

Vēlreiz par renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu...

Vai visi angiotensīna receptoru blokatori patiešām ir pilnīgi vienādi?

Oskars Kalējs,

kardiologs, *Dr.med.*, RSU Iekšējās slimību katedras profesors, Latvijas Kardiologu biedrības valdes loceklis, Eiropas Kardiologu biedrības un Amerikas Kardioloģijas kolēģijas īstenais loceklis

Īsumā

Raksts iecerēts kā daļa no cikla, kurā centīsimies palūkoties daudz dziļāk šajā fantastiskajā, lieliskajā, unikālajā un tik sarežģītajā sistēmā – renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmā. Kāpēc skats aiz horizonta, un kāpēc tēmas saistība ar horizontu? Ja atceramies Tālo Austrumu filozofisko stāstu par kāpšanu kalnā, jaunu kalnu un jaunu horizontu ieraudzīšanu... Šajā reizē ar tādu provokatīvu piesitienu. Ir 2019. gada pavasaris, ir publicētas Eiropas Kardiologu biedrības un Eiropas Hipertensijas biedrības jaunās 2018. gada vadlīnijas, starptautiski citējamajā presē ir publicēti gana daudzi interesanti raksti...

Un tomēr – vai visi angiotensīna receptoru blokatori (ērtības labad turpmāk lietosim profesionālajā vidē pieņemto apzīmējumu sartaņi vai abreviatūru ARB) patiešām ir pilnīgi vienādi? Ja tā, tad nav nekādas nozīmes, vai konkrētajam pacientam izvēlamies sartaņu A vai D, bet ja nu tomēr kādas atšķirības ir?

Raksta autors, kā jau tas ierasts, nekādā gadījumā nepretendē uz "vienīgās un absolūtās patiesības" paudēja lomu, medicīna ir gan māksla, gan amats, gan zinātne, kā sacījis profesors Pauls Stradiņš, un izvēle pamatojas uz katra ārsta profesionālajām zināšanām un klīnisko pieredzi, tomēr...

Parudzīsimies uz ARB jeb sartaņu lietojumu klīniskajā praksē un pašiem sartaņiem.

ARB klīniskajā praksē

ARB klīniskajā praksē tiek izmantoti kopš 1995. gada un ir zināms, ka šī medikamentu grupa ir efektīvs antihipertensīvs līdzeklis ar izcilēm panesības profilēm. ARB piemīt izteiktāka arteriālo asinsspiedienu (AAS) pazeminoša iedarbība, ja tos lieto kopā ar tiazīdu diurētiskiem līdzekļiem un dihidropiridīna tipa kalcija kanālu blokatoriem, tai pašā laikā nepalielinot blakusparādību biežumu. Bez AAS pazeminošajiem efektiem un ar to saistītajiem ieguvumiem ARB ir pierādīta mirstību un orgānu sistēmu bojājumu, kā arī kardiovaskulāro notikumu samazinoša ietekme pacientiem ar sirds mazspēju un hronisku nieru slimību, īpaši, ja tā saistīta ar 2. tipa cukura diabētu.

Visi astoņi ARB, kas ir apstiprināti lieto-

šanai ASV un Eiropā, ir nepeptīdu savienojumi, ko raksturo bifenila, tetrazola, benzimidazola vai nebifeniltetrazola grupas. Kandesartānam, olmesartānam, irbesartānam, losartānam un valsartānam ir kopēja tetrazola-bifenila struktūra, kandesartānam un telmisartānam ir kopīga benzimidazola grupa, un eprosartānam ir nebifenila, netetrazola ķīmiskā struktūra.

Visiem aktīvajiem ARB, izņemot irbesartānu, ir brīva karboksilskābes grupa. No otras puses, azilsartāna medoksomils ir strukturāli līdzīgs kandesartānam, izņemot tetrazola gredzena vietā 5-okso-1,2,4-oksadiazolu. (Skat. 1. attēlu.)

