

ACE inhibitörleri ve angiotensin II reseptör blokerleri

Prof. Dr. Yılmaz Selçuk

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Erzurum

Renin-angiotensin-aldosteron sisteminin(RAAS) sistemik hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve diabetik nefropatinin patofizyolojisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (1-3). RAAS'ın aşırı aktivasyonu, kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini artırır (4). Bu sistemin bloke edilmesi kan basıncını düşürür, kalp yetmezliği semptom ve bulgularını iyileştirir, diabetik nefropatide renal fonksiyonun bozulmasını önler. RAAS renin inhibitörleri (β -blokerler), ACE inhibitörleri, Angiotensin II reseptör blokerleri ve Aldosteron inhibitörleri tarafından bloke edilebilir. RAAS bloke edildiği zaman sağlanan yararların çoğu ACE inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda saptanmıştır. ACE inhibitörleri ile RAAS bloke edildiği zaman ,

a- Damar koruyucu, antiproliferatif ve antimigratuar etkiler ortaya çıkar,

b- Endotelial fonksiyon, arteriel komplians ve tonus iyileşir ve/veya restore edilir, plak rüptüründen korunulur, endojen fibrinolizis artar ve antitrombosit ve direkt antiaterojenik etkiler oluşur,

c- Insulin duyarlılığı iyileşir, lipid profili üzerinde olumsuz etki yoktur,

d- Sol ventriküler preload ve afterload azalarak sol ventriküler hipertrofi azalır ve myokard oksijenasyonu iyileşir(5).

Tarihçe

1970'lerde ilk angiotensin II reseptör blokeri olarak Saralasin üretildi(6).

ACE inhibitörlerinin ilk üyesi olan Captopril'in antihipertansif kullanımı hakkında ilk defa 1979'da bir çalışma yayınlanmıştır (7).

Yeni Angiotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) son 5 yıldır kullanılmaktadır. Bu ilaç grubunun ilk üyesi Losartan 1994'de klinik kullanıma girmiştir(8).

Ace inhibitörleri ve angiotensin ii reseptör blokerleri

Hipertansif hastalarda kan basıncının tedaviyle düşürülmesinin amacı kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır.

ACE inhibitörleri ve ARB'lerinin kan basıncını düşürmede uygun ve etkili olduğu pek çok çalışmada

gösterilmiştir. Ayrıca bu grup ilaçların hipertansiyonlu hastalarda morbidite ve mortaliteyi konvansiyonel tedaviye(beta bloker ve diuretic) benzer olarak azalttığı iki prospektif çalışmada(Captopril Prevention Project-CAPPP, Swedish Trial in Old Patients-2 with Hypertension-STOP-Hypertension II)kanıtlanmıştır(9,10).

ACE inhibitörlerinin antihipertansif mekanizmaları şunlardır (11) :

1. Dolaşımdaki renin-angiotensin II sisteminin inhibisyonu,
2. Doku ve vasküler renin-angiotensin sisteminin inhibisyonu,
3. Terminal nöronlardan norepinefrin salınımının azalması,
4. Bradikinin ve vasodilatör prostaglandinlerin oluşumunda artış,
5. Aldosteron salınımında azalma ve/veya renal kan akımının artışından dolayı sodyum retansiyonunun azalmasıdır.

Angiotensin I, angiotensin converting enzyme (ACE) vasıtasıyla angiotensin II'ye dönüşür. ACE'ye alternatif enzimatik yollar trypsin, cathepsin veya kalp chymase'da angiotensin I'i angiotensin II'ye(AII) dönüştürür. Bu nedenle ACE inhibitörleri angiotensin II oluşumunu %100 bloke etmez. Son yıllarda geliştirilen angiotensin II reseptör blokerleri bradikinin ve prostaglandinlerin seviyelerini değiştirmeksizin reseptör seviyesinde(AT1) AII'ye pressör ve fonksiyonel cevapları bloke ederler.ACE inhibitörleri ile ARB'lerin etkileri Tablo 1'de karşılaştırılmıştır.

