

Yeni antihipertansif ajanlar

Prof. Dr. Saime Paydaş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Ünitesi, Adana

RENİN İNHİBİTÖRLERİ

Renin günümüzden 100 yıl önce Bergmen ve Tigerstedt tarafından tanımlanmıştır. Kan basıncının sürekli yükselmesinden sorumlu olduğu uzun süredir bilinmesine rağmen renin angiotensin sistemi (RAS)'nin farmakolojik olarak kesilmesi, bloke edilmesi 1970'lerde gerçekleşmiştir. Renin sistemine farmakolojik müdahale yapılması sonucu yanıt için sorumlu hormonun bulunması mümkün olmuştur. 1957'de Renin angiotensin kaskadında, blokaj için 3 yer tanımlanmıştır. Renin ve substratı angiotensin arasındaki etkileşim, angiotensin (A) I'ın AII'ye dönüşümünü sağlayan enzim ve AII'nin reseptör yeri. Renin; başlangıç ve hız kısıtlayıcı olduğu için renin inhibisyonu en olası yaklaşım olarak düşünülmüştür. Angiotensin konverting enzim (ACE) renin angiotensin sisteminin blokajında ilk adım olarak düşünülmemiş, AII reseptör blokajı daha cazip görünmüştür. Çünkü AII, reninden bağımsız ve ACE'den bağımsız olarak da oluşabilir.

Reninle angiotensin etkileşimi hız kısıtlayıcıdır. Renin substratı için oldukça spesifikdir. Renin aspartik proteinaz ailesine aittir türe özgüdür. Bu sınıftaki enzimler katalitik aktivite için gerekli olan iki aspartik asit içerir. Giderek daha etkili ve biyoyararlı renin inhibitörleri geliştirilmiştir. Remikiren, enalkiren, intravenöz etkili en güçlü renin inhibitörlerindedir. FK-906, Zankiren ve A-74273 oral etkili güçlü renin inhibitörleridir.

Hipertansiyon (HT) tedavisinin esas hedefi mortaliteyi ve morbiditeyi ve hedef organ hasarını azaltmaktır. Tedavi yanıtında; patogenezi, hastanın demografik özellikleri, sodyum dengesi, genotip gibi diğer konular önemlidir. Çok sayıda hayvan modellerinde kan basıncı çalışmalarında ACE ve renin inhibisyonu benzer etkide bulunmuş veya biri diğerine minimal daha iyi olarak rapor edilmiştir.

Fransız toplumunda, bir renin inhibitörü olan CVP-38560A (0.25 mg/kg) ile kaptoprilin (50 mg) kıyaslandığı çalışmada diyetle tuz kısıtlanmamıştır. Ortalama kan basıncı azalması kaptoprille 15.3±1.5 mmHg iken renin inhibitörüyle sadece 6.4±1.2 mmHg idi. Bu hastalarda, maksimal dozda kaptoprille reninle ilişkisiz bir etki elde edildiği söylenebilir.

Bir başka çalışmada ise intravenöz plasebo, enalaprilat (1.25 mg) ve enalkiren (0.03-1 mg/kg) kıyaslandı. Hidroklorothiazid kullanarak renin sistemi aktive olan hipertansiflerde akut azalma SKB'de enalkirenle 18.5±0.4 mmHg iken enalaprilile 12.6±0.7 mmHg idi. DKB ise 11.9±0.4 ve 9.2±0.4 mmHg (enalkiren ve enalaprilile sırasıyla) düşme sağlandı. İki ilaç arasında farklılık önemli idi (p<0.01). Bir başka çalışmada PRA normal ve düşük olanlarda bu farklılık önemsiz iken PRA yüksek olanlarda farklılık büyüktü. Bu sonuçlar Fransız toplumunda yapılan çalışma sonuçlarını da açıklamaktadır.