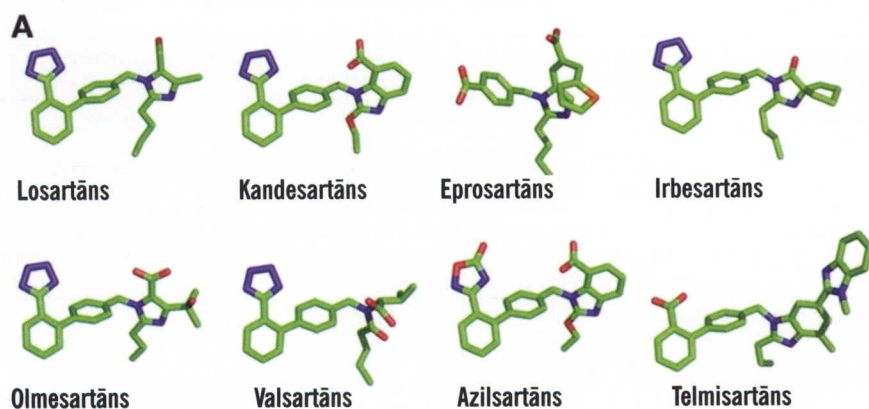
ARB ir vairāk afinitātes pret angiotensīna receptoriem ATR1 nekā ATR2, un tie var bloķēt angiotensīna II darbību ATR1 neatkarīgi no tā, vai tas ir radies angiotensīna konvertējošā enzīma darbības rezultātā vai citiem enzīmiem, piemēram, sirds himāzes vai katepsīna G ietekmes rezultātā. ATR1 saistīšanās afinitāte nav tieši saistīta ar ARB antihipertensīvo iedarbību. Visi ARB ir nepārvarami antagonisti, izņemot losartānu. Augstākas angiotensīna II koncentrācijas nevar pārvarēt nepārvaramu ARB ietekmi, bet nav konstatēta AT1 blokādes pārvaramības ietekme uz klīniskajiem iznākumiem dažādu kardiovaskulāro slimību grupu pacientiem.

1. tabulā raksturotas astoņu pieejamo ARB farmakokinētiskās īpašības, tostarp eliminācijas pusperiods, T_{max} (laiks līdz maksimālajai koncentrācijai plazmā), biopieejamība, eliminācijas ceļš, zāļu mijiedarbība un citohroma P450 metabolisms.

Daži skaidrojumi par 1. tabulu un nianšes.

Visi ARB palielina litija reabsorbciju, tāpēc jāizvairās no ARB vienlaikus lietošanas ar litiju. To maksimālais efekts uz asinsspiedienu rodas aptuveni 3–6 stundas pēc ievadīšanas.

1. attēls | FDA un EMA reģistrēto ARB ķīmiskās struktūras [6]



Losartāns metabolizējas aknās caur citohroma P450 (CYP) sistēmu, lai veidotu aktīvo metabolītu EXP3174, kas, intravenozi ievadot, ir 10–40 reizu spēcīgāks nekā losartāns. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem tā deva jāsamazina uz pusi. Lai gan pārtika aizkavē losartāna uzsūkšanos un samazina tā maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{max}), šis efekts netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu (pēc *Israeli* datiem [10]). Flukonazols, CYP2C9 inhibitor, palielina EXP-3174 eliminācijas pusperiodu, bet samazina tā bioloģisko veidošanos no losartāna, samazinot tā lauku-

mu zem līknes (AUC) un C_{max} attiecīgi par 47% un 30%.

Rifampīns, uridīna 5'-difosforglukuronoziltransferāzes (UDP) un pan-CYP enzīmu inducētājs, samazina losartāna AUC un EXP-3174 attiecīgi par 35% un 40%. Tādējādi jebkuri CYP2C9 enzīma inhibitori vai induktori var samazināt losartāna efektivitāti un jāapsver zāļu izvēles laikā. Trīs no ARB (kandesartāna cileksetils, olmesartāna medoksomils, azilsartāna medoksomils) ir pirmzāles (*pro-drugs*), un tām ir nepieciešama aktīvās formas (kandesartāns, olmesartāns un azilsartāns) aktivācija kuņģa un zar-

