

# Hipertansiyon Tedavisinde Yeni Bir Adım: Angiotensin II Antagonistleri

A NEW APPROACH TO THE TREATMENT OF  
HYPERTENSION: ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS

Berrin UMMAN\*, Nevres KOYLAN\*\*

\* Uz.Dr.istanoul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,

\*\* Doç.Dr.stanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, İSTANBUL

## ÖZET

Renin angiotensin sistemi kardiovasküler homeostazisin sağlanmasında ve hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir düzenleyicidir. Hipertansiyon ve konjestif kalb yetersizliği tedavisinde angiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ile başarılı sonuçlar alınması, renin angiotensin sistemini bloke edebilecek diğer farmakolojik yaklaşımlara karşı giderek artan bir ilgi yaratmıştır. Son zamanlarda angiotensin II reseptör antagonistleri gerek deneysel gerekse klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır. Alınan sonuçlar angiotensin konverting enzim inhibitörleri ile angiotensin II antagonistlerinin antihipertansif etkilerinin mukayese edilebilir düzeyde olduğunu göstermektedir. Bunun yanında, ACE inhibitörlerinin bradikinin üzerinden olduğu düşünülen yan etkilerinin angiotensin II antagonistlerinde olmaması bir avantaj olarak değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Angiotensin II reseptörleri,  
; Angiotensin II antagonistleri

TKKh Kardiyoloji 1996, 9:118-122

## SUMMARY

The renin angiotensin system is a key regulator of cardiovascular homeostasis and has an important role in the disease pathophysiology. The successful use of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in the treatment of hypertension and congestive heart failure has led to a great deal of interest in new pharmacological approaches to block the renin-angiotensin system. In recent years, specific antagonists of angiotensin II receptors have been made available for experimental and clinical investigation. Studies have shown that the antihypertensive efficacy of angiotensin antagonists is comparable to that of ACE inhibitors. In addition, it is the advantage of angiotensin II antagonists that are almost free of the ACE inhibition and bradykinin related side effects.

Key Words: Angiotensin II receptors,  
Angiotensin II antagonists,  
Treatment of hypertension

TKlin J Cardiol 1996,9:118-122

**f** rtsrvin angiotensin sistemi kardiovasküler homeostazinin sağlanmasında ve hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir regülatördür. Özellikle hipertansiyon ve konjestif kalb yetersizliği tedavisinde angiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ile başarılı sonuçlar alınması renin angiotensin sisteminin bloke edilmesi konusuna giderek artan bir ilgi yaratmıştır (1,2). Renin angiotensin kaskadı angiotensinojenin renin tarafından parçalanarak angiotensin I ortaya çıkması ile başlar. İnaktif bir decapeptid olan angiotensin I'in akciğer kaynaklı bir

enzim olan ACE yardımıyla vazokonstrüktör hormon angiotensin II'ye dönüşmesi ile sonlanır (Şekil 1).

Renin angiotensin sisteminin inhibe edilmesinde ACE inhibisyonu dışında iki alternatif sözkonusu olabilir: Bunlardan biri renini inhibe etmek diğeri de angiotensin II reseptörlerini bloke etmektir (1). ACE'den daha spesifik bir enzim olan reninin inhibe edilmesi teorik olarak ilgi çekmekle birlikte klinik kullanıma uygun bir inhibitor ajan halen mevcut değildir.

Son yıllarda bazı angiotensin II reseptör antagonistleri geliştirilmiş ve bunlar giderek artan sayıda deneysel ve klinik çalışmalara konu edilmişlerdir (1). Genel olarak ACE inhibitörleri, gerekse angiotensin II antagonistleri renin angiotensin sistemini suprese etmeyi amaçlamakla beraber iki tedavi yaklaşımı arasında önemli farklar mevcuttur (2). ACE nonspesifik bir enzimdir ve

Geliş Tarihi: 4.1.1996

Yazışma Adresi: Dr.Berrin UMMAN  
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji ABD, 34390, Çapa, İSTANBUL



zerine etkileri bunların değişik dokulardaki rölatif miktarına ve inhibitörlerin dokulardaki dağılımına bağlı olacaktır. ACE inhibisyonundan sonra kan damarlarında bradikinin birikimine ait bulgular saptanmıştır (19). ACE inhibitörlerinin en önemli yan etkilerinden olan nonproduktif inatçı öksürüğün bu peptidler tarafından tetiklenen öksürük refleksine bağlı olduğu düşünülmektedir (20).

