

Anjiyotensin Reseptör Antagonistleri

ANGIOTENSIN RECEPTOR ANTAGONISTS

Başak GÖREN*, Turgay FEN**

* Uz.Dr., Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği,

** Uz.Dr., Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, ANKARA

Özet

Anjiyotensin reseptör antagonistleri (ARA) yeni bir antihipertansif ilaç grubudur. ARA renin anjiyotensin sistemi (RAS)'nin spesifik inhibitörleridirler. İki tip anjiyotensin II reseptörü vardır. Anjiyotensin II tip 1 (AT1) reseptörleri vazokonstriksiyon, kalp kontraktilesi ve böbrek tubuler sodyum geri emiliminde artış, kalp ve damarlardaki hipertrofidan sorumludurlar. Anjiyotensin II tip 2(AT2) reseptörleri hücre proliferasyonu'nu engeller ve diferensiyasyon, apoptozis, vazodilatasyonu uyarırlar. ARA losartan, valsartan, irbesartan, telmisartan, candesartan, eprosartan ve olmesartan medoxomil'dir. Bu ilaçların hepsi AT1 reseptörlerini spesifik olarak engellerler. Günlük tek dozla 24 saat süresince kan basıncını düşürürler. Uzun dönem kullanımda bile düşük yan etkilere sahiptirler. ARA kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsız olarak tip 2 diabetli hastalarda glomerüler filtrasyon oranındaki düşüş oranını azaltırlar ve son dönem böbrek yetmezliğini geciktirirler. Kalp yetmezliği olan hastalarda ARA'nin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ)'nin morbidite ve mortaliteye yönelik etkilerinden üstün olduklarına dair kesin kanıt yoktur. ARA, ACEİ'ni tolere edemeyen kalp yetmezliği olan hastalar için uygun seçenektir. ARA ve ACEİ'nin kombinasyonu maksimum RAS blokajı elde etmek için önerilmiştir. Ön klinik çalışmaların hepsi iki ilacın kombinasyonunun, kalp yetmezliğinde her iki ilacın tek başına kullanımından daha yararlı olabileceğini göstermektedir. ARA'nin kalp yetmezliğindeki yeri, halen devam etmekte olan çeşitli ileri çalışmalarla ortaya çıkarılabilir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyotensin, Reseptör,
Anjiyotensin reseptör antagonistleri

T Klin Kardiyoloji 2003, 16:425-432

Summary

Angiotensin receptor antagonists (ARAs) are a new class of antihypertensive drug. ARAs are specific inhibitors of the renin angiotensin system (RAS). There are two types of angiotensin II receptors. The angiotensin II type 1 (AT1) receptors are responsible for vasoconstriction, increasing cardiac contractility and renal tubular sodium reabsorption, cardiac and vascular hypertrophy. Angiotensin II type 2 (AT2) receptors inhibit cell proliferation and stimulate differentiation, apoptosis and vasodilation. ARAs are losartan, valsartan, irbesartan, telmisartan, candesartan, eprosartan and olmesartan medoxomil. All these drugs specifically inhibit AT1 receptors. They reduce blood pressure during 24 hours with one daily dose. They have low side effects even at long term use. ARAs postpone end-stage renal failure and reduce the rate of decline in glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes independently regarding of their blood pressure lowering effect. There has been no conclusive demonstration of ARAs superiority to angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) in their effects on morbidity and mortality in heart failure patients. ARAs are suitable alternative for patients with heart failure who cannot tolerate ACEIs. The combination of ARAs and ACEIs have been purposed to achieve maximal RAS blockade. Preliminary clinical studies all indicate that the combination of the two drugs may be more beneficial than either drugs used alone in heart failure. The value of ARAs in heart failure may be provided by further studies, of which several are currently ongoing.

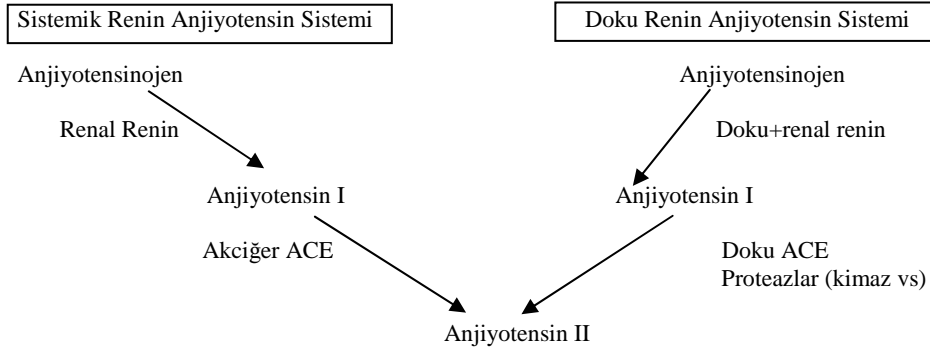
Key Words: Angiotensin, Receptor,
Angiotensin receptor antagonists