nu traktā un aknās. Olmesartāna C_{max} gados vecākiem pacientiem palielinās par 14%, bet tas nav klīniski nozīmīgs. Olmesartāna vidējais laukums zem līknes (AUC) arī ir ievērojami palielināts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl <20 ml/min), un, lai arī ieteicams ievērot piesardzību, devas pielāgošana nav ieteicama. Eprosartāns, irbesartāns, telmisartāns un valsartāns ir klasiskas aktīvās vielas, un tiem nav nepieciešama metaboliska aktivācija. Irbesartānam ir viens no augstākajiem biopieejamības rādītājiem starp ARB. Irbesartānam ir arī gandrīz lineāra devu atbildes

1. tabula | Sartānu farmakoloģija (adaptēts no [31])

ARB (sartāns)	Pusizvades laiks (h)	T _{max} (h) – maksimālās koncentrācijas sasniegšanas laiks	Biopieejamība	Eliminācijas ceļi: Nieru izvade (N) biliāra/fekāla (B)	Mijiedarbība ar pārtikas produktiem	Medikamentu mijiedarbības ietekme	Citohroma P450 (CYP) metabolisms
<i>Losartan</i>	2	1–1.5	33%	35% N; 60% B	Pastāv	Rifampin, fluconazole	2C9, 3A4
<i>Candesartan cilexetil</i>	9	2–5	42%	33% N; 67% B	Nav datu	Nav datu	2C9 (niecīgs)
<i>Eprosartan</i>	5–9	1–3	63%	7% N; 90% B	Pastāv	Nav datu	Nav datu
<i>Irbesartan</i>	11–15	1.3–3	60–80%	20% N; 80% B	Nav datu	Nav datu	2C9, 3A4 (niecīgs)
<i>Telmisartan</i>	24	0.5–1	43%	<1% N; >97% B	Nav datu	Digoxin	Nav datu
<i>Valsartan</i>	6	2–4	23% (kapsulas) 50% (šķīdums)	13% N; 83% B	Pastāv	Nav datu	2C9 (vāji izteikts)
<i>Olmesartan medoxomil</i>	12–14	1.7–2.5	26%	35–50%N; 50–65% B	Nav datu	Nav datu	Nav datu
<i>Azilsartan medoxomil</i>	12	1.5–3	60%	42% urīns; 55% B	Nav datu	Nav datu	2C9, CYP2B6 (niecīgs), CYP2C8 (niecīgs)

2. tabula | Sartānu devas un indikācijas ārpus arteriālās hipertensijas (adaptēts no [31])

ARB (sartāns)	Sākuma deva (mg/diennaktī)	Maksimālā deva (mg/diennaktī)	Lietošanas rekomendācijas / intervāls starp devām	Indikācijas ārpus pamata indikācijas – arteriālā hipertensija. Rekomendētais lietojums
<i>Losartan</i>	50	100	Vienu vai divas reizes diennaktī	Diabētiskā nefropātija, ja seruma kreatinīna līmenis ir paaugstināts un ir fiksēta proteinūrija pacientiem ar arteriālo hipertensiju un 2. tipa cukura diabētu. Insultu biežuma samazinājums pacientiem ar hipertensiju un kreisā kambara hipertrofiju (izņemot afroamerikāņus)
<i>Candesartan cilexetil</i>	16	32	Vienu vai divas reizes diennaktī	Hroniskas sirds mazspējas ārstēšana (NYHA II–IV klase)
<i>Eprosartan</i>	600	800	Vienu vai divas reizes diennaktī	Ir literatūras dati par cerebrovaskulāro notikumu samazinājumu
<i>Irbesartan</i>	150	300	Vienu reizi diennaktī	Diabētiskā nefropātija, ja seruma kreatinīna līmenis ir paaugstināts un ir fiksēta proteinūrija pacientiem ar arteriālo hipertensiju un 2. tipa cukura diabētu
<i>Telmisartan</i>	40	80	Vienu reizi diennaktī	Kardiovaskulārā riska samazināšana pacientiem, kuri nespēj lietot angiotensīnu konvertējošo enzīma inhibitorus. Ir literatūras dati par nefroprotektīvu darbību 2. tipa cukura diabēta pacientiem un pacientiem ar metabolo funkciju traucējumiem
<i>Valsartan</i>	80 vai 160	320	Vienu reizi diennaktī	Hroniskas sirds mazspējas ārstēšana (NYHA II–IV klase). Kardiovaskulārās mirstības samazinājums klīniski stabiliem pacientiem ar kreisā kambara funkcijas traucējumiem pēc miokarda infarkta
<i>Olmesartan medoxomil</i>	20	40	Vienu reizi diennaktī	Nav
<i>Azilsartan medoxomil</i>	40 vai 80	80	Vienu reizi diennaktī	Nav