Son zamanlarda bradikininin, nitrik oksid ve prostaglandin E2/I2'nin endotelden salınımı üzerine güçlü stimulan etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu mekanizma ile ACE inhibitörlerinin iskemi ve reperfüzyon esnasında kalbin korunması, neointimal lezyonların baskılanması ve vazorelaksasyon üzerine etkileri olabileceği bildirilmiştir (22,23).

Damar duvarı ve diğer dokularda renin angiotensin enzimatik yolu dışında da angiotensin II sentezlenebildiği invitro olarak gösterilmiştir (24). Angiotensinojenden angiotensin I ve/veya angiotensin II sentezlenmesini sağlayan bazı non-renin enzimler bulunmuştur (lökosit chatepsin G, doku plazminojen aktivatörü) (25,26). Bunun yanında invitro olarak angiotensin I den angiotensin II oluşturabilen enzimler de belirlenmiştir (shatepsinD, chymase) (27,28). Bu enzimatik yolların invivo olarak her zaman aktif olup olmadığı veya sadece renin-ACE yolu bloke edildiğinde aktif hale geldiği henüz kesini olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar tarafından kronik ACE inhibisyonunda başlangıçta süprese olan plazma angiotensin II düzeylerinin zamanla tekrar artabildiği gösterilmiştir (13). Bu durum ya ACE inhibisyonunun tam olmaması ya da angiotensin II'nin bazı alterne yollardan sentezlenebilmesi ile açıklanmaktadır. Urata ve arkadaşları tarafından kronik ACE inhibisyonu durumunda kalpte non-ACE enzimlerden chmase'in sonuçta da angiotensin II sentezinin arttığı gösterilmiştir (28). Teorik olarak angiotensin II antagonistlerinin ACE inhibitörlerine kıyasla angiotensin II'nin etkilerini sentez yolu ve yerine bağlı olmaksızın daha eksiksiz olarak bloke ettiği düşünülebilir.

Renin angiotensin sistemi üzerine etkileri bakımından incelendiğinde ACE inhibitörlerinin kronik kullanımında plazma renin ve aniotensin I düzeylerinin arttığı, angiotensin II antagonistleri ile ise angiotensin II düzeylerinin de yükseldiği görülmektedir (2). Plazma renin aktivitesi ya da angiotensin II düzeylerinde bahsedilen bu reaktif artışları klinik olarak bir anlam taşıyıp taşımadığı zaman içerisinde anlaşılacaktır.

### Angiotensin II Antagonistleri v ACE İnhibitörlerinin Renal Etkileri

Böbreklerde angiotensin II'nin renal kan akımını, glomerüler filtrasyon hızını, glomerüler selektif permeabiliteyi, tubulustardan sodyum reabsorbsiyonunu ve reninin inhibisyonunu regüle ettiği bilinmektedir (29). Angiotensin II antagonistlerinin renal hemodinamik etkileri bazı çalışmalarda incelenmiştir. Spontan olarak hiper-

tansif köpeklerde losartanın efektif plazma akımını ve glomerüler filtrasyon hızını artırdığı, renal vasküler rezistansı azalttığı gösterilmiştir (30). Angiotensin II antagonistleri ile ACE inhibitörlerinin renal etkileri birbirine oldukça benzemektedir. Bu nedenle ACE inhibitörlerinin renal hemodinami üzerindeki etkilerinin predominant mediatörünün de angiotensin II olduğu düşünülmektedir (2).

