

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri: Farmakoloji, Etkinlik ve Güvenlik

Addison A. Taylor, MD, PhD;¹ Helmy Siragy, MD;² Shawna Nesbitt, MD³

Tıp Bölümü, Baylor Tıp Fakültesi, Houston, TX;¹ Tıp Bölümü, Virginia Üniversitesi, Charlottesville, VA;² ve Tıp Bölümü, Texas Üniversitesi Güneybatı Tıp Fakültesi, Dallas, TX³

Önemli Noktalar ve Pratik Öneriler

- Anjiyotensin reseptör blokerleri oldukça etkili antihipertansif ajanlardır ve özellikle iyi tolere edilebilir.
- Etkinlik veya diğer faktörler açısından önemli bir fark yoktur. Yeni ilaçların bazıları kan basıncını eski ilaçlardan daha etkili bir şekilde düşürebilmesine rağmen, bu sınıftaki eski ilaçlar arasında klinik özellikler.
- Büyük randomize klinik çalışmalar göstermiştir ki anjiyotensin reseptör blokerlerinin diyabetik nefropati, kronik kalp yetmezliği veya miyokard enfarktüsü sonrası kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte hipertansiyon gibi durumlarda ve daha önce geçirilmiş olaylar veya komplike diyabet öyküsü olan ve yüksek kardiyovasküler risk altında olan hastalarda önemli sonuçlar sağladığını göstermiştir.

- Hipertansiyon tedavisinde, anjiyotensin reseptör blokerleri ilk basamak tedavi olarak kullanılabilir veya tedavi titrasyonunun sonraki aşamalarında eklenebilir.
- Bu ilaçlar, tia ile kombinasyon halinde çok etkilidir. zid diüretikleri veya kalsiyum kanal blokerleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin hidroklorotiyazid, amlodipin veya aliskiren ile birkaç tek haplı, sabit doz kombinasyonları vardır. Bu kombinasyonlar başlangıç tedavisi olarak (uygun olduğunda) veya tedavinin ilerleyen a ş a m a l a r ı n d a verilebilir. Üç ilaçlı kombinasyonlar (anjiyotensin reseptör blokeri artı amlodipin artı hidroklorotiyazid ve anjiyotensin reseptör blokeri artı aliskiren artı hidroklorotiyazid) da mevcuttur. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:677-686. ©2011 Wiley Periodicals, Inc.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), kan kaybını içeren travmatik yaralanma durumunda hipotansiyon ve hacim kaybı nedeniyle omurgalıların kardiyovasküler çöküşüne karşı korunmasında önemli bir rol oynar. Ancak bazı insanlarda RAAS'ın uygun olmayan veya abartılı aktivitesi hipertansiyon gelişimine ve beyin, çocuk gözleri, kalp ve kan damarları gibi kritik organların hasar görmesiyle sonuçlanan dokularda moleküler bir kaskadın başlamasına katkıda bulunur.¹⁻³ Geçtiğimiz yüzyılda RAAS'ın hipertansif damar hastalıklarındaki patolojik rolü anlaşıldıkça, RAAS'ın spesifik bileşenlerine müdahale edebilecek ilaçların geliştirilmesine olan ilgi de artmıştır. RAAS'ı bloke eden ilaçların ticari olarak kullanılabilir hale gelen ilkleri 1970'lerde aldosteron antagonistleri olmuş, bunu 1980'lerde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve 1990'larda anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) izlemiştir. Anjiyotensin I'in II'ye dönüşümünü engelleyen ACE inhibitörlerinin aksine, ARB'ler anjiyotensin II AT₁ reseptörüne bağlanarak anjiyotensin II'nin dokunun bulunduğu reseptörün aracılık ettiği hücresel etkilerini engeller. Son 20 yılda, laboratuvar ve klinikte yapılan çalışmalar, ARB'lerin tek başına veya diğer sınıf ilaçlarla birlikte kan basıncını düşürdüğünü belgelemiştir.

Yazışma adresi: Addison A. Taylor, MD, PhD, Tıp Bölümü, Baylor College of Medicine, Houston, TX E-posta: ataylor@bcm.edu
DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00518.x

hipertansif hayvanlarda ve insanlarda basınç (KB); miyokard enfarktüsü (MI), inme ve böbrek bozukluğunun ilerlemesi oranlarını azaltır ve KB üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve idrarda protein atılımı gibi diğer kardiyovasküler (KV) olay belirteçlerini olumlu yönde etkiler. Konjestif kalp yetmezliği (KY) olan hastaların tedavisinden sonra ve MI'yı takiben mortalite ve morbiditede iyileşme gösterilmiş olsa da, bu derleme makalesi öncelikle komorbiditeleri olan ve olmayan hipertansif hastaların yönetiminde ARB'lerin kullanımını destekleyen kanıtlara odaklanacaktır.

ARB SINIFINDAKİ KİMYASAL VARLIKLAR

Şu anda Amerika Birleşik Devletleri'nde piyasada bulunan ve vücuttaki çoğu dokuda her yerde bulunan bir reseptör olan anjiyotensin II AT₁ reseptörüne seçici olarak bağlanma özelliğini paylaşan 8 ilaç bulunmaktadır. Bu ilaçların bazı özellikleri ve tiya- zid tipi diüretikler (hidroklorotiyazid [HCT] veya klortalidon [CLD]) veya sabit doz formülasyonları olarak amlodipin ile kombinasyonları Tablo I'de özetlenmiştir. Bu derlemede ARB'ler için farmakomantık kriterlerini karşılayan ancak halen araştırma aşamasında olan ya da toksisite nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri'nde hiç pazarlanmamış olan diğer ilaçlar ele alınmamıştır.⁴

Tüm ARB'ler için Ortak Farmakolojik Etkiler

Bu sınıftaki tüm ilaçlar anjiyotensin II AT₁ reseptörüne bağlanır ve böylece anjiyotensin II'nin çoklu etkilerini inhibe eder.