T Klin J Cardiol 2003, 16:425-432

Renin Anjiyotensin Sistemi

Renin böbrek'te juxtaglomerüler hücrelerde üretilen proteolitik bir enzimdir. Renin karaciğerde üretilen α_2 globulin yapısındaki anjiyotensinojen'le reaksiyona girerek anjiyotensinojen'i anjiyotensin I'e çevirir. Anjiyotensin I, akciğer dolaşımında bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim

(ACE) ile oktapeptit olan anjiyotensin II (AII)'ye dönüşür. AII direkt vasküler etki ile vazokonstriksiyon, aldosteron salgılatıcı etki ile sıvı ve sodyum tutulumuna neden olur. AII'nin yarılanma ömrü yaklaşık 1 dakikadır. Anjiyotensinazlar ile yıkılır ve anjiyotensin III, anjiyotensin IV gibi birçok peptit ortaya çıkar. (1,2). Renin-anjiyotensin siste-



Şekil 1.

mi (RAS)'nin tüm komponentlerinin dokuda lokal olarak bulunduğu gösterilmiştir. (Şekil 1) ACE'in %90'ı dokuda bulunur. Plazmadaki ACE ancak %10'luk bir oranı oluşturur. (3,4)

Vasküler yatakta AII üretiminin çoğu doku RAS tarafından gerçekleştirilmektedir (5,6). İnsan kalbinde AII üretiminin %13'nün anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) tarafından bloke edildiği gösterilmiştir. (7) RAS'nin reseptör seviyesinde bloke edilmesi belirli dokularda ACEİ'den daha iyi kontrol sağlar (8).

AII değişik dokuların plazma membranlarındaki protein yapısındaki reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir. Bu reseptörler, anjiotensin II tip 1 (AT1) ve anjiotensin II tip 2 (AT2) reseptörleri olarak adlandırılır (9).

AT1 reseptörleri 7 transmembran bölümünden oluşan 360 aminoasitli polipeptit yapısındadır. AT1 restörlerinde uyarı fosfoinozitol/kalsiyum yolunun inhibisyonu ile gerçekleşir. AT1 reseptörleri adrenal korteks, beyin, böbrek glomerülü, kan damarları, kalp, uterus'ta yaygın olarak bulunur. AT1 reseptörlerinin uyarımı vazokonstriksiyon, aldosteron salınımı, böbrekte sodyum tutulumu, kalp kontraktilesinde artış, kardiyovasküler hipertrofi, hücre proliferasyonu, anjiogenezis, sempatik aktivitede artış, susuzluk hissi, vasopresin salımında artış gibi AII'nin temel etkilerini ortaya çıkarır. AT1 reseptörleri'nin anjiyotensinin stimüle ettiği arter duvarında ve sol ventriküldeki

ventriküldeki hipertrofiye aracılık ettiği gösterilmiştir (10). AT1 reseptörlerinin AT1a ve AT1b olarak alt grupları vardır. AT1a ve AT1b reseptörleri böbrek, karaciğer ve dalak'ta eşit oranlarda bulunurken, AT1a alt grubu damar düz kas hücreleri, kalp, akciğer'de daha fazla bulunur. AT1b alt grubu adrenal bez, ön hipofiz, beyin'de periventriküler bölgelerde bulunur. AT1a'nın vazokonstriksiyon, AT1b'nin hormon salınması ile ilgili olduğu düşünülmektedir (11).

AT2 reseptörleri 360 amino asit içeren polipeptit yapısındadır. AT2 reseptörleri fetal dokularda yüksek miktarda bulunur. AT2 reseptörleri'nin erişkin dokularda adrenal medulla, uterus, overler, damar endoteli ve beyin'in bazı bölgelerinde düşük miktarlarda bulunması, hücre büyümesi ve farklılaşması üzerindeki etkilerinin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (12-13). AT2 reseptörlerinin uyarılması sonucu antiproliferatif etki ile endotel hücreleri ve damar düz kas hücrelerinde proliferasyon inhibe olur (14). AT2 reseptörleri AII'nin damar duvarındaki proliferatif etkisini antogonize ederler. Bu reseptörlerin apoptozis yani programlanmış hücre ölümünü düzenlediği, ayrıca vazodilatasyona yol açtığı belirlenmiştir (15) (Tablo 1).