Angiotensin II direkt ve potent bir antinatriüretik etkiye sahiptir. Gerek ACE, gerekse angiotensin II antagonistlerinin benzer natriüretik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (31). Angiotensin II infüzyonu ile sodyum ekskresyonunun azalması gibi ürik asid ekskresyonu da düşer. Bazı çalışmalarda ACE inhibitörleri ile ürikeri ürik asidin hafif derecede arttığı gösterilmiştir (2). Nakashima ve arkadaşları losartanın ürikeri ürik asid ekskresyonunu anlamlı derecede artırdığını ortaya koymuşlardır (32). ACE inhibitörlerinin ürik asid ekskresyonunu %20-30 artırmaya karşılık losartan %300 artırmaktadır (33). Son çalışmalara göre losartanın ürikeri ürik asid etkilerinin renin angiotensin sisteminin aktivite düşürmesi ile değil kimyasal yapısının özelliği ile ilgili olduğu düşünülmektedir (2). Losartan tedavisi ile böbreklerde ürik asidin hipersatürasyon konsantrasyonlarına ulaşılıp ulaşılamayacağı ve akut ürik asid nefropatisi riskinin olup olmadığı konusu araştırılmaya muhtaçtır.

ACE inhibitörlerinin böbrek hastalığı veya diabetik nefropatisi olan hastalarda filtrasyon fraksiyonunu ve proteinüriyi azalttığı daha önce gösterilmiştir. Yakın zamanlarda orta derecede böbrek yetersizliği ve proteinüri olan hipertansif hastalarda losartanın kan basıncını düşürdüğü ve protein itirahını azalttığı gösterilmiştir (34,34).

### Angiotensin II Antagonistleri ve ACE İnhibitörlerinin Etkinliği

ACE inhibitörleri renin angiotensin sistemi dışında kallikrein kinin sistemini de etkileyebileceğinden angiotensin II antagonistlerine göre daha yüksek etkinliklerinin olması teorik olarak beklenebilir. Bu nedenle angiotensin II antagonistlerinden losartanın antihipertansif etkinliği klinik çalışmalarda ACE inhibitörlerinden enalapril ile karşılaştırılmıştır. Diastolik kan basıncı 95 mmHg'dan fazla olan hospitalize hastalarda yapılan bir çalışmada günde 50, 100 ve 150 mg losartan, günde 10 mg enalapril ve plasebo ile karşılaştırılmış, 50 mg losartanın daha yüksek dozlar kadar etkili olduğu ve enalapri ile benzer antihipertansif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (36). Diastolik kan basıncı 100 mmHg ve üzerinde olan hastalarda yapılan çok merkezli ve büyük bir çalışmada 8 hafta süreyle losartan 10, 25, 50, 100 ve 150 mg dozlarında verilmiş, 20 mg enalapril ve plasebo ile kıyaslanmıştır. Günde 10 ve 25 mg losartan plasebodan farklı etki göstermemiş, 50 mg ve üstündeki dozlarda ise kan basıncını anlamlı derecede düşürmüştür. 50 mg üzerindeki dozların etkinliği arasında ve

mların 20 mg enalapril ile karşılaştırılmasında (ark ilamlı bulunmamıştır (37).

ACE inhibitörlerinin konjestif kalb yetersizliği tedavinde çok etkili oldukları, semptomları gidermek yanında sürviyi uzattıkları bilinmektedir (38). Angiotensin antagonistlerinin de hayvan modellerinde ve yakın imarlarda da kalb yetersizliği olan hastalarda hemodinamik parametreler üzerine olumlu etkilerinin olduğu jsterilmiştir (39).