Kullanımda olan ACE inhibitörleri ve ARB'ler şunlardır(12,13):

ACE inhibitörleri		ARB'ler
Captopril	Ramipril	Losartan
Enalapril	Trandolapril	Valsartan
Benazepril	Alacepril	Irbesartan
Cilazapril	Delapril	Candesartan cilexetil
Fosinopril	Spirapril	Telmisartan
Lisinopril	Zofinopril	Eprosartan
Perindopril		
Quinapril		



Tablo 1. ACE inhibitörleri ve ARB'lerin etkileri (5)

Etki	ACE inh.	ARB
Plazma renin aktivitesi	artırır	artırır
Angiotensin I'in seviyeleri	artırır	artırır
Angiotensin II seviyeleri	düşürür	artırır
Alternatif yolla oluşan angiotensin II	değiştirmez	bloke eder
Angiotensin II reseptör subtipleri aktivasyonu		
AT1	azalır	azalır
AT2	azalır	artar
AT3	azalır	artar
AT4	azalır	artar
Bradikinin seviyeleri	artar	değişmez
Prostaglandin seviyeleri	artar	değişmez
Doku plasminojen aktivator seviyeleri	azalır	değişmez

ACE inhibitörlerinin farmakokinetikleri(12)

1. Aktif drog: Captopril absorbe edildiğinde metabolize edilmeden etkisi başlamaktadır. Absorpsiyon %70'dir. Gıda ile alındığında emilimi gecikir ancak etkinliği değişmez. Absorpsiyon hızlıdır ve kanda alındıktan 15 dk. sonra tesbit edilir. Böbreklerle elimine edilir.

2- Pro-drog: Bu grup ilaçlar absorbe edildikten sonra karaciğerde aktif drog haline çevrilir. Bu nedenle etkileri geç başlar. Absorpsiyon gıda ile değişmez. Çoğu drog böbreklerle elimine edilirken yüksek oranda lipofilik olan ilaçlar safra yoluyla atılır. Enalapril, Fosinopril, Ramipril vb.

3- Metabolize edilmeyenler: Lisinopril prototip'dir. Absorpsiyonu düşük oranda dır(%30-40). Aktivasyonu için metabolize edilmesi gerekmez. Maksimum etkinlik 6 saat sonra başlar. Proteine bağlanmaz ve değişmemiş olarak böbreklerle atılır.

Angiotensin II reseptör blokerlerinin farmakokinetikleri(13)

1. Yarışmalı AT1 reseptör antagonizmi : Prototip Losartan reseptöre bağlanmak için angiotensin II ile yarışmaya girer. Eprosartan da yarışmalı antagonizm gösterir. Blokaj geçicidir. Böbrekler ve safra yoluyla elimine edilir.

2- Karşı konulamaz AT1 reseptör antagonizmi : Yarışmasız reseptör antagonizmi meydana getirir. Irbesartan, Candesartan cilexetil, Telmisartan ve Valsartan bu tip antagonizm oluştururlar. Valsartan'ın absorpsiyonu gıda ile %40 oranda azalır. Valsartan Irbesartan, Eprosartan ve Telmisartan %70-98 oranda safra ile atılırken Candesartan cilexetil %60 oranda böbreklerden elimine edilir.

Esansiyel Hipertansiyonlu hastalarda ACE inhibitörleri ve ARB'ler

WHO-ISH raporunda antihipertansif olarak kullanılacak 6 grup ilaçtan ikisi ACE inhibitörleri ve Angiotensin II reseptör blokerleri olarak bildirilmiştir(14).

Kan basıncını düşürmede ACE inhibitörlerinin etkileri pek çok klinik çalışmada gösterilmiştir(15-17). Bu ilaçlar hipertansiyonun yüksek renin formlarında daha etkilidir. Diyetle sodyum kısıtlaması veya diüretik kullanımı ile volüm azalması meydana gelen hastalarda ACE inhibitörü kan basıncında dramatik düşüş meydana getirir(5). Hipertansiyonda monoterapi olarak ACE inhibitörleri kullanıldığında iyi bir cevap, doz ve kullanılan kriterlere bağlı olmak üzere hastaların %35-70'de elde edilmiştir(18).