Anjiyotensin reseptör antagonisteri (ARA)'nin AT1 reseptörlerini spesifik olarak bloke ettiği, klinikte yüksek dozlarda kullanıldığında bile ARA'nın AT2 reseptörlerini bloke etmedikleri gösterilmiştir (14-16).

Tablo 1.

AT1 Reseptörleri	AT2 Reseptörleri
Vazokonstriksiyon	Antiproliferasyon
Aldosteron salınımı	Diferensiasyon
Böbrekte sodyum tutulumu	Apoptosis
Kalp kontraktilitesinde artış	Vazodilatasyon
Kardiyovasküler hipertrofi	
Hücre proliferasyonu	
Anjiogenesis	
Sempatik aktivitede artış	
Susuzluk hissi	
Vasopresin salınımında artış	

Doku Renin Angiotensin Sisteminin Vasküler Patolojiye Yol Açma Mekanizması

Son çalışmalar AII'nin ateroskleroz ve tromboz gelişiminde direkt rolü olduğunu göstermektedir (17).

Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri ile oluşan oksidatif stres endotel disfonksiyonuna ve damarlarda inflamasyona yol açar. Bu durumda lokal ACE ve AII üretimi artar. Nitrik oksit (NO) düzeyi düşer, oksidatif stres artar, lokal mediatörler aktifleşir. AII lezyondaki farklı tip hücrelerdeki reseptörleri uyarak endotelin, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), doku faktörü, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM), hücre içi adezyon molekülü (ICAM), sitokinler, büyüme faktörleri, proteolitik enzimler gibi sekonder mediatörlerin oluşumunu sağlar. Bu mediatörler vazokonstriksiyon, trombozis, inflamasyon, plak yırtılması, vasküler lezyon formasyonu ile kardiyovasküler olaylara neden olur (Şekil 2). AII üretiminin ACEİ veya ARA ile azaltılması ateroskleroz oluşumu ve gelişimine neden olan faktörleri engelleyebilir (18).

Anjiotensin Reseptör Antagonistleri

AT1 reseptörlerini spesifik olarak bloke etme, vazokonstriksiyon ve kardiyak hipertrofiyi engelleme özelliklerinden dolayı yaygın klinik kullanım alanı bulmuşlardır. Antihipertansif olarak geliştirilen ARA losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan medoxomil'dir.

Losartan

Kullanıma ilk giren ilaçtır. AT1 reseptörlerini yarışmalı olarak bloke eder. Losartan'ın oral olarak alınan dozunun %14'ü sitokrom P450 enzimi tarafından karaciğer'de aktif metaboliti EXP3174'e çevrilir. Losartan'ın ürik asit atılımını arttırdığı gösterilmiştir. Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda doz ayarlaması gerekir. Maksimum plazma seviyesine losartan 1 saatte, aktif metaboliti 3-4 saatte ulaşır. Oral absorpsiyonu yavaştır. Besinler absorpsiyonu %10 azaltır. Yarılanma ömrü 6-9 saattir. Başlangıç dozu 50mg, doz aralığı 25-100 mg'dır (19).

Valsartan

Aktif bir metabolitine çevrilmesi gerekmez. Maksimum plazma seviyesine 2-4 saatte ulaşır. İlacın %80'i değişmeden atılır, %20'si metabolize edilir. Sitokrom P450 izoenzimleri metabolizması ile ilgili değildir. Besinlerle oral absorpsiyonu %40-50 azalır. Yarılanma ömrü 6 saattir. Başlangıç dozu 80mg, doz aralığı 80-320mg'dır (20).