reakcija ar plato 300 mg. Telmisartānam ir garākais angiotensīna II receptoru blokēšanas laiks starp šobrīd reģistrētajiem ARB ar vidējo pusperiodu 24 stundas. Tam ir strauja iedarbības sākšanās aptuveni 0,5–1,0 stundas pēc medikamenta lietošanas. Tiesa gan, telmisartāna vienlaikus lietošana ar digoksīnu palielina digoksīna līmeni plazmā, kas var izraisīt digoksīna toksiskumu, kas ir sekundāra izpausme P-glikoproteīna blokādei. Valsartāna biopieejamība šķīduma formā ir lielāka nekā kapsulu veidā. (Skat. 2. un 3. tabulu.)

Visnotaļ interesantu rakstu, pamatojoties uz pētījuma REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*) reģistra datiem, 2017. gadā žurnālā *The Heart* publicēja pētnieku grupa, kuru vadīja L. Potier. [3] Šajā analizē, kurā piedalījās 40 625 cilvēki no REACH reģistra, tika konstatēts, ka, salīdzinot ar ACEI lietošanu, ARB standarta lietošana bija saistīta ar zemāku nozīmīgu kardiovaskulāro notikumu skaitu (ko labi zinām kā abreviatūru MACE – *Major Adverse Cardiovascular Events*), jo īpaši ambulatorajiem pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku. Apakšgrupu analīze atklāja līdzīgus rezultātus neatkarīgi no diabēta, sirds maz-

spējas vai hroniskas nieru slimības anamnēzē, tomēr atšķirība starp ARB un ACEI lietošanu un tās ietekmi uz klīniskajiem iznākumiem bija nozīmīga tikai pacientu apakšgrupā ar nozīmīgām aterosklerotiskām izmaiņām, kas, savukārt, norādīja uz būtisku mijiedarbību saistībā ar visu veidu mirstību.

Vairumam nejausināto kontrolēto pētījumu ACEI un ARB ir bijuši saistīti ar samazinātu nozīmīgu kardiovaskulāro gadījumu skaitu, salīdzinot ar placebo vai citiem salīdzināmiem farmakoloģiskiem līdzekļiem, tostarp pacientiem ar augstu kardiovaskulāro risku. Tomēr, ņemot vērā šo divu zāļu grupu dažādos darbības mehānismus, varētu gaidīt atšķirīgus klīniskos efektus un ietekmi uz dažādiem klīniskajiem iznākumiem. *Van Vark et al.* 2012. gada publicētā metaanalīzē apliecina, ka tieši ārstēšana ar ACEI, bet ne ar ARB, samazināja mirstību pacientiem ar arteriālo hipertensiju. Liela apjoma metaanalīzē tika secināts, ka ACEI samazināja visu cēloņu mirstību, kardiovaskulāro mirstību un galvenos kardiovaskulāros notikumus, turpretim ARB pacientiem nav ieguvumu no šiem rezultātiem. Tomēr nesēn veiktā (*Bangalore et al.* 2016) metaanalīze norādīja uz vairākām atšķirībām ACEI, salīdzinot ar pla-