Bir renin inhibitörü (RO-42-5892, 600 mg/gün oral) ile kaptopril (50 mg) tuz alımı normal olan sağlıklılarda kıyaslandı. DKB'da renin inhibitörüyle değişme gözlenmezken, kaptoprille 60±5'den 51±7 mmHg'ya düşme sağlandı. Bu sonuçlara göre RO-42-5892'nin biyoyararlılığının zayıf olduğu söylenebilir. Bu çalışmalarda renin inhibitörleri ve ACEI kombinasyonu yapılmadı. Bu ve benzeri çalışmalara göre renin inhibitörleri, yüksek reninli durumlarda etkilidir.

Renin inhibitörlerinin böbrekteki etkileri

Teoriye göre renin inhibitörlerine renal vazodilatör yanıt düz olmalı idi. AII; renal dolaşım ve fonksiyonunun kontrolünde önemli role sahiptir. Diyabet ve diğer nefropatilerde ACEI'lerinin renal hasarlanmanın sınırlandırmasında önemi ortaya konmuştur. ACEI'leri bradikinin yıkımını azaltır ve vazodilatör prostaglandin oluşumunu uyarabilir ve endotelde, NO salınımı artar. Böylece renal vazodilatör yanıt renin inhibitörlerine göre daha fazla olmalıdır. Renin inhibitörleriyle olan farklılık AII dışındaki vazodilatörlerin etkisini ölçmeyi sağlayabilir. Beklentilerin aksine renal vazodilatör yanıt renin inhibitörleriyle ACEI inhibitörlerinden daha fazla idi.

Renin inhibitörü enalkiren, kaptopril ve plasebo 9 sağlıklı, 6 hipertansifte renal vazodilatör etki yönünden kıyaslandı. Enalkirenle elde edilen vazodilatasyon kaptoprilden daha büyüktü. Aynı şekilde zankirenle yapılan çalışmada da ACEI göre daha fazla renal vazodilatasyon sağlandı. Bu çalışmalar; 40 yaştan genç ve 10 mEq Na alan renin aktivitesi artmış kişilerde ve aynı



Renin angiotensin sistem blokerlerinin biyolojik etkileri

Blokaj	PRA	Plasma AII	AT1	AT2	Renin, ACE dışı ve AII yapımı	Plasmadaki Bradikinin
ACEI	-	-	Stimüle olmaz	Stimüle olmaz	Bloke değil	Artar
Renin inhibisyonu	-	-	Stimüle olmaz	Stimüle olmaz	Bloke değil	Değişmez
AII antagonisti	-	-	Blokedir	Bloke değil	Blokedir	Değişmez

PRA= Plasma renin aktivitesi, AII=Angiotensin II

koşullarda, aynı ölçütlerde yapılmıştır. Kaptopril, lisinopril ve ramiprile göre renin inhibitörleri zankiren ve enalkirenle renal vazodilatör yanıt %50 artmıştı (Renal plasma akımı sırasıyla 90-100 ml/dk yerine 140-150 ml/dk idi)

Losartan, lisinopril ve renin inhibitörü RO42-5892 renal vasküler yanıt yönünden deney hayvanları kıyaslandı. Dozlar benzer kan basıncı düşmesi sağlayacak şekilde ayarlandı. Renin inhibitörüyle; renal plasma akımında GFR'de, diürezde ve natriürezde daha fazla artış sağlandı. Bu durum renin inhibitörlerinin lipofilik olmasına, doku penetrasyonuna bağlı olabilir. Ya da AII oluşumunda ACE dışındaki sistemler ön planda olabilir. Sonuç olarak; böbrekte AII oluşumunun engellenmesinde renin inhibitörleri ACEI'lerinden daha etkili olduğu söylenebilir.

Değişik seviyelerde renin angiotensin sisteminin inhibisyonuyla elde edilen sonuçlar tabloda özetlenmiştir.

Önemli ve olumlu etkileri olmasına rağmen halen Renin inhibitörleriyle yapılan çalışma programları sürdürülmektedir. Burada asıl problem ilaç sentezinin maliyeti, biyoyararlanım problemleri ve karşılaştırılan ilaç sınıflarının başarılı olmasıdır. Renin inhibitörleri, AT2 reseptör yoluyla yeni avantajlar oluşturursa bu ilaçlar başarılı sonuçlar doğurabilir.