TABLO I. Amerika Birleşik Devletleri'nde Mevcut Anjiyotensin II AT₁ Reseptör Blokerleri

Jenerik İsim	Marka Adı	Sabit Doz Kombinasyonları ile Tiyazid Diüretikler	Diğer İlaçlarla Sabit Doz Kombinasyonları	Ön İlaç/Aktif Metabolit
Losartan	Cozaar	Hyzaar		Losartan/EXP3174
Eprosartan	Teveten	Teveten/HCTZ		
İrbesartan	Avapro	Avalide (irbesartan/HCTZ)		
Valsartan	Diovan	Diovan/HCTZ	Exforge (valsartan/amlodipin) Valturna (valsartan/aliskiren) Valturna/HCTZ (valsartan/aliskiren/HCTZ)	
Telmisartan	Micardis	Micardis/HCTZ	Twynsta (telmisartan/amlodipin)	
Olmesartan	Benicar	Benicar/HCTZ	Azor (olmesartan/amlodipin) Tribenzor (olmesartan/amlodipin/HCTZ)	Olmesartan medoksomil/olmesartan
Kandesartan	Atacand	Atacand/HCTZ		Candesartan cilexetil/candesartan
Azilsartan	Edarbi		(Azilsartan/klortalidon) ^a (Azilsartan/amlodipin) ^a	Azilsartan medoksomil/azilsartan

^aİncelenmek üzere Gıda ve İlaç İdaresi'ne gönderilmiştir.TABLO II. Amerika Birleşik Devletleri'nde Piyasada Bulunan Anjiyotensin II AT₁ Reseptör Antagonistlerinin Farmakolojik Özellikleri^a

Jenerik İsim	Aşılabilir (S) veya Aşılabilir (I) Karşılık	t _{1/2} , h	Biyoyararlanım, %	Eliminasyon Yolu Renal (r) veya Bilier (b)	Vd, L	CYP Metabolizma
Losartan	S/EXP=I	2 / 6-9	33	b: %70; r: %30	34/12	2C9, 3A4, 1A2
Eprosartan	S	5-7	63	b: %10; r: %90	13	Hayır
İrbesartan	I	11-15	60-80	b: %75; r: %25	53-93	2C9, 3A4
Valsartan	S	6	23	b: %80; r: %20	17	2C9 (zayıf)
Telmisartan	I	24	43	b: 100%	500	Hayır
Olmesartan	I	14-16	26	b: %60; r: %40	17	Hayır
Kandesartan	I	9-12	42	b: %40; r: %60	10	2C9 (zayıf)
Azilsartan	S	11	60	b: %55; r: %42	16	2C9

Kısaltmalar: CYP, sitokrom P450; t_{1/2}, plazma eliminasyon yarı ömrü; Vd, dağılım hacmi. ^aVeriler her bir bileşik için Gıda ve İlaç İdaresi onaylı prospektüsten elde edilmiştir.

vazokonstriksiyon, mitojenik aktivite, sitokin üretimi, reaktif oksijen türleri oluşumu ve aldosteron üretimi dahil olmak üzere bu reseptörün aracılık ettiği anjiyotensin II. Sekiz ARB'nin bazı temsil edici farmakolojik özelliklerinin karşılaştırmaları Tablo II'de yer almaktadır. Çeşitli ajanlar arasında açıkça farmakomantıksal farklılıklar vardır. Tablo II'de belirtildiği gibi, sınıftaki bazı ilaçlar AT₁ reseptörüne bağlanmak için konsantrasyona bağlı bir şekilde anjiyotensin II ile rekabet ederken (aşılabilir antagolistler), diğerleri reseptöre geri dönüşsüz olarak bağlanan aşılabilir antagonistlerdir.

ARB'lerin klinik çalışmalarda belirlenen serebroprotektif, renoprotektif ve kardiyoprotektif etkilerine katkıda bulunan bazı farmakolojik etkilerinin, AT₁ reseptör aktivasyonunu inhibe etmelerinden ve ardından KB'yi düşürmelerinden bağımsız etkilere atfedilebileceği öne sürülmüştür.^{5,6} Bu tür etkilerin varlığı hakkında spekülasyon yapmak heyecan verici olsa da

eylemleri nedeniyle, şimdiye kadar KV hastalığı olan hastalarda AT₁ reseptör blokajından ve bunun sonuçlarından bağımsız bir ARB farmakolojik etkisini kesin olarak tanımlayacak bir klinik çalışma tasarlamak zor olmuştur. Vasküler hasarın bazı deneysel modellerinde, AT₁ reseptörünün ARB'ler tarafından bloke edilmesi, anjiyotensin II'nin AT₂ reseptörlerine bağlanmasına izin verir ve bu da AT₁ reseptör aktivasyonu tarafından üretilenlere karşı vazodilatasyon gibi eylemlere aracılık eder. AT₂ reseptör aktivasyonunun klinik sonuçları henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.

Spesifik ARB'lere Özgü Farmakolojik Etkiler
Telmisartan var peroksizom renin anjiyotensin sistemi (RAS) blokajından bağımsız olarak hem deneysel hayvan hem de insan modellerinde glikoz metabolizması üzerinde faydalı bir etkiye neden olabilecek terapötik olarak ulaşılabilir dozlarda

Arteriyel hipertansiyonun mekanizmaları ve aktivitesi.^{7,8} Süper-
terapötik losartan dozları ve

Aynı etkiyi elde etmek için irbesartan gereklidir. Telmisartanın da KV hücrelerin çoğalmasını engellediği bildirilmiştir.⁹

Hem telmisartan hem de losartan, valsartan, kandesartan veya losartanın ana metaboliti EXP3174 tarafından paylaşılmayan trombosit agregasyonunu önleyici aktiviteye sahiptir.¹⁰⁻¹³

Losartan ayrıca¹⁴ böbrek hastalığının ilerlemesi ve KV riskin artmasıyla bağlantılı¹⁵ pürin metabolizmasının bir son ürünü olan ve çocuklarda hipertansiyon gelişiminde rol oynayan ürik asidi de azaltır.¹⁶

Spesifik ARB'lerin bu pleiotropik etkilerinin, diğer antihipertansif ilaçlarla tedaviye kıyasla ARB'lerle tedavi edilen hipertansif hastaların sonuç çalışmalarında KB düşüşü ile tahmin edilenden daha düşük inme insidansına katkıda bulunabileceği varsayılmıştır.^{17,18} Bununla birlikte, Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) çalışmasında ACE inhibitörü ramipril veya ARB telmisartan ile tedavi edilen yüksek KV riskli hastalar arasında ölümcül ve ölümcül olmayan bileşik KV olayların veya inmenin insidansında bir fark yoktu.¹⁹ Valsartan Antihipertansif Uzun Dönem Kullanım Değerlendirmesi (VALUE) çalışmasında valsartan veya kalsiyum kanal blokleri (CCB) amlodipin ile tedavi edilen diğer yüksek KV riskli hipertansif hastalar arasında inme oranları, sistolik / diyastolik KB 2.0 / 1.6 mm Hg amlodipin kolunda daha düşüktür. Çalışmanın son 68 ayı boyunca valsartan kolu.²⁰