İrbesartan

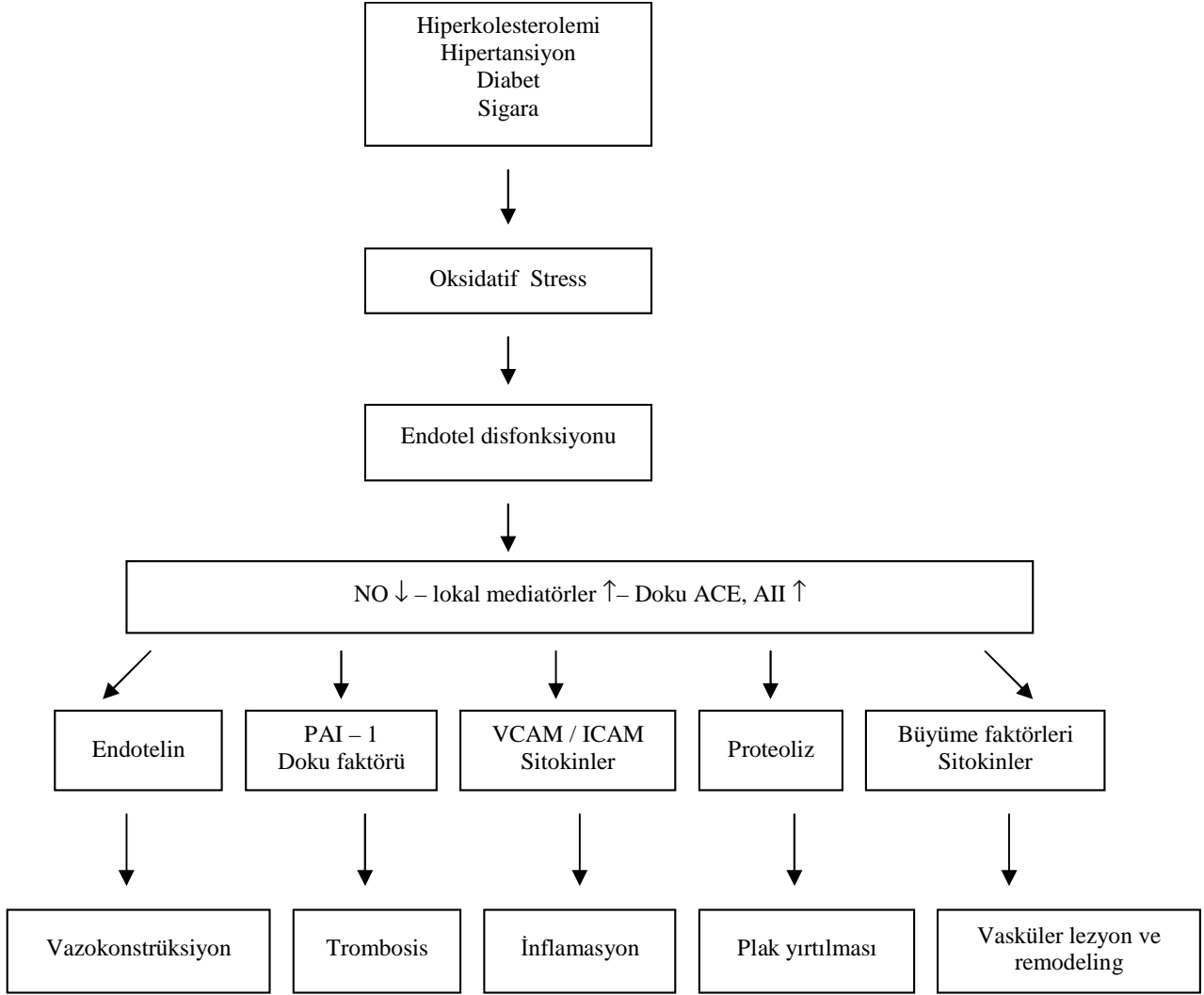
Aktif bir metabolitine çevrilmesi gerekmez. Maksimum plazma seviyesine 1.5-2 saatte ulaşır. Besinler emilimini etkilemez. Sitokrom P450 izoform 2C9 ile metabolize olur. Yarılanma ömrü 11-15 saattir. Başlangıç dozu 16mg, doz aralığı 40-160mg'dır (21).

Candesartan

Candesartan cilexetil formunda kullanır. Gastrointestinal sistemde kısa sürede aktif madde candesartan'a dönüşerek emilir. Maksimum plazma seviyesine 3-4 saatte ulaşır. Besinler emilimini etkilemez. Metabolize edilmeden karaciğer ve böbrek yoluyla atılır. Yarılanma ömrü 9 saattir. Başlangıç dozu 16mg, doz aralığı 8-32mg'dır (22).

Telmisartan

Maksimum plazma seviyesine 0,5-1 saatte ulaşır. Besinler emilimini %6-20 azaltır. Yarılanma ömrü 24 saattir. Başlangıç dozu 16mg, doz aralığı 8-32 mg'dır (23).



Şekil 2.

Eprosartan

Maksimum plazma seviyesine 1-2 saatte ulaşır. Yarılanma süresi 5-9 saattir. Başlangıç dozu 400 mg, doz aralığı 400-800 mg'dir. 24 saat antihipertansif etkilidir (24).

