií zahrnovala 254 301 pacientů bez přítomného srdečního selhání, průměrná doba sledování byla $3,2 \pm 1,7$ roku. Celkem 58 studií porovnávalo inhibitory ACE s placebem nebo aktivními kontrolami (49,6 % pacientů, průměrná doba sledování 3,2 roku) a dalších 42 studií AT₁ blokátory s placebem nebo aktivními kontrolami (41,6 % pacientů, průměrná doba sledování 3 roky). Přímé porovnání inhibitorů ACE a AT₁ blokátorů provedlo 8 studií (8,9 % pacientů, průměrná doba sledování 3,4 roku). Z placebem kontrolovaných studií s inhibitory ACE bylo 56 % (18 ze 32) provedeno po roce 2000 a 28 % (9 ze 32) po roce 2005 [9]. Do metaanalýzy nebyly zařazeny studie s podáváním kombinace inhibitorů ACE s AT₁ blokátory, studie u pacientů s maligními onemocněními a u pacientů mladších 18 roků.

Porovnání inhibitorů ACE/AT₁ blokátorů s placebem

Inhibitory ACE oproti placebu vedly k většímu poklesu celkové mortality (RR = 0,91), KV mortality (RR = 0,85), výskytu infarktu myokardu (RR = 0,83), anginy pectoris (RR = 0,93), cévní mozkové příhody (RR = 0,85), srdečního selhání (RR = 0,77), revaskularizace (RR = 0,93), nově vzniklého diabetu (RR = 0,86) a zdvojnásobení sérové hladiny kreatininu (RR = 0,62), ale při vyšším zastoupení pacientů s vysazením léčby z důvodu nežádoucích příhod (RR = 1,24).

AT₁ blokátory v porovnání s placebem vedly k většímu snížení výskytu cévních mozkových příhod (RR = 0,91), srdečního selhání (RR = 0,89), nově vzniklého diabetu

(RR = 0,89), terminálního selhání ledvin (RR = 0,57) a zdvojnásobení sérové hladiny kreatininu (RR = 0,86), ale zvýšily riziko hyperkalemie (RR = 2,05). Rozdíl mezi výsledky u inhibitorů ACE a AT₁ blokátorů (test interakce) byl významný u celkové mortality ($p_{\text{int}} = 0,04$) a KV mortality ($p_{\text{int}} = 0,05$), což znamená, že inhibitory ACE snížily mortalitu v porovnání s placebem, zatímco AT₁ blokátory nikoliv.

Při hodnocení výsledků studií porovnávajících inhibitory ACE a AT₁ blokátory s placebem bylo zjištěno, že pouze inhibitory ACE, a nikoli AT₁ blokátory snižovaly celkovou mortalitu, riziko úmrtí z KV příčin a riziko infarktu myokardu.

Metaregresní analýza ukázala, že zjištěný rozdíl byl ovlivněn vyšším výskytem sledovaných ukazatelů v placebových skupinách studií s inhibitory ACE. Bylo to způsobeno odlišnou úrovní primární i sekundární péče o pacienty o dekádu dříve, než byly zahájeny studie s AT₁ blokátory. Většina studií s inhibitory ACE byla provedena před rokem 2000, zatímco všechny studie s AT₁ blokátory až po roce 2000. Analýza zahrnující pouze studie provedené po roce 2000 žádný rozdíl v ovlivnění rizika výskytu sledovaných ukazatelů mezi inhibitory ACE a AT₁ blokátory neukázala. Výjimkou bylo přerušení léčby z důvodu NÚ, které byly při podávání AT₁ blokátorů významně méně časté.

Porovnání inhibitorů ACE/AT₁ blokátorů s aktivní kontrolou

Inhibitory ACE vedly k většímu snížení rizika infarktu myokardu (RR = 0,88), nově vzniklého diabetu (RR = 0,78) a zdvojnásobení sérové hladiny kreatininu (RR = 5,56). Došlo ke zvýšení rizika anginy pectoris (RR = 1,09), cévní mozkové příhody (RR = 1,16), hyperkalemie (RR = 3,12) a vysazení léčby z důvodu nežádoucích příhod (RR = 1,24).