Şu anda Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut olan anjiyotensin AT₁ reseptör antagonistlerinin farmakolojik etkileri çeşitli incelemelerde karşılaştırılmıştır.^{21,22} Bu ilaçlar arasında AT₁ reseptörüne afinite ve bağlanma türü, ilacın plazma yarılanma ömrü veya metabolite, eliminasyon yolu, plazma proteinine bağlanma, biyoyararlanım ve metabolizma yolu gibi farmakolojik özellikler açısından farklılıklar Tablo II'de özetlenmiştir. Bu sınıftaki tüm ilaçların, ister tek başlarına ister metabolizmalarını değiştiren diğer ilaçlarla birlikte uygulansın, mükemmel tolere edilebilirliği, bu ilaçların çoğunun KB düşüşünde 24 saatlik etkinlikle günde bir kez verilmesine olanak tanıyan geniş bir terapötik pencere sağlar.

Farmakogenomik: ARB Etkinliği ile İlişki RAAS genlerinde anjiyotensinojen, ACE ve anjiyotensin AT₁ reseptörünü kodlayanlar da dahil olmak üzere çeşitli ek varyantları veya tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) tanımlanmıştır.²³ Hipertansif fenotipler ve **ile** veya RAAS bileşenlerini inhibe eden ilaçlara KB yanıtı ile korelasyonlar karışık sonuçlar vermiştir. Burada sadece ARB'ler ile tedavi edilen hipertansif hastalarda yapılan farmakogenomik çalışmalar özetlenmiştir. İsveç Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) çalışmasında, 42 hastada anjiyotensin AT₁ reseptörünün 5 farklı SNP'si tanımlanmış ve irbesartanın plazma konsantrasyonu ile korelasyon göstermiştir.

İlaça KB yanıtı. Irbesartanın plazma konsantrasyonu, AT₁ reseptörü 5245 T aleli için homozigot olan bireylerde sistolik KB'deki değişimle ilişkiliyken, diğer genotipler için ilişkili değildi.²⁴ Buna karşılık, ACE insersiyonu / dele- tion ve hipertansiyon duyarlılık genlerinin diğer 12 polimorfizmi ile Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) çalışmasındaki 3503 katılımcının losartan veya atenolol bazlı tedavi rejimlerine verdiği yanıt arasında bir ilişki bulunmamıştır.²⁵ Bunun antihipertansif ilaç tedavisini kişiselleştirmek için ekonomik olarak uygulanabilir bir yaklaşım olup olmadığını belirlemek için iyi karakterize edilmiş fenotiplere sahip büyük hasta popülasyonlarında iyi karakterize edilmiş gen varyantlarının daha fazla analizine ihtiyaç vardır.

Farmakokinetik

Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut 8 ARB'nin başlıca farmakokinetik etkileri Tablo II'de özetlenmiştir.^{21,22,26,27} Bu ilaçların tümü yüksek oranda proteine bağlanır (>%85) ancak dağılım hacimleri kandesartan için 10 L'den telmisartan için 500 L'ye kadar büyük farklılıklar gösterir. İlaçların çoğu günde bir kez uygulanır, ancak kısa plazma eliminasyon yarı ömürlerine bağlı olarak, losartan ve eprosartanın bazı hastalarda 24 saatlik etkinliği sürdürmek için günde iki kez uygulanması gerekebilir. Biyoyararlanım da valsartan için %23 ile irbesartan için %60 ila %80 arasında değişmektedir. Eprosartan ve kandesartan gibi esas olarak böbrek yolu ile elimine edilen ilaçlar, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda daha yüksek plazma konsantrasyonlarına sahip olacaktır ve böbrek fonksiyonları normal veya hafif derecede bozuk olan hastalarla aynı farmakodinamik etkiyi elde etmek için daha düşük dozlara ihtiyaç duyulabilir. Hem losartan hem de aktif metaboliti EXP3174'ün plazma konsantrasyonları losartan rifampin ile birlikte uygulandığında azalır çünkü rifampin sitokrom P₄₅₀ izoen- zim 2C9'u indükler ve hem ana ilacın hem de metabolitin metabolizmasını hızlandırır.²⁸ 2C9'u inhibe eden flukonazol, losartan ile birlikte uygulandığında EXP3174 konsantrasyonunu düşürür ancak ana ilacın konsantrasyonunu yükseltir.²⁹ Bu etkileşimlerin klinik önemi belirsizdir.

Yan Etkiler: Güvenlik Profili

ARB'ler, kısmen mükemmel tolere edilebilirlikleri nedeniyle hem hastalar hem de sağlık hizmeti sağlayıcıları arasında popülerdir. Aslında, ticari olarak satışa sunulan ilk ARB'lerin yan etki profilleri genellikle plasebo ile karşılaştırılabilir veya bazen plasebodan üstündü. Postural baş dönmesi, ARB alan hastalarda plasebo alanlara göre daha sık görülür, ancak belgelenmiş postural hipotansiyon insidansı bu semptomun gösterdiğinden daha azdır. İlaça bağlı öksürük insidansı plasebo ile karşılaştırılabilir ve ACE inhibitörleri ile ortaya çıkandan çok daha az sıklıktadır. Benzer şekilde, anjiyoödem oranları (%0,1 ila %0,2) ARB'lerde ACE inhibitörlerine göre daha düşüktür.^{30,31} Buna rağmen

risk daha düşük olduğundan, ACE inhibitörüne bağlı anjiyoödem geçirmiş hastalarda ARB'lerin yalnızca herhangi bir değişiklik yoksa ve endikasyonlar zorlayıcıysa düşünülmesi önerilmiştir.³² Potasyumun böbrekler tarafından işlenmesinin bozulduğu hastalarda hiper-kalemi ortaya çıkabilir ancak genellikle iyi tolere edilir ve ilacın kesilmesini gerektirmez. Mütevazı böbrek yetmezliği olan hastalarda KB düşürüldüğünde serum kreatinininde bir miktar artış sıklıkla gözlenir. ARB'ler, diğer tüm RAS blokerleri gibi, gelişmekte olan fetüse zarar verme veya ölüm riski nedeniyle gebelik sırasında hastalara uygulanmamalıdır.