Olmesartan Medoxomil

Maksimum plazma seviyesine 2 saatte ulaşır. Yarılanma süresi 15 saattir. Başlangıç dozu 10 mg'dir. Doz aralığı 5-20 mg'dir (25).

Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimleri

ARA'nin yan etkileri plasebo ile karşılaştırılabilir orandadır (26). ACEİ'nin kullanımı sırasında

bradikinin, substans P birikimi bronşlarda duyarlılığı artırarak kuru, devamlı öksürük gelişimine neden olur. Ayrıca bradikinininden oluşan prostaglandinler ve lökotrienler bronşlarda inflamasyona katkıda bulunurlar (27,28). Prospektif çalışmalarda, ACEİ kullanan hastalarda oluşan ve %20'lere varan öksürük komplikasyonu, ARA'nin kullanımında %1,5-3 gibi düşük oranlarda görülür (29).

Anjioödem insidansı ARA kullanan hastalarda çok düşüktür. ARA'nin diğer olası yan etkileri bulantı, baş ağrısı, halsizlik, diare, dispespi, nazal konjesyondur. Nadiren karaciğer fonksiyon testlerinde ve serum bilirubin düzeyinde yükselme ola-

bilir. Valsartan irbesartan, candesartan, telmisartan, eprosartan, olmesartan medoxomil ile önemli ilaç etkileşimleri bildirilmemiştir (30).

Rifampisin, losartan ve aktif metabolitinin bioyararlanımını %20 azaltır (31).

Telmisartan'ın digoksin ile ilaç etkileşimi vardır. Digoksinin maksimum plazma seviyesini yüzde 20 yükseltir (32).

ARA potasyum tutan diüretiklerle birlikte kullanıldıklarında potasyum seviyesini yükseltebilirler. Böbrek yetmezliği, renovasküler hipertansiyon, hipoadosteronizm'de serum potasyum seviyesi yakından izlenmelidir (33).

ARA'nin serum glukozu, HbA1c seviyesi, lipit profiline etkisi yoktur (34,35).

Klinik Kullanım

Klinik çalışmalar ARA'nin hipertansiyon tedavisinde etkili ve güvenli olduklarını göstermektedir. ARA'nin antihipertansif etkinlikleri arasında farklılık saptanmamıştır (36).

ARA'nin diüretik kombinasyon formları bulunmaktadır. ARA-hidroklortiazid kombinasyonlarının sistolik kan basıncını, ARA'ne göre daha fazla düşürdükleri gösterilmiştir (37,38).

Valsartan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda sol ventrikül hipertrofisini geriletmektedir (39).

Candesartan'nın sol ventrikül hipertrofisini azaltmada atenanol'den üstün olduğu bulunmuştur (40).

Losartan'ın esansiyel hipertansiyonlu hastalarda atenolol'e göre daha fazla kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi önlediği, daha iyi tolere edildiği görülmüştür (41).

ACEİ kalp yetmezliğinde morbidite ve mortaliteyi düşürmeleri nedeniyle halen tedavide birinci seçenek olarak kullanılan ilaçlardır. Günümüzde kalp yetmezliğinin tedavisinde ARA'nin kullanımı ile ilgili çalışmalarda, bu ilaçların ACEİ'ne benzer hemodinamik etkinlikleri olabileceği, fakat ACEİ'den üstün olmadıkları gösterilmiştir. ARA'nin kalp yetmezliğinde morbidite ve mortalite'yi ve düşürmede ACEİ'ne üstünlükleri gösterilmemiştir. ARA kalp yetmezliği tedavisinde ACEİ'den daha iyi

tolere edilmektedir. ARA, kalp yetmezliği tedavisinde ACEİ'ni tolere edemeyen hastalarda alternatif tedavi olarak düşünülmelidir (42-45).

Kalp yetmezliği tedavisinde ACEİ ile ARA'nin birlikte kullanımının avantajlı olduğu ileri sürülmüştür. ARA'nin AT2 reseptörlerini uarması ile oluşan antitrofik etki damarlarda ve kalp'te oluşan hipertrofiyi geriletmektedir. ACEİ bradikininin yıkımını önlemekte ve artan bradikininin seviyesi vazodilatasyona neden olarak hemodinamik avantaj sağlamaktadır. Dokuda AII oluşumu nedeni ile ACEİ'ne ARA'nin eklenmesi RAS'ni maksimum seviyede bloke etmektedir. Bu etkilerin bir araya gelmesi nedeni ile ACEİ'ne ARA'nin eklenmesinin kalp yetmezliğinde tedavi etkinliğini artıracağı ileri sürülmüştür (39).