Vazopeptidaz İnhibitörleri

Vazopeptidaz inhibitörleri; nötral endopeptidaz (NEP) veya endopeptidaz-24.11 ile dipeptidil karboksipeptidaz veya angiotensin konverting enzimi (ACE) inhibe ederler. ACE inhibisyonuyla AII oluşumu engellenir ve böylece bu peptitlerin; vazokonstriktör, tuz birikimi ve büyümeyi sağlayıcı etkileri zayıflatılır. NEP ise farklı olarak bazı regülatuar peptitleri [atriyal natriüretik peptit (ANP) dahil] inaktive eden enzimleri bloke

eder. ANP ve bradikinin (BK) artışı sonucu; vazodilatasyon ve natriürezin artışı ve kalbin hipertrofisi ve fibrozisnin engellenmesi mümkün olabilir. BK, ACE inhibisyonunu da artırır. NEP ve ACE'nin ayrı ayrı inhibisyonuna göre ikisinin birlikte kullanılmasıyla daha fazla vazokonstriksiyon, sodyum tutulumu azaltılır, kardiyak proliferasyon önlenir, vazodilatasyon, antihipertrofik ve natriüretik etkiler ön plana çıkar.

NEP; bir hücre yüzey enzimidir. Birçok dokuda bulunur ve ANP ve BNP (brain natriüretik peptit) gibi biyoaktif peptitleri parçalar. NEP inhibisyonuyla ANP ve BK katabolizması korunarak; vazokonstriktör, sodyum birimimi dengesi vazodilatör, natriüretik ve kardiyoprotektif etki artışına dönüşebilir ve böylece antihipertansif etki ortaya çıkar. Ancak NEP inhibitörlerinin antihipertansif etkileriyle ilgili raporlar çelişkilidir. Hipertansiflerde selektif NEP inhibisyonu sonucu, plazma AII, aldosteron ve katekolamin artışı ortaya çıkar. NEP inhibitörleri geniş substrat spesifitesine sahip oldukça diğer endojen vazokonstriktörlerde NEP inhibitörleriyle inaktive olamazlar ve serum düzeyi artar. Örneğin saf NEP inhibitörü olan Candoxatril sağlıklılarda ve kalp yetmezliği olan hastalarda dolaşımdaki endotelin seviyesinin yükselmesine neden oldu. Ayrıca kalp yetmezlikli hastalarda NEP inhibisyonuyla kısmen yararlı hemodinamik değişiklikler ve sabit olmayan diüretik yanıt ortaya çıktı. Bu nedenle selektif NEP inhibitörlerinin hipertansiyon tedavisindeki etkinliği sorgulanmaktadır.

Bazı NEP veya ACE inhibitörlerinin her iki peptidaz için aktivite göstermesi ve çinko içermesi sonucu her iki enzim inhibitörünün tek bir ilaç şeklinde geliştirilmesine olanak sağlamıştır. RAS ve natriüretik peptitlerin fizyolojik olarak birbirleriyle etkileşimi her iki inhibitörün birlikte kullanılması için biyolojik zemin hazırlar. NEP inhibisyonu ANP ve BNP'yi enzimatik

inaktivasyondan korur ve biyolojik etkilerini güçlendirir, ACEI ise AII oluşumunu zayıflatır. AII; ANP'nin fizyolojik antagonisti gibi etki eder kombine NEP ve ACE inhibisyonuyla spontan hipertansif ratlarda (SHR) ve primer hipertansif hastalarda bu inhibitörlerin tek tek kullanımından daha fazla antihipertansif etki elde edilir. Böylece; NEP inhibisyonuyla vazodilatör, natriüretik ve natriüretik peptitlerin diğer etkileri ACE inhibisyonuyla AII'nin etkilerinin zayıflatılmasıyla sinerjistik etki elde edilir. ACE ve NEP inhibisyonuyla BK korunması da bu etkileşime katkıda bulunabilir. Bradikininin potansiyel yararlı etkileri; vazodilatasyon, natriürez, kardiyoprotektif etkiler, antihipertrofik ve antiaritmojenik etkiler ve myositlerde glukoz alımının düzelmesi şeklinde sıralanabilir. Bir diğer vazodilatör madde olan substance P ACE ve NEP'le parçalanır. Hipertansiyonda vazokonstriksiyona karşı mekanizmanın bir parçası olarak etki eder. Plasma substance P seviyesinin kalp yetmezliği olup ACEI verilen hastalarda yükseldiği bildirilmiştir. Kombine NEP ve ACE inhibisyonunun bu maddeyi daha fazla koruyabileceği söylenebilir. NEP inhibisyonuyla korunan diğer iki vazodilatör C-tip natriüretik peptit ve kalsitonin gen related peptittir. Böylece NEP ve ACEI inhibisyonu AII ile oluşan vazokonstriksiyonu ve sodyum birikimini geri çevirir, aynı zamanda bazı endojen peptitlerle oluşan vazodilatasyon, kardiyoproteksiyon ve natriürez güçlendirir.

VAZOPEPTİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

Kombine NEP ve ACE inhibitörü olan vazopeptidaz inhibitörlerinin anahtar özellikleri; renin angiotensin sistem aktivitesine ve sodyum durumuna bakılmaksızın hipertansiyon modellerinde kan basıncını düşürme kapasitesidir. Yüksek reninli hayvanlarda ACEI'leri kan basıncını düşürürken, NEP inhibitörleri düşük reninli modellerde kan basıncını düşürür. Böylece her iki aktivite sodyum ve reninin aradaki seviyelerinde çalışabilir. İn vivo NEP ve ACE inhibisyonu bazı biyokimyasal belirleyicileri aktive eder. Örneğin plasma ve idrar ANP, cGMP, plasma renin aktivitesi gibi bazı vazopeptidaz inhibitörleri şunlardır:

Aladotril; diester prodrugdur. İn vitro olarak ACE ve NEP'e karşı eşit güçtedir. Oral alımda ACEI aktivitesi zayıftır. Sıçanlarda AI'e karşı gelişen kan basıncı yükselmesi deneyin 2 saati içinde Aladotril (100 mg/kg po) ile % 55-70, kaptoprille (10 mg/kg po) % 92 önlenmiştir. Ganglion bloke edilmiş sıçanlarda aynı inhibisyonu aladotril kaptoprile göre 30 kat daha düşük dozda yaptı. Ekstra renin genli tranjenik sıçanlarda intravenöz aladotril ile plasma ANP, cGMP ve idrar cGMP

artışı gözlemlendi. Oral aladotril ile transjenik ratlarda sistolik kan basıncı 6 saat süreyle düştü. Myokart infarktüsü sıçanlarda kronik aladotril ile kaptopriline 10 kat daha düşük dozla kardiyak hipertrofiyi gerilettiler. Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda günde 2 doz 100 mg aladotril ile 6 hafta kan basıncı düştü.

MDL 100.240; MDL 100-173'ün biyoester prodrugudur. Vazopeptidaz inhibitörlerinin genel özelliklerine sahiptir. DOCA tuz (düşük reninli) ve SHR modellerinde kan basıncını düşürdü. Sağlıklı insanlarda intravenöz MDL 100-2401 AI'e kan basıncı yanıtını azalttı ve idrar akımını ve ANP'yi artırdı. Antihipertansif olarak (günde tek doz) etkili olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Mixampril; RB 105 (S 21402)'in benzoyl thioasetat prodrugudur. Bu sınıf genel özelliklerine sahiptir. SHR'larda oral uygulandığında antihipertansif etki gösterdi.

Sompatriolat (UK-81250) dikarboksilin asittir. Oral verildiğinde kalp yetmezlikli köpeklerde renal kan akımı arttı, günlük sodyum atılımı arttı, kan basıncı düştü ve sol ventrikül kitlesindeki artış daha az oldu. Hiperkolesterollü tavşanlarda atherogenezi baskılandı, endotel fonksiyonunu düzeltti. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda 50-200 mg oral dozla kan basıncı 24 saat düştü ve doza bağlı natriürez oldu. Lisinopril ile göre PRA artışı ve ACE inhibisyonu sompatrilattan daha düşüktü, antihipertansif etkiden NEP inhibisyonu sorumlu olabilir.