yana, yeni bir ARB,

HİPERTANSİYONDA ARB'LERİN ETKİNLİĞİ

Hipertansiyon için Tek İlaç Tedavisi

Azilsartan dışında Amerika Birleşik Devletleri'nde piyasada bulunan tüm ARB'ler başlangıçta diyastolik hipertansiyon tedavisi için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Doz yanıtı CCB'ler gibi diğer bazı antihipertansif ilaçlarınkine kıyasla nispeten düşük olsa da, çoğu çalışma KB'de doza bağlı azalma göstermiştir. Daha sonraki çalışmalar, bu sınıftaki ilaçların hem sistolik hem de diyastolik hipertansiyonun tedavisinde tek ajan olarak verildiğinde de etkili olduğunu göstermiştir.

lated systolic hypertension, and hypertensive patients who are elderly or have diabetes and **/ or the** metabolic syndrome. ARB'lerin, ACE inhibitörleri ve muhtemelen tüm RAS blokerleri gibi, Afrikalı Amerikalılar arasında hem klinik hem de ambulator KB'yi düşürmede Kafkasyalılara göre daha az etkili olduğu, ancak rejime bir tiyazid diüretik eklenmesinin iki etnik grupta eşit KB düşüşleri ile sonuçlandığı bildirilmiştir.³³

Yakın tarihli bir Cochrane Veri Tabanı Sistematik İncelemesi, 46 randomize kontrollü çalışmaya kaydolun ve 3 ila 12 hafta boyunca takip edilen 13.000'den fazla hastada plaseboya kıyasla 7'si Amerika Birleşik Devletleri'nde ticari olarak bulunan 9 ARB ile doza bağlı çukur KB düşüşünü değerlendirmiştir. Hasta kohortunda sistolik ve diyastolik kan basıncındaki ortalama düşüş sırasıyla -8 ve -5 mm Hg olmuştur

tedavi öncesi ortalama kan basıncı 156 / 101 olan mm Hg.⁴ Yazarlar, kan basıncını düşürmede diğerlerinden daha etkili olan tek bir ilaç tespit edememiştir. Bu 7 ARB ile sağlanan KB düşüşünün boyutu, karşılaştırılabilir koşullar altında değerlendirilen ACE inhibitörleri ile elde edilene benzerdi.³⁴ Bu gözlem, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarla yapılan 50 çalışmada ARB'lerin ve ACE inhibitörlerinin göreceli antihipertansif etkinliğini karşılaştıran ve bu iki ilaç sınıfı arasında anlamlı bir fark gözlemlemeyen Sağlık Hizmetleri Araştırma ve Kalite Ajansı'nın yakın tarihli bir raporunun sonuçlarını yansıtmaktadır. Rapor, daha uzun süreli, örneğin 5 yıla kadar olan çalışmalarda KB sonuçlarının, bazı hastalarda diğer antihipertansif ilaçların birlikte uygulanmasıyla karıştığını belirtmiştir.³⁵ Spesifik ARB'lerin karşılaştırmalı KB düşürücü etkilerine ilişkin bu raporların yayınlanmasından bu

azilsartan medoxomil (AZL), FDA tarafından, daha geleneksel olan oturarak ofis çukurunda diyastolik KB düşüşü analizinden ziyade, ortalama 24 saatlik ambulator sistolik KB düşüşüne ilişkin önceden belirlenmiş birincil etkinlik kriterine dayalı olarak onaylanmıştır.³⁶

Aynı hasta popülasyonunda spesifik ARB'leri doğrudan karşılaştıran nispeten az sayıda çalışma vardır. Böyle bir çalışmada, olmesartanın önerilen başlangıç dozu olan 20 mg ile 8 haftalık tedavinin, irbesartan (150 mg), losartan (50 mg) veya valsartan (80 mg) başlangıç dozlarına göre daha fazla KB düşüşü sağladığı bildirilmiştir.³⁷ Bununla birlikte, olmesartan, losartan ve valsartan, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda yapılan bir doz yükseltme çalışmasında karşılaştırıldığında, 12 haftalık tedaviden sonra bu 3 ARB tarafından elde edilen KB düşüşünde anlamlı bir fark bulunmamıştır.³⁸ Trial to Investigate the Efficacy of Telmisartan vs Valsartan in Hypertensive Type 2 Diabetic Patients With Overt Nephropathy (VIVALDI) çalışmasında günde 80 mg telmisartan veya 160 mg valsartan ile 1 yıl boyunca tedavi edilen aşikar nefropatili 885 tip 2 diyabetli arasında, KB ve idrar protein atılımında benzer bir azalma kaydedilmiştir.³⁹ Bu çalışmanın bulgularının tek başına ARB'ye atfedilmesi, KB'yi kontrol etmek için diğer antihipertansif ilaçların eklenmesiyle karıştırılmaktadır. Yakın zamanda FDA, günde bir kez 80 mg AZL'yi, advers olay oranlarında anlamlı bir fark olmaksızın, hem olmesartan (40 mg, -11,7 mm Hg) hem de valsartanın (320 mg, -10,0 mm Hg) onaylanmış maksimum günlük dozlarından daha üstün antihipertansif etkinliğe (-14,3 mm Hg) sahip olarak onaylamıştır. Üstünlük iddiasının onaylanması, evre 1 ve 2 hipertansiyonu olan 1291 hastada 3 ilacın 24 saatlik ambulator sistolik KB'deki ortalama değişimini karşılaştıran çok önemli bir klinik çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır.³⁶ Ortak bir çalışmada, 4 aktif tedavi grubunun (AZL günde 20 mg, 40 mg ve 80 mg ve olmesartan medoksomil günde 40 mg) her birinde plasebo ile çıkarılan çukur oturmuş sistolik KB'deki değişiklikler ortalama ambulator sistolik basınçtaki değişikliklere benzer olmuştur.⁴⁰