Kalp yetmezliği olan hastalarda candesartan ve enalapril'in birlikte kullanımının ejeksiyon fraksiyonu (EF)'nu artırdığı, EF artışının ilaçlarının tek başına kullanılması ile sağlanan artıştan daha fazla olduğu bulunmuştur (46).

Valsartan ve enalapril'in birlikte kullanıldığı kalp yetmezliği olan hastaların hastanede kalış süreleri azalmış, fakat ölüm oranlarında azalma görülmemiştir (47).

ARA'nin kalp yetmezliği tedavisindeki etkinliği, mortalite ve morbiditeye etkileri üzerine klinik çalışmalar devam etmektedir. Gelecekte ARA daha iyi tolere edilmeleri sebebi ile ACEİ'nin yerini alabilirler (48).

ARA'nin tip 2 diabetik nefropatili hastalarda, antihipertansif etkilerinden bağımsız olarak proteinüri'yi ve serum kreatini'nin yükselme hızını azaltıkları, glomerüler filtrasyon oranındaki düşüşü azaltarak son dönem böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlattıkları gösterilmiştir. Fakat diabetik hastalarda böbrek yetmezliğine bağlı ölüm oranında azalma görülmemiştir (49-57).

Anjiyotensin Reseptör Antagonistleri'nin Geleceği

Valsartan, losartan ve aktif metaboliti EXP3174'ün trombositler ve endotel hücrelerinden NO salınımını artırarak antiagregan etkili oldukları gösterilmiştir (58).

Hipertansiyon bilinçsel fonksiyonlarda gerileme riskini artırmaktadır. Bu durum kan basıncı düşürülerek önlenbilir. Candesartan'ın yaşlı hipertansif hastalarda demans gelişimini azaltmada potansiyel önemi olduğu düşünülmektedir (59).

AT1 reseptörleri renal karsinoma'larda angiogenezis'ten sorumludurlar. Candesartan'ın akciğer metastazı olan renal karsinomalı farelerde neovaskülarizasyonu ve tümör büyüme faktörünü engelleyerek akciğer metazlarını geriletği gösterilmiştir. Candesartan metastatik renal karsinoma vakalarının tedavisinde uygun bir ilaç olarak görülmektedir (60).

AII siklosporin'in neden olduğu nefrotoksisitenin patogenezinde rol oynar. Fare deneylerinde, candesartan cilexetil'in siklosporin nefrotoksisitesinde tedavi edici potansiyeli olduğu gösterilmiştir (61).

RAS atrial fibrilasyonda bir mediatör olarak rol oynamaktadır. Amiodarone ve irbesartan kullanan uzun süreli atrial fibrilasyonu olan hastalarda kardiyoversiyon sonrası atrial fibrilasyonun tekrarı, sadece amiodarone kullanan hastalara göre daha düşük oranda bulunmuştur (62).

Hayvan deneylerinde ARA'nin beyinde iskemi sırasında kan akımındaki azalmayı önlediği, iskemik alan genişliğini azalttığı, iskemi sonrası nörolojik sonuçları düzelttikleri gösterilmiştir (63). İnmenin erken döneminin tedavisinde ARA'nin kullanımı ile ilgili yayın yoktur. Devam eden bir çalışmada, inmenin erken döneminin tedavisinde candesartan kullanımının yararlı olup olmadığının ortaya çıkması beklenmektedir (64).

Candesartan'ın migren profilaksisinde etkili olduğu bulunmuştur. Fakat bu yararlı etkinin nedeni bilinmemektedir (65).

ARA'nin gelecekte hipertansiyon dışında bir çok klinik kullanım alanı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Goodfriend TL. Anjiyotensin Receptors: History and Mysteries Am J Hypertens 2000; 13:442-9.
2. Kang PM, Landav AJ, Eberhardt RT, Frishman VH. Angiotensin II receptor antagonists: A new approach to blockade of the renin angiotensin system. Am Heart J 1994; 127: 1388-401.