Sonuç olarak, angiotensin II antagonistlerinin hormonal ve hemodinamik etkilerinin ACE inhibitörleri ile iemli ölçüde benzerlikleri mevcuttur (2). Yakın zamanlarda her iki grup ilacın antihipertansif etkilerinin birbirine yakın olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir (6,37). Angiotensin II antagonistlerinin böbrek hastadan ve kalb yetersizliğinde olumlu etkileri az sayıda ilışmada bildirilmekle beraber vaka sayısı fazla yeni ilışmalara ihtiyaç vardır (35,39). Angiotensin II antagonistlerinden losartan ile görülen ürikozürük etkinin 'ubun genel özelliği olmadığı ve ilacın kimyasal yapısına bağılı olduğu düşünölmektedir (2). Ürikozürük etkinin ir avantaj mı yoksa potansiyel bir zararlı etki mi olduğu zaman içerisinde aydınlanacaktır. ACE İnhibitörlerinin istenmeyen etkilerinden olan kuru öksürüğün losartan ile görölmemesi bir avantaj olarak sayılabilir (1,20). Angiotensin antagonistlerinin AT<sub>2</sub> reseptörleri ile skisi konunun az bilinen fakat çok ilgi toplayan bir önünü oluşturmaktadır. AT<sub>2</sub> reseptörlerinin stimüle edilmesi ya da AT<sub>1</sub> reseptörlerinin bloke edilmesi ile enzer antiproliferatif cevap alınması, anjioplasti sonrası restenoz olayı gibi yeni alanlarda angiotensin antagonistlerinin yeri konusunda yeni araştırma ve çalışmaları gerekli kılmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Wexler RR, Carini DJ, Duncia JV, Johnson AL, Wells GJ, Chiu AT, et al. Rationale for the chemical development of angiotensin II reseptör antagonists. *Am J Hypertens* 1992; 5(Suppl):209-20.
2. Burnier M, Waaber B, Brunner H. The advantages of angiotensin antagonism. *J Hypertens* 1994; 12(Suppl):7-15.
3. Zusman RM. Effects of converting enzyme inhibitors on the renin angiotensin aldosteron, bradykinin and arachidonic acid prostaglandin systems: Correlation of chemical struture and biological activity. *Am J Kidney Dis* 1987; 10(Suppl 1):13-23.
4. Ferner RE. Adverse effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Adv Drug React Bui* 1994; 141:528-31.
5. Pals DT, Mascuci FD, Denning GS, Sipsos F, Fessler DC. Role of the pressor action of angiotensin II in experimental hypertension. *Circ Res* 1971; 29:673-81.
6. Peach MJ, Chiu AT. Stimulation and inhibition of aldosteron biosynthesis invitro by angiotensin II and analogs. *Circ Res* 1974; 1(Suppl 1):34-5.
7. Duncia JV, Carini DJ, Chiu AT, Johnson AL, Price WA, Wong PC, et al. The discovery of DuP753, a potent, orally active nonpetide angiotensin II reseptör antagonist. *Med Res Rev* 1992; 12:149-91.
8. Timmermans PBMWM, Carini DJ, Chiu AT, Duncia JV, Price WA, Wells GJ, Wong PC. Angiotensin II reseptör antagonists: from discovery to antihypertensive drugs. *Hypertens* 1991; 18(Suppl III):III-136-42.
9. Timmermans PBMWM, Wong C, Chiu AT, Herblin FW, Benfield P, Carini DJ, et al. Angiotensin II reseptörleri and angiotensin reseptör antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45:205-51.
10. Chiu AT, Herblin WF, Ardecky RJ, McCall DE, Carini DJ, Duncia JV, et al. Identification of angiotensin II reseptör subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165:196-203.
11. Viswanatham M, Tsutsumi K, Carrera FMA, Saavedra JM. Changes in expression of angiotensin reseptör subtypes in the rat aorta during development. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 179:1361-67.
12. Grady EF, Sechi LA, Griffin CA, Schambelan M, Kalinyak JE. Expression of AT<sub>2</sub> reseptörleri in developing rat fetus. *J Clin Invest* 1991; 80:921-3.
13. Dzau VJ, Mukoyama M, Pratt RE. Molecular biology of angiotensin reseptörleri: target for drug researç? *Hypertens* 1994; 12(Suppl 2):1-5.
14. Dzau VJ, Pratt RE. Structure, function and pharmacology of angiotensin II reseptörleri 1994; 1:8-12.
15. Pratt RE, Wang D, Hein L, Dzau VJ. The AT<sub>2</sub> isoform of the angiotensin reseptörleri mediates myointimal hyperplasia following vascular injury. *Hypertension* 1992; 20:737-45.
16. Janiak P. Role of angiotensin subtype 2 reseptörleri in neointima formation after .vascular injury. *Hypertension* 1992; 20:737-45.
17. Buisson B, Bottari SP, de Gasparo M, Gallo-Payet N, Payet MD. The angiotensin AT<sub>2</sub> reseptörleri modulates T-type calcium current in nondifferentiated NG108-15 cells. *FEBS Lett* 1992; 309:161-4.
18. Erdos EF, Johnson A, Boyden NT. Hydrolysis of enkefalin by cultured endothelial cells and purified dipeptidyl peptidase. *Biochem Pharmacol* 1978; 27:843-78.
19. Vanhoutte PM, Boulanger CM, Illiano SC, Nagao T, Vidal M, Mombuli JV, Endothelium dependent effects of converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(Suppl 5):10-6.
20. Morice AH, Lowry R, Brown MS, Higenbottam T. Angiotensin converting enzyme and the cough reflex (letter). *Lancet* 1987; 1116-18.
21. De Nucci G, Gryglewski RJ, Warner TD, Vane JR. Receptor mediated release of endothelium derived relaxing factor and prostacyclin from bovine aortic endothelial cells is coupled. *Procc Natl Acad Sei USA* 1988; 85:2334-38.
22. Linz W, Wiemer G, Scholkens BA. ACE inhibition induces NO formation in cultured bovine endothelial cells and protects isolated ischemic rat hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24:909-19.