ACE inhibitörlerinden Captopril'in antihipertansif etkileri enapril ve ramipril'le karşılaştırıldığı zaman birbirine yakın etkilerde oldukları, Perindopril'in ise enalapril'e göre daha etkili bulunduğu bildirilmiştir. ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkileri β -blokerler, Ca antagonistleri, a-reseptör blokeri doxazosin ve hidroklorotiazid diüretiklerin etkilerine benzer bulunmuştur(11,19).

JNC VI'97 ve WHO-ISH'99 guideline'larında hipertansiyon tedavisinin hastanın diğer sağlık problemlerini de göz önüne alarak kişiselleştirilmesinin uygun olduğu vurgulanmıştır. Buna göre hipertansif hastalarda proteinürlü diabetes mellitus, kalp yetmezliği veya sistolik disfonksiyonlu myokard infarktüsü varsa tedavide ACE inhibitörünün kontrendikasyon olmadıkça kullanılmasının gerektiği, renal yetmezlikte ise koşullara bağlı olarak kullanılacağı bildirilmiştir. Gebelikte ve renovasküler hastalıkta ise ACE inhibitörlerinin ve ARB'lerin kullanılmamasının uygun olduğu belirtilmiştir (14,20). ACE inhibitörlerinin hipertansiyonla birlikte kardiyovasküler komplikasyonları ve ölüm riskini azalttığı pek çok çalışmada saptanmıştır. Bu konuda yapılmış yeni çalışmalardan birisi olan The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) çalışmasında ACE inhibitörü Ramipril'in kalp yetmeliği olmayan fakat kardiyovasküler riski olan hastalarda myokard infarktüsü ve kardiyovasküler ölüm riskini azalttığı belirlenmiştir (21).

Plasebo kontrollü çok sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmalarda hipertansiyon tedavisinde Angiotensin II reseptör blokerlerinin etkili ve plaseboya üstün oldukları saptanmıştır (22-24). ARB'lerin antihipertansif etkisi tedavi başladıktan sonra günler içinde başlar ve 4-6 hafta sonra platoya erişir. Tedavi kesildikten sonra Angiotensin II seviyeleri yükselmesine rağmen rebound hipertansiyon gözlenmez (25). ARB'ler ACE

inhibitörleri gibi hipertansiyonun yüksek renin formlarında daha etkilidir (26). Diğer ARB'lerin aksine losartan potasyum çok yüzeysel bir doz cevap eğrisine sahiptir. 50 mg başlangıç dozu 100-150mg'a çıkarılırsa da antihipertansif etkinlik artmaz. Karşılaştırmalı çalışmalarda 6 angiotensin II antagonistinin ACE inhibitörleri, calcium antagonistleri, β -blokerler, ve diüretikler kadar etkili oldukları gösterilmiştir (27,28). Monoterapi olarak angiotensin II reseptör blokerleri genç ve yaşlı hastalarla erkek ve kadınların kan basıncında benzer bir düşüş meydana getirir.

Hipertansiyonla birlikte kardiyovasküler komplikasyonlar ve ölüm üzerinde ARB'lerin etkileri konusunda uzun süreli ve çok sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmalar halen devam etmektedir. Bu nedenle öksürük, angioedema gibi yan etkileri nedeniyle ACE inhibitörlerini kullanamayan hastalara ARB'lerin verilmesi önerilmektedir (29).

Angiotensin II reseptör antagonistlerinin relatif antihipertansif etkinliği 43 randomize, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Sekiz prospektif başbaşa karşılaştırmalarda losartanın antihipertansif etkinliği diğer AII antagonistlerine göre daha düşük bulunmuştur (30-33). Diğer bir çalışmada ise mutad kullanım dozlarında ARB'lerin antihipertansif etkinliğinde fark bulunmamıştır (34).