Kombinasyon Tedavisinin Bir Parçası Olarak ARB'ler

Spesifik ARB'lerin diğer antihipertansif ilaçlarla sabit doz tek hap kombinasyonları son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlaç şirketlerinin bu tek haplı kombinasyonları geliştirmesinde muhtemelen bir dizi faktör etkili olmuştur. İlk olarak, çoğu hipertansif hastanın KB hedeflerine ulaşmak için ya başlangıçta ya da nihai olarak ≥ 2 ilaca ihtiyaç duyacağı daha evrensel olarak kabul görmüştür. İki ilacın düşük doz kombinasyonları genellikle her bir bileşenin daha yüksek dozları ile aynı veya daha iyi KB düşürücü etkiye sahiptir. Bazı kombinasyonlar, 2 aktif bileşenden 1'ine kıyasla daha az yan etki gösterir. Birçok çalışma, hastaların 2 ilaçlı tek hap kombinasyonunu almaya devam etme olasılıklarının, ayrı ilaçlar olarak reçete edilen aynı 2 ilaca göre yaklaşık %20 daha fazla olduğunu tekrar tekrar göstermiştir.⁴¹ Amerika Birleşik Devletleri'nde,

Piyasada bulunan 8 ARB'den 7'si tek haplı sabit doz

tiyazid diüretik hidroklorotiyazid (HCTZ). En yeni ARB olan AZL'nin tiyazid benzeri bir diüretik olan klortalidon (CLD) ile kombinasyonu şu anda FDA incelemesi altındadır. Evre 2 hipertansiyonu olan 1085 hasta üzerinde yapılan bir titrasyon-hedef çalışmasında, AZL / CLD klinikte oturarak alınan sistolik kan basıncını ve 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncını olmesar-

AZL / KLD grubunda daha yüksek dozlara⁴² daha az titrasyona rağmen HCTZ'ye göre daha az yan etki bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda kombinasyon ile tek başına HCTZ'ye göre daha az yan etki bildirilmiştir, bunun nedeni muhtemelen elektrolit ve meta-

Tiyazid diüretiklerle ilişkili bolik bozukluklar bir RAS blokeri ile kombine edildiğinde daha az görülür. Benzer şekilde, amlodipin gibi dihidropiridin CCB'lerin neden olduğu periferik ödem insidansı, bir RAS blokeriyle kombine edildiğinde önemli ölçüde azalır. Şu anda 3 ARB-am- lodipin kombinasyonu mevcuttur ve bir dördüncüsü geliştirilmektedir (Tablo I). Şu anda ARB-HCTZ veya ARB-CCB kombinasyonları ile sonuç çalışmaları bulunmamaktadır. Sistolik Hipertansiyonla Yaşayan Hastalarda Kombinasyon Tedavisi Yoluyla Kardiyovasküler Olaylardan Kaçınma (ACCOMPLISH) çalışmasının, yüksek riskli hipertansif hastalar için ACE inhibitörü- CCB kombinasyonu ile ilk 2 ilaç tedavisinin, KV olayları azaltmada ACE inhibitörü-diüretik kombinasyonundan daha üstün olduğunu gösteren sonuçları göz önüne alındığında,⁴³ bir ARB ile böyle bir çalışma dikkate değer bir ilgi olacaktır. Son zamanlarda, valsartan ile doğrudan renin inhibitörü aliskirenin sabit doz kombinasyonu, diğer ilaçlarla yeterince kontrol altına alınamayan hipertansiyonun, tek bir KB ilacına yanıt vermesi muhtemel olmayan hastaların ve yetersiz KB kontrolü ile bir veya diğer ilaçları alan hastaların tedavisi için onaylanmıştır.

1967'de yayınlanan ilk Veterans Affairs Cooperative hipertansiyon çalışmasında belgelendiği gibi⁴⁴ yönetilmesi zor hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncı kontrolünü sağlamak için ≥ 3 ilaç gerekebilir. ARB'lerden ikisi, valsartan⁴⁵ ve olmesartan⁴⁶ artık amlodipin ve HCTZ'yi de içeren 3 ilaçlı kombinasyonların bir parçası olarak mevcuttur. Her 3 ilacı da içeren kombinasyonların, 3 ilaçtan herhangi 2'sini içeren kombinasyonlardan daha etkili olması dikkat çekicidir. Örneğin, valsartan, amlodipin ve HCTZ'den oluşan üçlü ilaç kombinasyonunu kullanan evre 2 hipertansif hastalarda, 2 ilaç bileşenli kombinasyonlardan (valsartan-amlodipin, valsartan-HCTZ ve amlodipin- HCTZ) herhangi birini kullananlara göre daha fazla ortalama 24 saatlik, gündüz ve gece KB düşüşü gözlenmiştir.⁴⁻⁷ Hipertansif Hastalarda Olmesartan Medoksomil, Amlodipin ve Hidroklorotiyazid ile Üçlü Tedavi Çalışması'nda (TRINITY), hem amlodipin hem de HCTZ ile kombine edilen olmesartan sistolik / diyastolik KB düşüşleri amlodipin olmesartan ile elde edilenlerden 7,6 mm Hg ile 8,4 / 4,5 mm Hg ile 5,4 mm Hg daha fazla, olmesartan-HCTZ veya amlodipin-HCTZ 2'li ilaç

kombinasyonları.⁴⁶ Şimdi bir başka tek haplık üçlü ilaç kombinasyonu

Piyasada HCTZ ile kombine edilmiş valsartan ve direkt renin inhibitörü aliskiren bulunmaktadır. Günde 25 mg HCTZ'nin 4 hafta uygulanmasından sonra diyastolik kan basıncı >94 mm Hg kalan hastalar rastgele olarak 8 hafta daha aşağıdaki tedavi gruplarından birine atanmıştır: aliskiren+valsartan+HCTZ, valsartan+HCTZ, aliskiren+HCTZ veya sadece HCTZ. Valsartan+aliskiren+HCTZ alan hastalarda oturur pozisyonadaki klinik sistolik / diyastolik KB'de daha fazla düşüş (-22 / -16 mm Hg) ve daha iyi KB kontrolü (%67 <140 / 90 mm Hg) ile tedavi edilenlere göre daha yüksektir.

2-ilac bileşenli kombinasyonlar,⁴⁸ advers olay oranı 3 grup arasında karşılaştırılabilir olmasına rağmen.^{48,49} Bugüne kadar, ARB içeren veya içermeyen 3 ilaçlı kombinasyonların KV sonuçlar üzerindeki etkisini inceleyen herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır.