3. Dzau VJ. Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. A Unifying Hypothesis. Hypertension 2001; 37:1047.
4. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al. The Relevance of Tissue Angiotensin-Converting Enzyme: Manifestations in Mechanistic and Endpoint Data. Am J Cardiol 2001; 88:1-20.
5. Okunishi H, Oka N, Shiota N, et al. Marked species difference in the vascular angiotensin II forming pathways: Humans versus rodents. Jap Pharmacol 1993; 62: 207-10.
6. Liao V, Husain A. The chymase-angiotensin system in humans: Biochemistry, molecular biology and potential role in cardiovascular disease. Can J Cardiol 1995; 11: 13-9.
7. Urata H, Healy B, Stewart RW, et al. Angiotensin II forming pathways in normal and failing human hearts. Circ Res 1990; 66: 883-90.
8. Johnston CI, Risvanis T. Preclinical pharmacology of angiotensin II receptor antagonists, update and outstanding issues. Am J Hypertens 1997; 10: 306-10.
9. Goodfriend TL, Elliott MI, Cass KT. Angiotensin receptors and their antagonists. N Eng J Med 1996; 334: 1649-54.
10. Gibbons GH, Dzav V. The emerging concept of vascular remodeling. N Eng J Med. 1994; 330: 1431-8.
11. Timmermans PB, Wong PC, Andrew T, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. Pharmacol Rev 1993; 45: 205-51.
12. Hohle S, Blume A, Lebrun C, Culman J. Angiotensin receptors in the brain. Pharmacol Rev. 1993; 45: 205-51.
13. Stoll M, Stecklings UM, Paul M, et al. The angiotensin II receptor mediates inhibitor of cell proliferation in coronary endotelial cells. J Clin Invest 1995; 95: 651-57.
14. Zhang C, Hein TW, Wang W, Kuo L. Divergent roles of angiotensin II AT1 and AT2 receptors in modulating coronary microvascular function. Circ Res 2003; 21:322-9.
15. Crikos T, Chung O, Unger T. Receptors and their classification: focus on angiotensin II and the AT2 receptor. J Hum Hypertens 1998; 12 (5): 311-8.
16. Heln K, Stoll M, Merfet S, Unger T. The role of angiotensin receptors in cardiovascular diseases. Ann Med 1997; 29: 23-9.
17. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. Hypertension 2001; 37: 1047-52.
18. Tulienne K, Pharm D. Angiotensin II receptor antagonists: Their place in therapy. Am Fam Physician 1999; 59: 3140-8.
19. Burnie M, Waeber B, Brunner HR. The advantages of angiotensin II antagonism. J Hypertens 1994; 12: 7-15.
20. Müller J, Flesch G, Odeqosparo M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of the angiotensin II antagonist valsartan at steady state in healthy, normotensive subjects. Eart Clin Pharmacol 1997; 52: 441-9.
21. Brunner HR. A new angiotensin II receptor antagonists irbesartan. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. Am J Hypertens 1997; 10: 311-7.