RB106 thiol içeren bir inhibitördür. DOCA tuz HT ve SHR'larda 24 saat süren antihipertansif etki gösterdi.

CGS 30440; thioasetat karboksilik asit prodrugdur. Dışarıdan verilen ANP yanıtını güçlendirdi. SHR'larda uzun süren antihipertansif etki gösterdi. SHR, renin bağımlı sıçan modelinde CGS 30440 kan basıncını düşürdü.

Omapatrilat; thiol içeren bir inhibitördür. Uzun etkili, oral kullanılabilen bir vazopeptidazdır. Sıçanlarda fosinopril ile benzer sürede ve etkide AI'e bağlı KB'nı düşürdü. İntravenöz amapatrilat maymunlarda eksojen ANP'ye; natriüretik etkiyi, cGMP ve ANP atılımını artırdı. Düşük, yüksek reninli ve genetik hipertansiyon modellerinde 24 saat süreyle kan basıncını düşürdü. Sağlıklı gönüllülerde tek doz omapatrilat (2.5-500 mg); idrarla ANP ve cGMP artırdı ki bu NEP inhibisyonunu gösterir, PRA artırdı bu da ACE inhibisyonunu gösterir. Dozdan 24 saat sonra ortalama kan basıncı doza bağlı düşüktü. Hipertansif hastalarda antihipertansif etki 8 hafta gözlemlendi. Vadi DKB değeri amlodipin, lisinopril, losartanla benzerdi. Omapatrilat hem zenciler-



de hem beyazlarda SKB düşürmede etkili idi. İlaç hipertansiflerde ve kalp yetmezliklilerde iyi tolere edilebildi. Yan etki profili diğer antihipertansifler kadar veya daha iyi idi.

Selektif NEP inhibitörleriyle AII ve endotelin aktiviteleri artması nedeniyle vazopeptidaz inhibitörlerinin etkisi azalabilir. Ancak ACEI kısmı AII oluşumun zayıflatacağı için NEP inhibisyonuyla artmış AII etkisi azalabilir. Ayrıca AII'ye bağlı endotelin artışı AII yapımının azalmasıyla endotelin daha az oluşacaktır. Myokart infarktüsülü hastalara erken dönemde kaptopril verilmesi endotelin konsantrasyonunu azaltmıştır. Yine tek böbreği alınmış SHR'larda gözlenen endotelin geninin aşırılığı ACEI'leriyle azaltılmıştır. Yine ACEI'leriyle endotel hücrelerinde BK artışı sonucu da endotelin salınımı azalır. Yine vazopeptidaz inhibitörlerinin BK yıkılmasını engellemesi de endotelin düzeylerini etkiler. Bu teorilere rağmen NEP inhibitörleriyle bu etkilerin giderilmesi mümkün olabilmekle birlikte vazopeptidaz inhibitörlerinin kullanımı sırasında vazokonstriktör peptitlerin olası rolü araştırma gerektirmektedir. NEP geni yok edilmiş hayvanlarda orijinal hayvanlara göre ortalama kan basıncı % 20 daha düşüktü. Bu gözleme göre NEP'in ortadan kalkmasıyla net etki vazoaaktif ajanın dengesi hipotansiyon yönündedir.

NEP ve ACE'nin kombine inhibisyonunun sinerjistik etkileri nedeniyle vazopeptidaz inhibitörleri ACEI'lerine göre daha üstün görünmektedir. Vazopeptidaz inhibitörleri kan basıncını özellikle SKB düşürmede daha etkilidir. BK korunmasıyla kardiyoprotektif ve böbreğe olumlu etkileri artacaktır. Vazopeptidaz inhibitörleri, PRA değişik düzeylerde olan hipertansiyon modellerinde kan basıncını düşürür. Bu yüzden hastanın sodyum ve renin durumuna bakılmaksızın hastalara verilebilir.