CV SONUÇLARININ VEKİL BELİRTEÇLERİ

Proteinüri

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma^{50,51} ve en az bir sonuç çalışması⁵² küçük miktarlarda bile olsa idrardaki albumin miktarı (mikroalbu- minüri) ile KV riskin derecesi arasında niceliksel ve sürekli bir ilişki tespit etmiştir. Albüminüri ayrıca hipertansif hastalarda ve kan basıncından bağımsız olarak diyabetiklerde böbrek hasarının son dönem böbrek hastalığına doğru ilerlemesini öngörmektedir. Kan basıncının düşürülmesi böbrek hastalığının ilerlemesinin yavaşlaması ve albüminürinin azalmasıyla bağlantılı olsa da, özellikle şeker hastalarında ARB'lerin ve diğer RAS blokerlerinin bu konuda diğer antihipertansif ilaç sınıflarından daha etkili olduğu gösterilmiştir.⁵³ Diyabetik nefropatisi olan hipertansif hastalarla yapılan sonuç çalışmaları, ARB'ler losartan ve irbesartanın, RAS olmayan konvansiyonel tedaviye veya amlodipine kıyasla, serum kreatinin değerinin iki katına çıkması, son dönem böbrek hastalığı gelişimi veya ölüm gibi birincil bileşik son noktaya daha az hastanın ulaşması bakımından üstünlüğünü belgelemiştir; bu sonuç kan basıncındaki düşüşle açıklanamaz. Irbesartan tedavisi, benzer özelliklere sahip bir kohortta proteinürde azalma ile de ilişkilendirilmiştir. Diyabetik nefropatili hastalarda proteinüri üzerine bireysel ARB'lerin doğrudan karşılaştırmaları azdır. Böyle bir çalışma 860 Tip 2 diyabetli, idrar protein / kreati- nine oranı (UACR) 700 olan ve hipertansiyonu olan hastalarda, telmisartanın UACR'yi losartandan daha fazla düşürdüğü, 52 haftalık tedaviden sonra KB'de anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur.⁵⁴ Yazarlar, telmisartanın losartana göre daha uzun etki süresine sahip olması ve daha lipofilik olması nedeniyle bu farkın 2 ilacın farmakolojik özelliklerine atfedebileceğini düşünmüşlerdir.

Sol Ventrikül Hipertrofisi

KV olaylar için bağımsız bir risk faktörü olan SVH'nin prevalansı yaş, obezite ve KB yüksekliğinin derecesi ile artmaktadır.⁵⁵ LVH'deki değişikliklerin karşılaştırılması

Sol ventrikül kitle indeksi, çeşitli klinik çalışmalarda kullanılan ölçüm teknikleri ve kriterlerdeki farklılıklar nedeniyle karmaşık bir hal almıştır. LVH prevalansı genel olarak KB düzeyi ile ilişkilidir ve KB'yi azaltan tedaviler LVH'nin gerilemesine neden olur. LVH'nin ölçüldüğü hipertansiyon müdahale çalışmaları yelpazesinde, hem ACE inhibitörleri hem de ARB'ler dahil olmak üzere RAS blokerleri ve CCB'ler veya bu ilaçların çeşitli kombinasyonları, LV kütesinde, KB'de aynı azalma için diğer antihipertansif ilaç sınıflarına göre daha fazla azalmayı teşvik ediyor gibi görünmektedir. Bu kanıtlar yakın tarihli bir derlemede özetlenmiştir.⁵⁵ Bununla birlikte, LVH'yi azaltmada etkili ilaçları belirlemek için, spesifik ACE inhibitörleri, ARB'ler ve CCB'lerin etkilerini doğrudan karşılaştıran ek çalışmalar yararlı olacaktır.

Yeni Başlangıçlı Diyabet Gelişimi

ARB'ler, klinik çalışmalarda diğer antihipertansif ilaç sınıflarına göre daha düşük yeni başlangıçlı diyabet insidansına sahip olma özelliğini ACE inhibitörleri ile paylaşmaktadır.^{56,57} Bununla birlikte, ARB'lerle tedavinin diğer ilaç sınıflarına kıyasla KV mortalite ve morbiditede azalmaya yol açıp açmadığı konusunda tartışmalar vardır. VALUE çalışmasının post hoc analizi, çalışma sırasında diyabet gelişen 1298 hipertansif hastanın KV riskinin, çalışmaya girerken diyabeti olan 5250 hasta ile çalışma sırasında diyabet gelişmeyen 8697 kişi arasında orta düzeyde olduğunu göstermiştir. Valsartan tedavisine randomize edilen hastalardan daha azı diyabet geliştirmiş olsa da, diyabet geliştirenler amlodipin tedavi grubundaki yeni başlangıçlı diyabetliler ile aynı KV riske sahipti.⁵⁸ ONTARGET çalışmasının sonuçları, yüksek riskli hipertansif hastaların telmisartan ile tedavisinin KV morbidite ve mortalite üzerinde ACE inhibitörü ramipril ile eşdeğer ancak ondan daha üstün olmayan bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.⁵⁹ Bu çalışmada yerleşik ve yeni başlangıçlı diyabetikler ile diyabetik olmayanlar arasındaki KV risk oranı henüz bildirilmemiştir.

Merkezi Aort Basıncı veya Arteriyel Sertlik

ARB'lerin hipertansif hastalarda merkezi aort basıncı ve nabız dalga hızı (PWV) gibi arte-riyal sertlik indekslerini, belki de KB düşüşünden bağımsız olarak, brakiyal arter manşet basınçlarından daha büyük ölçüde azalttığı bildirilmiştir.^{60,61} Merkezi basınçta brakiyal basınçtan daha fazla azalma olmasına rağmen

Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) alt çalışmasında⁶² gözlenen arter basıncı, KV olaylarda daha fazla azalma için bir açıklama olarak sunulmuştur

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial'da (ASCOT) amlodipin bazlı bir rejimle tedavi edilen hipertansif hastalar arasında atenolol bazlı bir rejimle tedavi edilenlere kıyasla,⁶³ ARB'yi diğer ajanlarla hem sonuçlar hem de arteriyel sertlik değerlendirmeleri açısından karşılaştıran benzer bir çalışma henüz rapor edilmemiştir.