Přímé porovnání inhibitorů ACE a AT₁ blokátorů

Porovnání prokázalo srovnatelné výsledky u všech sledovaných ukazatelů včetně celkové mortality, KV mortality a infarktu myokardu. Výjimkou bylo riziko vysazení léčby pro výskyt NÚ, které bylo u AT₁ blokátorů o 28 % nižší (RR = 0,72) než u inhibitorů ACE.

Problematika farmakoterapie hypertenze zahrnující léčbu inhibitory ACE a AT₁ blokátory je předmětem několika publikací v českých monografiích a časopisech [10–13].

Závěr

Primárním cílem léčby KV onemocnění je ovlivnění existujících rizikových faktorů, a tím snížení výskytu KV příhod a následně morbidit a mortality. Především u pacientů s vysokým rizikem poškození cílových orgánů je důležité individuální posouzení vhodné léčby. Jednotlivé AT₁ blokátory mohou kromě TK příznivě ovlivnit i další klinické ukazatele. Tento přídatný účinek se však u jednotlivých AT₁ blokátorů liší, a proto je při výběru vhodného AT₁ blokátoru nutné přihlídnout ke komorbiditám konkrétního pacienta.

Literatura

1. Mielke MM, Rosenberg PB, Tschanz J et al. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69(19): 1850–1858.
2. Roselli F, Tartaglione B, Federico F et al. Rate of MMSE score change in Alzheimer's disease: influence of education and vascular risk factors. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111(4): 327–330. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.10.006>>.
3. Poulter N. ARBs in hypertension. *Br J Cardiol* 2010; 17(Suppl): s6–s9. Dostupné z WWW: <<https://bjcardio.co.uk/2010/05/arms-in-hypertension/>>.
4. Li EC, Heran BS, Wright JM. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (8): CD009096. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009096.pub2>>.
5. Abraham HM, White CM, White WB. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf* 2015; 38(1): 33–54. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40264-014-0239-7>>.
6. Dézsi CA. The different therapeutic choices with ARBs. Which one to give? When? Why? *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; 16(4): 255–266. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40256-016-0165-4>>.
7. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C et al. Blood pressure reduction and renin-angiotensin system inhibition for prevention of congestive heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2009; 30(6): 679–688. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn575>>.
8. Verdecchia P, Gentile G, Angeli F et al. Beyond blood pressure: evidence for cardiovascular, cerebrovascular, and renal protective effects of renin-angiotensin system blockers. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2012; 6(2): 81–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1753944712444866>>.
9. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.019>>.
10. Widimský J, Widimský J, jr. Esenciální a sekundární hypertenze pro praxi. Triton: Praha 2005. ISBN 80–7254–711–9.
11. Widimský J, Monhart V. Antagonisté receptorů angiotenzinu II. typu AT₁ (AT₁ blokátory). In: Widimský J et al. Hypertenze. 3. vyd. Triton: Praha 2008: 362–379. ISBN 978–80–7387–077–5.
12. Widimský J, Monhart V. Antagonisté receptorů angiotenzinu II. typu AT₁ (AT₁ blokátory). In: Widimský J et al. Antagonisté renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Triton: Praha 2011: 113–158. ISBN 978–80–7387–499–5.
13. Widimský J, Widimský J jr. Farmakoterapie hypertenze. Maxdorf: Praha 2016. ISBN 978–80–7345–477–7.
14. Van Zwieten PA, Farsang C. Interactions between antihypertensive agents and other drugs. *Blood Press* 2003; 12(5–6): 351–352.

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.

✉ monhart@uvn.cz

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – VFN Praha
www.uvn.cz

Doručeno do redakce 4. 4. 2017

Přijato po recenzi 21. 4. 2017