ENDOTELİN ANTAGONİSTLERİ

Esas olarak damar endotelinden salgılanan endotelin 21 aminoasitli güçlü bir vazokonstriktördür. Endotelin (ET) endotel ve damar düz kaslarında parakrin ve otokrin etki gösterir. Endotelin ETA ve ETB reseptörlerin vazorelaksasyon için prostasiklin ve nitrik oksit (NO) salınımına neden olur. Endotelinin vazokonstriktör veya vazorelaksasyon etkisinin esas fizyolojik etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Bu etkide bulunduğu damarlar önemlidir. Koroner damarlarda ETB reseptörleri olmadığından koroner damarlarda ET'ler vazokonstriktör olarak davranır. ET-1 damar düz kas hücrelerinde parakrin etkiyle kontraksiyon ve büyümeyi sağlar.

ET-1 kalpte; endotel hücreleri, damar düz kas hü-

creleri, kardiyomyositlerde, fibroblastlarda yapılır. Damar gerilimi veya iskemi sonucu AII'ye yanıt olarak bu hücrelerde ET-1 geni yapımı artar. Kardiyomyositlerde esas olarak ETA reseptörleri bulunurken kardiyak fibroblastlarda ETA ve ETB reseptörlerin her ikisi de bulunur. ET'ler; kardiyomyositlerde fetal genlerin ekspresyonunu, protein sentezini ve büyümeyi stimüle eder. Böbrekte ise vazokonstriktör ve tuz birikimine yol açan peptitlerin artışı söz konusudur.

Endotelin antagonistleri; ETA , ETB gibi selektif ve ETA/ETB yi birlikte etkileyen nonselektif olarak gruplandırılabilir.

ETA= BQ-123, BQ610, FR139317, PI-72, TBC-1251 vs

ETB= BQ-788, RES-701-1, RO-668443 vs

ETA/ETB= TAK044, Bosentan, L-744 453, L-751281 vs

Dengeli veya nonselektif antagonistlerin ETA/ETB'yi birlikte mi yoksa esas olarak ETA reseptörlerini mi etkilediği net değildir.

TAK 044, BQ-123, BQ610, FR139317, IPI-725, BQ 788, RES-70 gibi endotelin antagonistleri intravenöz uygulanabilir. Diğerleri oral etkilidirler.

ET sisteminin aktivasyonu; tuza bağımlı olan DOCA-tuz hipertansif sıçanlarda ve DOCA tuzla tedavi edilmiş SHR'larda gösterilmiştir. Bu modellerde endotelde ET-1 aşırı ekspresyonu saptanmış ve kan basıncı Bosentan (ETA/ETB antagonistli) ile düşünülmüştür. SHR'larda vasküler ET sistemi aktif değildir. Vasküler ET sistemi aktivitesi arttığında resistan arterlerin büyümesi sağlanır. ET antagonistleriyle kan basıncı düşer, hipertrofik arteryel remodelling geriler. Endotelin sistemi; düşük reninli, tuza hassas ve şiddetli hipertansiyon formlarında daha fazla aktiftir. Ayrıca endojen ve eksojen AII ile de stimüle olur. Bu hipertansiyon modellerinin bazılarında böbrekte ET su ve tuz birikimine, renal vazokonstriksiyona, hipertansiyona, sonuçta böbrek yetmezliğine neden olur. AII infüzyonu yapılarak ET-1 ekspresyonu artırılan sıçanlarda ET antagonistisiyle kan basıncı düşürüldü, kardiyak ve küçük arterlerin hipertrofik remodellingi azaldı. Siklosporine bağlı hipertansiyonda endotelin önemli rol oynar. Bosentan bu hipertansiyonu tedavi edebilmiştir. Yine hiperinsülinemisi olan ve insülin dirençli hipertansiyonda da ET'nin rolü vardır. Bosentan yine kan basıncını düşürebilmiştir.