Bir ARB ve CCB kombinasyonu, PWV'yi azaltmada aynı ARB kombinasyonuna göre daha etkili olmuştur

HCTZ ile, bir Japon hipertansif kohortunda manşet brakiyal basınçları aynı ölçüde azalmasına rağmen.⁶⁴ Hem bir ARB olan valsartan hem de bir ACE inhibitörü olan perindopril, daha önce tedavi edilmemiş hafif hipertansiyonlu hastalarda merkezi aort basıncını aynı ölçüde düşürmüştür. Bununla birlikte, bu iki ilacın kombinasyonu merkezi aort basıncını tek başına her iki ilaçtan daha fazla düşürmüştür.⁶⁵ Bu gözlemlerin klinik sonuçları bugüne kadar araştırılmamıştır.

Hipertansiyonun Önlenmesi

Hipertansiyonu Önleme Çalışması (TROPHY), genç yetişkinlerde prehipertansiyonun aralıklı tedavisinin daha sonra hipertansiyon gelişimini geciktireceği veya önleyeceği hipotezini ele almak üzere tasarlanmıştır. Bu çalışmaya prehipertansiyon kriterlerini karşılayan genç yetişkinler dahil edilmiş ve 2 yıl boyunca ARB kandesartan ve plasebo ile tedavi edildikten sonra 2 yıl plasebo ile tedavi edilmişlerdir. Sonuçlar, ARB ile tedavi edilen hastalarda evre I hipertansiyonun ortaya çıkma sıklığının azaldığını göstermiştir.⁶⁶

Vasküler İnflamasyonun Dolaşımdaki Biyokimyasal Belirteçleri

Anjiyotensin II, dokular ve deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu uyaran, transkripsiyon faktörü NF- κ B gibi inflamatuvar aracılardan yukarı regülasyonuna ve kemokinlerin, C-reaktif proteinin (CRP) ve adezyon moleküllerinin oluşumunun artmasına ve hem KB yükselmesine hem de aterosklerozda katkıda bulunan T lenfositlerinin aktivasyonuna neden olan proinflamatuvar bir molekül olarak tanımlanmıştır.^{2,3,67} Hipertansiyon, obezite ve diyabet hastalarında dolaşımdaki inflamasyon belirteçlerinde artış belgelenmiştir ve bu ajanlardan biri olan CRP'nin KV riski bağımsız olarak öngördüğü bildirilmiştir.⁶⁸ Bu bağlamda, diğer RAS blokerleri ile birlikte ARB'ler, anjiyotensin II'nin bu proinflamatuvar etkilerini bloke etmek ve bunun sonucunda dolaşımdaki inflamasyon belirteçlerinin seviyelerini azaltmak için ideal ilaçlar olmalıdır. Ancak ARB'leri diğer antihipertansif tedavilerle karşılaştıran ve yüksek hassasiyetli CRP (hs-CRP), tümör nekroz faktörü α , interlökin 6, monosit kemotaktik protein 1 ve adezyon molekülleri ölçümlerini içeren çalışmalar tutarsız bulgular ortaya koymuştur.⁶⁹ Birkaç çalışmada, valsartan, amlodipin veya valsartan ile karşılaştırıldığında hs-CRP'yi azaltmıştır.

tan / HCTZ, diğer çalışmalarda ise hs-CRP üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. ARB'nin dolaşımdaki diğer enflamatuvar biyobelirteçler üzerindeki etkilerinin benzer heterojenliği, bu belirteçlerin ARB tedavisine yanıtının risk stratifikasyon stratejilerine güvenilir ve tutarlı bir şekilde katkıda bulunmak için kullanılabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Demans

Hem küçük hem de büyük damar infarktları hipertansif

bireylerde normotansif bireylere göre daha sık görülür. Subklinik beyaz cevher enfarktlarının bilişsel gerilemeye katkıda bulunabileceği veya

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri | *Taylor ve ark.*

Daha önce klinik serebrovasküler hastalık öyküsü olmayan hipertansif hastalarda demans gelişimi.⁷⁰ Yakın zamanda yapılan bir Cochrane Veri Tabanı Sistematiik İncelemesi, bir dizi antihipertansif ajan veya plasebo ile tedavi edilen hipertansif hastaların 4 sonuç çalışmasından elde edilen bilişsel işlevlere ilişkin toplu verileri incelemiş ve plasebo veya aktif tedavi alan hastalar arasında bir fark bulmamıştır. Bu 4 çalışmadan biri olan Yaşlılarda Biliş ve Prognoz Çalışması (SCOPE), 70 ila 89 yaş arasındaki yaşlı hastalarda inme ve biliş endeksleri açısından kandesartan ile konvansiyonel tedaviyi karşılaştırmıştır. Kandesartan, kan basıncını düşürmede konvansiyonel tedaviye göre biraz daha etkili olmuştur. Kandesartan grubunda ölümcül ve ölümcül olmayan inmede %23,6 oranında anlamlı bir azalma olmasına rağmen, iki grupta mini mental durum muayenesi skorlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır.⁷¹

HİPERTANSİF HASTALARDA CV/BÖBREK SONUÇ ÇALIŞMALARI: DİĞER İLAÇLARLA KARŞILAŞTIRMA

VALUE Denemesi

Bu çalışma, kardiyak olaylar açısından yüksek risk taşıyan 15.000'den fazla hipertansif hastayı içeren randomize çift kör çok merkezli bir çalışmaydı. Çalışma, aynı KB kontrolü için valsartanın kardiyak morbidite ve mortaliteyi amlodipinden daha fazla azaltacağı hipotezini test etmek üzere tasarlanmıştır.²⁰ Ana sonuç iki tedavi arasında farklı değildi. Ancak, alt analizler KV morbiditedeki azalmanın KB'nin daha erken düşürülmesiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Kan basıncı kontrolünden bağımsız olarak, valsartan amlodipine kıyasla diabetes mellitus^{20,72} ve yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon, özellikle de sürekli atriyal fibrilasyon gelişme riskini azaltmaktadır.⁷³