23. Farhy RD, Carretero OA, Ho KL, Scicli AG. Role of kinins and nitric oxide in the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on neointimal proliferation. *Circ Res* 1993; 72:1202-10.
24. Dzau VJ. Multiple pathways of angiotensin production in the blood vessel wall: evidence, possibilities and hypotheses. *J Hypertens* 1989; 7:933-6.
25. Wintroub R, Klickstein LB, Dzau VJ, Watt KWK. Granulocytes angiotensin system: Identification of angiotensin as substrate of leukocyte cathepsin G. *Biochemistry* 1984; 23:227-32.
26. Tang SS, Loseal20 J, Dzau VJ. Tissue plasminogen activator activates renin angiotensin in vitro. *J Vase Med Biol* 1989; 1:67-74.
27. Klicksteni LB, Kaempfer CE, Wintroub BU. The granulocyte angiotensin system: angiotensin I converting activity of cathepsin D. *J Biol Chem* 1982; 357:150-1506.
28. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus M, Husain A. Identification of a highly spesific chymase as the major angiotensin II forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990; 265:22348-22357.
29. Ichikawa I, Haris RC. Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* 1991; 40:583-6.
30. Bovoe KC, Wong PC, Timmermans PBMWM, Thoolen MJMC. Effects of nonpetide angiotensin II receptors antagonist DuP753 on blood pressure and renal functions in spontaneously hypertensive dogs. *Am J Hypertens* 1991; 4(Suppl):327-33.
31. Xie MH, Liu FY, Wong PC, Timmermans PBMWM, Cogan MG. Proximal nephron and renal effects of DuP753, a non-peptide angiotensin II receptor antagonist. *Kidney Int* 1990; 38:473-9.
32. Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Kanamura M. Pilot study of the uricosuric effect of DuP753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42:333-5.
33. Burnier M, Rutschmann B, Nussberger J, Shahinfar S, Versaggi J, Waeber B. Salt dependent renal effects of an angiotensin II antagonist in healthy subjects. *Hypertension* 1993; 22:339-47.
34. Lafayette RA, Mayer G, Park SK, Meyer TW. Angiotensin receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1992; 90:766-71.
35. Gansevoort RT, de Zeeuw D, Shahinfar S, Redfield A, de Jong PE. Effects of the angiotensin II antagonists losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens* 1994; 12(Suppl 2):37-42.
36. Weber MA. Clinical experience with angiotensin II receptor antagonist losartan: a preliminary report. *Am J Heypertens* 1992; 5(Suppl):247-51.
37. Nelson E, Arcuri K, Ikeda L, Snavely D, Sweet C. Efficacy and safety of losartart in patients with essential hypertension (abstract). *Am J Hypertens* 1992; 5:19.
38. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Studv (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 23:1429-35.
39. Dickstein K, Gottlieb S, Fleck E, Kostis J, Levine B, DeKock M, LeJemtel T. Hemodynamic and neurohumoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with heart failure. *J Hypertens* 1994; 12(Suppl 2):31-5.