cebo un ARB, salīdzinot ar placebo. [28] Lielākā daļa pētījumu ar ACEI tika veikti desmit vai vairāk gadus agrāk nekā ARB pētījumi, turklāt ar zemāku placebo gadījumu skaitu, kas atspoguļoja vienlaikus optimizēto zāļu lietošanu ARB pētījumos salīdzinājumā ar ACEI pētījumiem. Šajā ziņojumā, kurā tika analizēti dati tikai pēc 2000. gada publicētajiem pētījumiem, rezultāti bija līdzīgi starp ACEI un placebo un ARB, salīdzinot ar placebo. Atbilstoši šiem rezultātiem, analizējot ACEI/ARB mijiedarbību un terapijas kvalitāti, mēs atklājām nozīmīgu ARB pozitīvās ietekmes palielināšanos attiecībā pret ACEI, tostarp arī runājot par mirstību un par mūsdienīgu medicīniskās terapijas optimizāciju.

Dažos no galvenajiem nejausinātajiem pētījumiem, kas salīdzināja ACEI un ARB, starp abām klasēm netika konstatēta būtiska atšķirība. Tomēr jāpiemin, ka trijos vecākajos pētījumos lietotās ARB devas bija zemākas par pašlaik ieteicamo lielāko devu, savukārt triju nesēn veikto pētījumu neitrālie rezultāti var būt agresīvākas ārstnieciskās taktikas sekas, izmainīta sapratne par jēdzienu "optimāla medicīniskā terapija". Tika konstatēta vēl viena atšķirība ACEI un ARB

3. tabula | Sartānu farmakoloģiskā un farmakokinētiskā mijiedarbība [32]

	Mijiedarbība ar pārtiku	Medikamentu mijiedarbība	Devas aknu bojājuma gadījumā	Devas nieru bojājuma gadījumā	Šūnu efekti*	Saistīšanās ar AT ₁ receptoriem
<i>Losartan</i>	10% pazemina biopieejamību	Rifampin, fluconazole	↓ sākotnējo devu	Nav nepieciešama devas maiņa	↓↓URAT1, ↑PPAR-γ, ↓TxA ₂ /PGH ₂	Pārvarama
<i>Valsartan</i>	≈50% pazeminājums AUC (nav statistiski ticamu datu)	Nav datu	Nav nepieciešama devas maiņa	Nav nepieciešama devas maiņa	Nav datu	Nepārvarama
<i>Irbesartan</i>	Nav datu	Nav datu	Nav nepieciešama devas maiņa	Nav nepieciešama devas maiņa	↓↓TxA ₂ /PGH ₂ , ↑PPAR-γ, ↓ šūnu augšana	Nepārvarama
<i>Candesartan</i>	Nav datu	Nav datu	↓ sākotnējo devu pacientiem ar vidēji smagiem aknu bojājumiem	Nav nepieciešama devas maiņa	PPAR-γ	Nepārvarama
<i>Telmisartan 80 mg</i>	6%–20% pazemina biopieejamību	<i>Digoxin</i>	Lietošana ar piesardzību	Nav nepieciešama devas maiņa	↑PPAR-γ, ↓↓ šūnu augšana, ↓ oksidatīvais stress	Nepārvarama
<i>Eprosartan</i>	Pagarina absorbciju (NS)	Nav datu	Nav nepieciešama devas maiņa	Nav nepieciešama devas maiņa (Neliels datu apjoms pieejams par taktiku nopietnas patoloģijas gadījumā)	Nav datu	Pārvarama
<i>Olmisartan</i>	Nav datu	Nav datu	Nav nepieciešama devas maiņa	Nav nepieciešama devas maiņa	Nav datu	Nepārvarama

AUC – laukums zem līknes; PGH₂ – prostaglandīns H₂; PPAR-γ – peroksisomu proliferatoraktīvais gamma receptors; NS – nenozīmīgi; TxA₂ – tromboksāns A₂; URAT1 – urātu transportētājs 1.