ET-1 ekspresyonu; tuza hassas, düşük reninli hipertansiyonda artmıştır. Bazı deneysel hipertansiyon modellerinde ET-1 ekspresyonu genel olmaktan çok koroner arter gibi bazı yerlerde lokal olabilir. Koroner endotelde ETB olmadığı için ET bu damarlarda vazo-

konsrüksiyona ve myokart iskemisine katkıda bulunur. Dokularda ET-1 aşırı ekspresyonu olmasa bile ET sistemi kalbin perivasküler fibrozisinde, böbrek fonksiyonlarının kaybında kan basıncı yükselmeden de etkili olabilir. Deney hayvanlarında da Bosentanla bu patolojiler geriletebilmiştir. Sıçanlarda 7 gün süreyle norepinefrin infüzyonu yapıldığında kardiyomyositlerde ve endotel hücrelerde ET-1 ekspresyonu arttı ve Bosentanla bu bulgular geriledi. Sıçanlarda kalp yetersizliğinde ET sistemi aktivedir. ETA antagonistiyle (BQ 123) kalp hızı ve kontraksiyon azaldı. Bu bulgular ET'nin inotropik etkisini gösterir. BQ-123 uygulamaya devam edildiğinde kalp yetmezliği mortalitesinin sıçanlarda azaldığı gösterilmiştir. İnsanlarda da ET reseptör antagonistleriyle kalp yetersizliğinde olumlu sonuçlar alınmıştır.

Hipertansif insanlarda plasmada ET düzeyleri genellikle normal bulunmuştur. Sağlıklılarda ETA/ETB reseptör antagonisti TAK-044 intravenöz uygulandığında önkol kan akımı artmış, kan basıncı hafifçe düşmüştür. Hipertansif ebeveynlerin normotansif çocuklarında mental stresle plasmada daha fazla endotelin yanıtı alınmıştır. Bu bulgularla yazarlar hipertansiyon gelişmesinde endotel disfonksiyonu gelişmesinin genetik olarak saptandığını öne sürmüşlerdir. Orta ve şiddetli hipertansiyonu olan çocuklarda prepro ET-1 mRNA ekspresyonu normotansif veya hafif hipertansiyonlulara göre daha fazla bulunmuştur. ET fazla yapımı kan basıncı yükselmesine katkıda bulunabileceği gibi küçük arterlerin hipertrofik remodelinginde de ET-1'in artışı önemlidir. Amerikan zencilerindeki hipertansi-

yon tuza hassas ve şiddetlidir. Bu hastalarda ET sisteminin aktive olduğu bildirilmiştir. Yine kronik böbrek yetmezliği, eritropoietin, siklosporin A, feokromasitoma ve gebelikteki hipertansiyonda ET'nin rolü olduğu bildirilmektedir.

ET antagonistlerinin hipertansiyon tedavisindeki yeri henüz araştırılmaktadır. Bosentan (0.5 mg-4haf-ta)'ın antihipertansif etkisi Lisinoprile (20 mg) benzer bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir. Esansiyel hipertansiyonlularda bosentanla, vazokonstrüktör aktivasyon refleksinin küntleştigi gösterilmiştir.

Muhtemelen özellikle tuz hassas formlarda ve bazı toplumlarda ET-1 esas olarak kan basıncı yükselmesine ve vasküler hipertrofiye katkıda bulunmaktadır. Hipertansiyonda endotel hasarlanması, kan damarları ve kalpte ET ekspresyonunu aktive edebilir. Bu durum başlangıçta korunma amaçlıdır, hatta yararlıdır. Çünkü 1.Kan damar duvarlarının kalınlaşması damar duvarındaki stresi azaltır, 2.Kalpte pozitif inotropiktir. Ancak bu bulguların ilerlemesi kardiyovasküler sistemin kötüleşmesine neden olur. ET antagonistleri kardiyovasküler sistem için özellikle tuza hassas hipertansiflerde, zencilerde, nefrosklerozun ilerlemesinde, hipertansiyonda kronik böbrek yetmezliği gelişmesinde, iskemik kalp hastalığı ve inmeden korunmada önemli olabilir. Kan basıncı düşüren diğer ilaçlara göre daha fazla hastalığı modifiye eden ilaçlar olarak fonksiyon görebilir. Dengeli ETA/ETB antagonistleri, selektif ETA antagonistleri veya endotelin konverting enzim inhibitörlerin tercih edilen ilaçlar olup olmayacağı henüz açıklık kazanmamıştır.