Antihipertansiflerin kombinasyonu ile hipertansiyonun tedavisi

WHO-ISH'99 hipertansiyon tedavi klavuzunda yer alan başlıca ilaç sınıfları (diüretik, β -bloker, Ca kanal blokerleri, ACE inhibitörü, ARB, α -reseptör blokeri) ile monoterapinin sistolik ve diyastolik kan basıncında %4-8 oranında azalma meydana getirdiği, bu nedenle örneğin 160/95mmHg kan basıncı olan hastalarda monoterapi ile kan basıncının arzu edilen seviyelere düşürülemeyeceği, kombinasyon tedavilerinin gerektiği bildirilmiştir. HOT çalışmasında hastaların %90'dan fazlasında kan basıncı 90 mmHg'nın altına düşürülmüş ve bu çalışmada hastaların %70'ne kombinasyon tedavisi gerekmiştir. İkinci bir antihipertansif ile yapılan kombinasyonla sistolik ve diastolik kan basıncı %8-15 oranında azaldığı rapor edilmiştir. ACE inhibitörleri ile diüretikler veya ACE inhibitörleri ile Ca antagonistleri etkili kombinasyonlardır (14).

DeneySEL hayvan çalışmalarında ACE inhibitörü ile ARB'ler kombine edilerek uygulanmış ve monoterapi yada diğer kombinasyonlara göre kardiyak ve vasküler hastalıkların tedavisinde daha etkili olduğu bulunmuştur (35). The Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) çalış-

masında konjestif kalp yetmezlikli hastalarda ACE inh.ile ARB kombinasyonunun tek tek kullanımına göre kan basıncını daha çok düşürdüğü ve ejeksiyon fraksiyonunu daha fazla iyileştirdiği tesbit edilmiştir (36).

The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) isimli 23400 hastada 5.5 yıl sürecek bir çalışma başlatılmıştır. Hastalarda end-organ hastalığı ile koroner arter hastalığı, stroke, periferik damar hastalığı veya diabetes mellitus'u bulunmaktadır. Tedavide Telmisartan veya Ramipril tek başına veya kombine verilmek üzere etkileri karşılaştırılacaktır (36).

Özel hasta gruplarında ACE inhibitörleri ve ARB'lerin etkileri

Diabetes Mellitus'la birlikte hipertansiyon

ACE inhibitörleri karbonhidrat metabolizması üzerinde nötral etkilidir veya insülin duyarlılığını düzelterek olumlu etkilere sahiptir. JNC VI ve WHO-ISH hipertansiyon tedavi klavuzlarında proteinüri diabet hastalarının tedavisinde ACE inhibitörlerinin seçilmesinin uygun olduğu belirtilmiştir. Hipertansif diabetik nefropatili hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerinde ACE inhibitörü Captopril tedavisinin etkileri The Captopril Prevention Project(CAPPP) çalışmasında araştırılmış ve kardiyovasküler olayları önlemede diüretik/beta-bloker tedavisinden daha yararlı olduğu bulunmuştur(37).

Böbrek hastalıkları ile birlikte hipertansiyon

The Modification of Diet in Renal Disease(MDRD) çalışması kan basıncının kontrolsüz olması ile renal fonksiyonda düşüş arasında güçlü bir ilişki olduğunu yani kan basıncının renal yetmezliğin ilerlemesinde önemli olduğunu tesbit etmiştir(38). Benzer olarak Tip 1 ve 2 DM'da sıkı kan basıncı kontrolünün makrovasküler ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonları azalttığı belirlenmiştir.

ACE inhibitörleri kan basıncını düşürmenin yanı sıra renoprotektif etkiye de sahiptirler. Glomeruler hipertansiyonu düşürüp glomeruloskleroz ve renal skarlanmayı önleyerek bu etkiyi sağlarlar.

Proteinüri, glomeruler hipertansiyon ve tubulointerstisyel skarlanmaya yol açarak renal yetmezliğe yol açar. Proteinüri diabetik ve non-diabetik hastalarda ACE inhibitörleri proteinüriyi azaltırlar.ACE inhibitörlerinin antiproteinürik etkileri ortalama arteriel basıncı(OAB) >100mmHg olduğu zaman en belirgindir. OAB <100mmHg ise diğer antihipertansiflerle de pro-



teinüride benzer azalma elde edilir(39).