*PPAR-γ aktivitāte atzīmējama tikai telmisartāna terapeitiskās devās, tā kā ↑PPAR-γ aktivitāte netika sasniegta ar citu ARB terapeitiskajām devām.

pētījumos, proti – vairāk pacientu ar koronāro vai citu asinsvadu slimībām anamnēzē tika iekļauti AKEI pētījumos nekā ARB pētījumos. Tas var izskaidrot atšķirības starp iepriekšējām metaanalīzēm un rezultātiem 2016.–2018. gada publikācijās, norādot, ka ARB terapija pacientiem, kuriem iepriekš bijusi kardiovaskulāra slimība, varētu būt izdevīgāka nekā AKEI lietošana (Franz H. Messerli et al.) [30].

Turklāt neseno veiktā metaanalīze par saistību starp asinsspiedienu pazeminošajiem medikamentiem un asinsvadu slimībām pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu parādīja, ka ARB bija saistīti ar ievērojamu mirstības samazināšanos, salīdzinot ar jebkuru aktīvo salīdzinājumu, jo īpaši saistībā ar visu veidu mirstību pacientiem ar cukura diabētu un nieru slimību (Palmer) [29].

Visbeidzot – Eiropas Hipertensijas biedrības un Eiropas Kardiologu biedrības 2018. gada Arteriālās hipertensijas ārstēšanas vadlīnijās ARB ir līdzvērtīgi AKEI (skat. 4. tabulu).

Noslēguma vietā

Vai mēs varam apgalvot, ka visi ARB ir pilnīgi vienādi?

Noteikti, ka nevaram. Jā, katram ir savas

nianses, savas ķīmiskās, farmakokinētiskās un farmakodinamiskās atšķirības, un arī katram ir savi klīniskie pētījumi, uz kuriem arī tiek balstīti dati 2., 3. un 4. tabulā. Protams, eksistē kopējie klasei raksturīgie efekti, taču sava specifika katram tomēr ir.

Vai varam apgalvot, ka ARB izstums AKEI? Noteikti, ka ne, un negribētos piedalīties tādu šaubīgu prognožu veidošanā. Cilvēks ir pārāk unikāla un sarežģīta būtne, lai visus dzīvību nodrošinošos procesus uztvertu vienkāršoti.

“Es zinu tikai to, ka neko nezinu, bet citi nezina pat to,” reiz sacīja Sokrāts, taču dižajam prātotājam pieder arī cits aforisms: “Nav kauns nezināt, bet gan negribēt zināt.” Medicīnas zinātne ir spējusi milzu soļus, taču ļoti daudz kas šajos organisma dzīvības funkcijas džungļos vēl ir *terra incognita*. Uz pierādījumiem balstīta medicīna plus racionāla un adekvāta jaunāko zinātnes sasniegumu izmantošana ļauj ielūkoties aiz kalniem un aiz horizonta.

Bet par to jau atkal cits stāsts.

4. tabula | Piecas galvenās medikamentu klases veido arteriālās hipertensijas terapijas pamatu [15]

Rekomendācijas	Klase ^a	Līmenis ^b
Starp visiem antihipertensīviem medikamentiem AKE inhibitori, ARB, bēta blokatori, kalcija antagonisti un diurētiskie līdzekļi (tiazīdi un tiazīda grupas, kā hlortalidons un indapamīds) nejausīnātos kontrolētos pētījumos ir pierādījuši efektīvu asinsspiediena un kardiovaskulāro notikumu samazināšanos, un tie visi ir ierādīti ārstēšanas stratēģiju pamatā	I	A
Kombinēta terapija ir rekomendēta antihipertensīvās terapijas sākšanai lielākajai daļai pacientu. Vēlamās kombinācijās jāiekļauj RAS blokatori (vai nu AKE inhibitori, vai ARB) kopā ar kalcija antagonistu vai diurētisku līdzekli. Var lietot arī citas kombinācijas no piecām pamatzāļu klasēm	I	A
Bēta blokatori ir jākombinē ar jebkuru no citām pamatzāļu klasēm, ja ir specifiskas klīniskas situācijas, piemēram, stenokardija, pēc miokarda infarkta, sirds mazspēja vai sirds ritma kontrolei	I	A