22. Nishikawa K, Naka T, Chatani F, Yoshimura Z. Candesartan cilixetil. a review of its preclinical pharmacology. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 9-17.
23. Maudlin RK. New once-daily angiotensin II receptor blocker available. *Modern Medicine* 1999; 67: 59-60.
24. Cheng A. Eprosartan: an angiotensin 2 receptor antagonists for the management of hypertension. *Heart Dis* 2002; 4: 54-9.
25. Warner GT, Jarvis B. Olmesartan medoxomil. *Drugs*. 2002; 62: 1345-53.
26. Richard S. Controlling hypertension with angiotensin II receptors. *Am Fam Physician* 2000; 6: 1140-8.
27. Lacourciere Y, Febvrej L, Nakhle G, et al. Association between cough and angiotensin II antagonists: The design of a prospective, controlled study. *J Hypertens Supp* 1994; 12: 49-53.
28. Pylypcuk GB. ACE inhibitor versus angiotensin II blocker induced cough and angioedema. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1060-6.
29. Chan P, Tomlinson B, Huang TY, et. al. Double-blind comparison of losartan, lisinopril and metolazon in elderly hypertensive patients with previous angiotensin converting enzyme inhibitor induced cough. *T Clin Pharmacol* 1997; 37: 253-7.
30. Rujnsowier EW, Zuiderwijk WJ, Feenstra J. Angioneurotic edema attributed to the use of losartan. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2063-5.
31. Schaefer KL, Porter JA. Angiotensin II receptor antagonists: The prototype losartan. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 625-36.
32. Neutel JM, Smith DH. Doze response and antihypertensive efficacy of the AT1 receptor antagonists telmisartan in patients with mild to moderate hypertension. *Adv Ther* 1998; 15: 206-17.
33. Gradman AH, Arcuri KE, Goldberg AI, et al. A randomized, placebo-controlled, double blind, parallel study of various doses of losartan. Potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 1345-50.
34. Trenk P, Lehtovirta M, Dahl K. Long term treatment with candesartan cilixetil does not affect glucose homeostasis or serum lipid profile in mild hypertensives with type II diabetes. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 81-3.
35. Moan A, Hoieggan A, Selteflot I, et al. The effect of angiotensin II receptor antagonism with losartan on glucose metabolism and insulin sensitivity. *J Hypertens* 1996; 14: 1093-7.
36. Paul R, Conlin M, David S, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension are there differences in efficiency? *Am J Hypertens* 2000; 13: 418-26.
37. Melian EB, Jarvis B. Candesartan cilixetil plus hydrochlorothiazide combination: a review of its use in hypertension. *Drugs* 2002; 52: 787-816.
38. Gradman AH, Brady WE, Gazdick LP, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week trial of the efficacy and tolerability of once-daily losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 25 mg and losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg in the treatment of moderate to severe essential hypertension. *Clin Ther* 2002; 24:1049-61.
39. Thürmann P A, Kendi P, Schmidt A, et al. Influence of angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998; 98: 2037-42.
40. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001; 19: 1167-76.
41. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 23: 995-1003.
42. Houghton AR. Angiotensin II receptor antagonists in chronic heart failure: where do they fit? *Drugs* 2002; 62:1433-40.
43. Thurmann PA, Collette D. Angiotensin II Type 1 receptor antagonists in chronic heart failure. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 705-16.
44. Peterson RC, Dunlap ME. Angiotensin II receptor blockers in the treatment of heart failure. *Congest Heart Fail* 2002; 8: 246-50.
45. Coats A. Angiotensin type-I receptor blockers in heart failure. *Prog Cardiovas Dis* 2002; 44: 231-42.
46. Keliue RS, Yusuf S, Pericale D, et. al. Comparison of candesartan, enapril and their combination in congestive heart failure randomized evaluation of strategies of left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999; 100: 1056 - 64.
47. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin - receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001; 345: 1667-75.
48. Willenheimer R, Helmers C, Pantev E, et al. Safety and efficacy of valsartan versus enalapril in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2002; 85: 261-70.
49. Doggrell SA. Class benefits of AT1 antagonists in type 2 diabetes with nephropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 635-8.
50. Konzem SL, Devore VS, Bauer DW. Controlling hypertension in patients with diabetes. *Am Fam Physician* 2002; 66: 1209-14.
51. Suzuki K, Souda S, Ikarashi T, et al. Renoprotective effects of low-dose valsartan in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 3: 179-83.
52. Lewis EJ. The role of angiotensin II receptor blockers in preventing the progression of renal disease in patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2002; 15: 123-8.
53. Mogensen CE. The reno-protective role of AT(1)-receptor blockers. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 52-8.
54. Vibeti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 6: 672-8.
55. Eberhard R, Dikow R. Angiotensin receptor antagonists in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *Ann Med* 2002; 34: 507-13.

56. Hsueh WA. Treatment of type 2 diabetic nephropathy by blockade of the renin-angiotensin system: a comparison of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 182-8.
 57. Keane WF, Lyle PA. Recent advances in management of type 2 diabetes and nephropathy: lessons from the RENAAAL study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 22-5.
 58. Kalinowski L, Matys T, Ehabielska E, et al. Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxid release. *Hypertension* 2002; 40: 521-7.
 59. Trenkwalder P. Potential for antihypertensive treatment with an AT(1) receptor blocker to reduce demantia in the elderly. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 71-5.
 60. Miyanjim A, Kosaka T, Asano T, et al. Angiotensin II type 1 antagonist prevents pulmonary metastasis of murine renal cancer by inhibiting tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2002; 62: 4176-9.
 61. Padi SS, Chopra K. Seletive angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates cyclosporine nephrotoxicity. *Pharmacol Res* 2002; 45: 413-20.
 62. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 16: 331-6.
 63. Culman J, Blume A, Gohlke P, Unger T. The renin-angiotensin system in the brain: possible therapeutic implications for AT(1)-receptor blockers. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 64-70.
 64. Eguchi K, Kario K, Shimada K. Beneficial effect of ARB for ischemic stroke. *Nippon Rinsh* 2002; 60: 1987-91.
 65. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, et al. Prop-hylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 65-9.
-

Geliş Tarihi: 22.01.2003

Yazışma Adresi: Dr.Başak GÖREN
Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Dahiliye Kliniği, ANKARA