Tip 2 diabetes mellitus'la birlikte nefropatisi olan hastalarda Irbesartan'ın(IDNT, IRMA2, Collaborative Study) ve Losartan'ın (RENAAL) renoprotektif oldukları ve proteinüriyi azalttıkları saptanmıştır (29,40,41). Proteinürili, Tip 2 DM'lu ve nefropatili hastalarda ACE inhibitörü ve ARB'nin birlikte kullanımı daha önce ACE inhibitörüne yeterince cevap vermeyen hastalarda kan basıncını düşürmüş ve albuminüriyi azaltmıştır (42).

Aterosklerozla birlikte hipertansiyon

RAAS aktivasyonu aterosklerozun oluşumunu hızlandırır. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda ACE inhibitörlerinin uzun süre kullanımının aterosklerozu geriletmediği belirlenmiştir. Bunlardan en güvenilir olanı The study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E(SECURE) çalışmasında ACE inhibitörü Ramipril'in aterosklerozu geriletmediği tesbit edilmiştir (43).

Kardiak hastalıklarla birlikte hipertansiyon

50 klinik çalışmayı değerlendiren yeni yayınlanmış bir meta-analize göre hipertansiyon nedeniyle art-

mış olan sol ventriküler kas kitlesi, ACE inhibitörleri ile diğer antihipertansiflere göre daha fazla azalmıştır (44). Hemodiyalizdeki hipertansif hastalarda da sol ventrikül kitlesini en fazla azaltan antihipertansifin ACE inhibitörü olduğu tesbit edilmiştir (45).

JNC VI da sistolik disfonksiyonlu ve myokard infarktüsülü hastalarda antihipertansif olarak ACE inhibitörü seçilmesi gerektiği bildirilmektedir (20).

Kalp yetmezlikli hastalarda ACE inhibitörleri ile ARB'lerin benzer klinik etkiye sahip oldukları Losartan ve Captopril ile yapılan ELITE II çalışmasında tesbit edilmiştir(46). Bu nedenle kalp yetmezliği olan hastaların tedavisinde öncelikle ACE inhibitörlerinin seçilmesi, intoleransı olan hastalara ise ARB verilmesi önerilmektedir. ACE inhibitörü ile birlikte ARB verilmesinin daha etkili olduğunu ileri süren çalışmalarda vardır(47).

Sonuç olarak, hipertansiyonun güncel tedavisinde ACE inhibitörleri ile kan basıncının düşürülmesinin yanısıra kardiyovasküler morbidite ve mortalite de önemli iyileşmeler sağlanmaktadır. ACE inhibitörüne intoleransı olanlara ise ARB verilmesi, benzer etkilerle yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Vaughan ED Jr. Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. *Am J Med* 1972, 52:633-652.
2. Curtiss C, Cohn JN, Vrobel T, Franciosa JA. Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1978, 58:763-770.
3. Csikos T, Chung O, Unger T. Receptors and their classification: focus on angiotensin II and the AT2 receptor. *J Hum Hypertens* 1998, 12:311-318.
4. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991, 324:1098-1104.
5. Grossman E. Angiotensin II Receptor Blockers. *Arch Intern Med* 2000, 160:1905-1911.
6. Brunner HR, Gavras H, Laragh JH, Keenan R. Angiotensin-II blockade in man by Sar-Ala-angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. *Lancet* 1973, ii:1045-1048.
7. Goa KL, Wagstaff AJ. Losartan Potassium: a review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of hypertension. *Drugs* 1996, 51:820-845.
8. Jenkins AC, McKinstry DN. Review of clinical studies of hypertensive patients treated with Captopril. *Med J Aust* 1979, 2(Suppl):32-37.
9. The CAPPP Group. The Captopril Prevention Project: a prospective intervention trial of angiotensin enzyme inhibition in the treatment of hypertension. *J Hypertens* 1990, 8:985-990.
10. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study. *Lancet* 1999, 354:1751-1756.
11. Opie LH. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: Scientific Basis for Clinical Use. Authors' Publishing House, New York, USA, 1992, pp: 21-60.
12. Opie LH. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: Scientific Basis for Clinical Use. Authors' Publishing House, New York, USA, 1992, pp: 149-193.
13. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *The Lancet* 2000, 355:637-643.
14. Chalmers J et al. WHO/ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999, 17:151-185.
15. Grimm RH, Flack JM, Grandits GA, et al. For the treatment of mild hypertension study(TOMHS) Research Group. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. *JAMA* 1996, 275:1549-1556.
16. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al, For the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993, 328:914-921.
17. Oren S, Messerli FH, Grossman E, Garavaglia GE, Frohlich ED. Immediate and short-term cardiovascular effects