Literatūra

- Jirgensons J, Kalējs O. Sirds un asinsvadu sistēma un ar to saistītās slimības. Grāmata: Klīniskā medicīna, I daļa. A. Lejnieka redakcijā. R., Medicīnas apgāds, 2010, 39.–447 lpp.
- Purviņš I., Purviņa S. Praktiskā farmakoloģija. Zāļu infocentrs, 2011.
- Potier L, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high vascular risk. *Heart* 2017;103:1339–1346. doi:10.1136/heartjnl-2016-310705
- Thomas Unger Ludovit Paulis Domenic A. Sica. Therapeutic perspectives in hypertension: novel means for renin-angiotensin-aldosterone system modulation and emerging device-based approaches. *European Heart Journal*, Volume 32, Issue 22, 1 November 2011: 2739–2747.
- Khurajam Dhanachandra Singh and Sadashiva S Karnik. Angiotensin Receptors: Structure, Function, Signaling and Clinical Applications. *J Cell Signal*. 2016 Jun; 1(2): 111.
- Karnik SS, Unal H, Kemp JR, Tirupula KC, Eguchi S, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli. *Pharmacol Rev*. 2015;67:754–819.
- De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T, et al. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*. 2000;52:415–472.
- Zhang H, Unal H, Gati C, Han GW, Liu W, et al. Structure of the Angiotensin receptor revealed by serial femtosecond crystallography. *Cell*. 2015;161:833–844.
- Zhang H, Unal H, Desnoyer R, Han GW, Patel N, et al. Structural Basis for Ligand Recognition and Functional Selectivity at Angiotensin Receptor. *J Biol Chem*. 2015; 290: 29127–29139.
- Israilli ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000;14(Suppl 1):S73–S86
- White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2014;16:14–26.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34:2159–2219.
- Dasgupta K, Quinn RR, Zarnke KB, et al. The 2014 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2014;30:485–501.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013;36(suppl 1):s11–s66
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
- Miura S, Karnik SS, Saku K. Review: Angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12:1–7.
- White WB, Weber MA, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension*, 2011;57:413–420.
- Cozaar: prescribing information. Merck Sharp & Dohme Corp; Whitehouse Station: Updated 2013. Retrieved from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020386s060lbl.pdf.
- Diovan: prescribing information Updated 2014. Novartis Pharmaceuticals Corp; East Hanover, NJ: Retrieved from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020665s034s035lbl.pdf.
- Atacand: prescribing information. Takeda Pharmaceutical Company; Wilmington, DE: Updated 2013. Retrieved from <http://www1.astrazeneca-us.com/pi/Atacand.pdf>.
- Avapro: prescribing information. Sanofi-aventis; Bridgewater, NJ. Updated 2014. Retrieved from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020757s064lbl.pdf.
- Benicar: prescribing information. Daiichi Sankyo; Parsippany, New Jersey: Updated 2014. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021286s031lbl.pdf.
- Micardis: prescribing information. Boehringer Ingelheim; Ridgefield, CT: Updated 2012. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020850s033lbl.pdf.
- Teveten: prescribing information. Abbott Laboratories; North Chicago, Illinois: Updated 2011. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020738s026lbl.pdf.
- Edarbi: prescribing information. Takeda Pharmaceutical Company; Deerfield, IL: Updated 2011. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/200796s000lbl.pdf.
- Song JC, White CM. Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic differences among angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacotherapy*, 2000;20:130–9.
- Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088–97.
- 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;91:51–60.
- Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;385:2047–56.
- Franz H, Messerli, Sripal Bangalore, Chirag Bavishi, Stefano F. Rimoldi. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension. To Use or Not to Use? *JACC* 2018;71:1474–1482.
- Abraham HMA, White CM, William B. White. The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases. *Drug Saf*. 2015 Jan; 38(1): 33–54.
- Mark A. Munger. Use of Angiotensin Receptor Blockers in Cardiovascular Protection Current Evidence and Future Directions. *Pharmacy&Therapeutics*, January 2011, Vol. 36 No. 1, 22–40.