- of fosinopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, in patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1991,17:1183-1187.
18. Williams GH. Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 1988, 319:1517-1525.
 19. Ebbs D. A comparison of selected antihypertensives and the use of conventional vs ambulatory blood pressure in the detection and treatment of hypertension. *Cardiology* 2001, 96 Suppl 1:3-9.
 20. The sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997, 157: 2413-2445.
 21. The HOPE Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000, 342:145-153.
 22. Oparil S, Dyke S, Harris F, et al. The efficacy and safety of valsartan compared with placebo in the treatment of patients with essential hypertension. *Clin Ther* 1996, 18:797-810.
 23. Gillis JC, Markham A. Irbesartan: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs* 1997, 54:885-902.
 24. Goa KL, Wagstaff AJ. Losartan potassium: a review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 1996, 51:820-845.
 25. Belcher G, Hubner R, George M, Elmfeldt D, Lunde H. Candesartan cilexetil: safety and tolerability in healthy volunteers and patients with hypertension. *J Hum Hypertens* 1997, 11(suppl 2):S85-S89.
 26. Grossman E, Peleg E, Carrol J, Shamiss A, Rosenthal T. Hemodynamic and humoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994, 12:1041-1044.
 27. Golberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995, 75:793-795.
 28. Holwerda NJ, Fogari R, Angeli P, et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril. *J Hypertens* 1996, 14:1147-1151.
 29. See S. Angiotensin II receptor blockers for the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2001, 2(11):1795-1804.
 30. Hedner T, Oparil S, Rasmussen K, et al. A comparison of the angiotensin II antagonists valsartan and losartan in the treatment of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999, 12:414-417.
 31. Andersson OK, Neldam S. The antihypertensive effect and tolerability of candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, in comparison with losartan. *Blood Press* 1998, 7:53-59.
 32. Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliott W, et al. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 1998, 11:445-453.
 33. Mallion JM, Siche JP, Lacourciere Y and the Telmisartan Blood Pressure Monitoring Group. ABPM comparison of the antihypertensive profiles of the selective angiotensin II receptor antagonists telmisartan and losartan in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1999, 13:657-664.
 34. Conlin PR, Spence JD, Williams B et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens* 2000, 13:418-426.
 35. Kim S, Zhan Y, Izumi Y, Iwao H. Cardiovascular effects of combination of perindopril, candesartan, and amlodipine in hypertensive rats. *Hypertension* 2000, 35(3):769-774.
 36. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCENT studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002, 24:89(2A):18A-25A.
 37. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001, 24(12):2091-2096.
 38. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal failure. *N Engl J Med* 1994, 330:877-884.
 39. Tamimi N, El Nahas AM. Angiotensin-Converting Enzyme inhibition: Facts and Fiction. *Nephron* 2000, 84:299-304.
 40. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. 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.
 41. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. 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.
 42. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System in Diabetic Nephropathy: A randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002, 25(1):95-100.
 43. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V et al. Effects of ramipril and of vitamin E on atherosclerosis: results of the prospective randomized Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001, 103:919-925.
 44. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13:564-569.
 45. Horl MP, Horl WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 2002, 39(2):227-244.
 46. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Losartan heart failure survival study: ELITE II (abstract). *Circulation* 1999, 100(Suppl.):I-782.
 47. Rodgers JE, Patterson JH. Angiotensin II-receptor blockers : clinical relevance and therapeutic role. *Am J Healthy Syst Pharm* 2001, 58(8):671-683.