LIFE Çalışması

SVH bağımsız bir KV risk faktörüdür. LIFE çalışmasının birincil hipotezi, esansiyel hiper tansiyonu ve LVH belirtileri olan hastalarda KV morbidite ve mortaliteyi azaltmada losartanın atenololden daha etkili olacağıydı.⁷⁴ Kan basıncında benzer bir düşüş için losartan, atenolole göre daha fazla KV morbidite ve ölümü önlemiştir. Ekokardiyografik sonuçlar, losartan ile atenolol'e kıyasla LVH'de daha fazla gerileme olduğunu göstermiştir.⁷⁵ Benzer şekilde, losartan ölümcül ve aterosklerotik inme riskini atenololden daha fazla azaltmıştır.⁷⁶ Bir post hoc analizi ayrıca ölçülen idrar protein atılımı arasında sürekli bir ilişki olduğunu göstermiştir.

olarak kabul edilen mikroalbumin konsantrasyonlarından başlayarak, idrar albümin / kreatinin oranı olarak normal aralığın altında ve KV olaylar hem diyabetiklerde hem de diyabetik olmayanlarda tedavi atamasına bakılmaksızın.⁵²

ONTARGET Çalışması

Bu çalışmada vasküler hastalığı olan hastalarda ramipril, telmisartan ve 2 ilacın kombinasyonu karşılaştırılmıştır.

hastalığı veya yüksek riskli diyabet.³¹ Birincil bileşik sonuç KV nedenlerden ölüm, MI, inme veya KY nedeniyle hastaneye yatış olmuştur. Kan basıncı hem telmisartan hem de kombinasyon tedavisi gruplarında ramipril grubuna göre daha düşüktü. Telmisartan, vasküler hastalığı veya yüksek riskli diyabeti olan hastalarda ramipril ile eşdeğerdi. İki ilacın kombinasyonu, faydada bir artış olmaksızın daha fazla advers olayla ilişkilendirilmiştir. Kombinasyon tedavisinin proteinüriyi tek başına her iki ilaca göre daha fazla azalttığı, ancak böbrek fonksiyonlarında bozulma görülen daha fazla sayıda hasta ile ilişkili olduğu gözlemi endişe vericidir, ancak açıklanamamıştır.

TRANSCEND Denemesi

Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) çalışması, ACE inhibitörlerine intoleransı olan ve KY'si olmayan KV hastalığı veya yüksek riskli diyabeti olan 5926 hastada telmisartan ve plaseboyu karşılaştıran randomize çift kör bir çalışmadır. Birincil sonuç KV ölüm, MI, inme veya KY nedeniyle hastaneye yatış bileşimi ve ikincil sonuç KV ölüm, MI ve inme bileşimidir. Telmisartan birincil sonucu önemli ölçüde azaltmamış ancak KV ölüm, MI ve inme bileşik sonlanım noktasında %13'lük bir azalma ile ilişkilendirilmiştir.¹⁹

RENAAL Denemesi

The Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Nephropathy (RENAAL) çalışması, her ikisi de geleneksel antihipertansif tedaviye ek olarak alınan losartan ile plaseboyu karşılaştıran randomize, çift kör bir çalışmadır.⁷⁷ Birincil sonuç, bazal serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması, son dönem böbrek hastalığı veya ölümün bileşimiydi. İkincil sonlanım noktaları arasında KV nedenlerden kaynaklanan morbidite ve mortalite, proteinüri ve böbrek hastalığının ilerleme hızı yer almıştır. Losartan, serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkma ve son dönem böbrek hastalığının görülme sıklığını azaltmış ancak ölüm oranı üzerinde bir etkisi olmamıştır. KV nedenlerden kaynaklanan morbidite ve mortalite bileşimi iki grupta benzerdi.

IDNT

Diyabetik Nefropatide İrbesartan Çalışması (IDNT), tip 2 diyabetin neden olduğu nefropatisi olan 1715 hipertansif hastayı içeren prospektif, randomize, çift kör bir klinik çalışmadır. Çalışmada irbesartan, amlodipin veya plasebo, başlangıçtaki serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması, son dönem böbrek hastalığı gelişimi veya herhangi bir nedenden ölüm gibi birincil bileşik son noktaya kadar geçen süre açısından karşılaştırılmıştır.⁷⁸ Bu çalışma aynı zamanda bu tedavileri ikincil KV bileşik sonlanım noktasına kadar geçen süre açısından da karşılaştırmıştır. İrbesartan ile tedavi

birincil bileşik sonlanım noktası olan serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması ve son dönem böbrek hastalığı gelişimi riski diğer iki gruba kıyasla daha düşüktü. Herhangi bir nedenden ölüm oranlarında veya KV bileşik sonlanım noktasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

IRMA 2 Denemesi

Hipertansif Hastalarda İrbesartan Mikroalbuminüri Tip 2 Diabetes Mellitus (IRMA 2) çalışması, mikroalbuminüri olan hipertansif, tip 2 diyabetik hastalarda günde 150 mg ve 300 mg olmak üzere iki farklı irbesartan dozunun idrarda protein atılımındaki değişiklikler üzerindeki etkisini inceleyen randomize, çift kör bir araştırmadır.⁷⁹

RENAAL⁷⁷ ve IDNT⁷⁸ çalışmalarının sonuçları, kayıt sırasında mütevazı böbrek yetmezliği olan hipertansif diyabetik hastalarda böbrek fonksiyonlarındaki düşüşün geciktirilmesinde veya önlenmesinde sırasıyla losartan ve irbesartan için önemli bir rol ortaya koymuştur. Bu çalışmaların her biri, ACE inhibitörü içermeyen geleneksel tedaviye kıyasla, serum kreatinin değerinin iki katına çıkması, diyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı gelişimi veya ölüm kombinasyonundan oluşan birincil sonlanım noktasının ortaya çıkmasını azaltmıştır. Parving ve arkadaşları⁷⁹ irbesartanın hipertansif tip 2 diyabetik hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesini azalttığını ve idrarda protein atılımını azalttığını bildirmişlerdir; bu hastaların hepsinde çalışmanın başlangıcında mikroalbuminüri vardı.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

ARB'ler hem hekimler hem de hipertansif hastalar için cazip ajanlardır çünkü mütevazı KB düşüşünü mükemmel tolere edilebilirlik ve günde bir kez uygulama ile birleştirirler. Tiyazid diüretikler veya dihidropiridin CCB'ler ile kombine edildiklerinde yaşlılar veya Afrika kökenli Amerikalılar gibi daha geniş bir hipertansif hasta grubunda yüksek KB'yi daha etkili bir şekilde düşürürler. ARB'ler arasında farmakolojik farklılıklar vardır ve bu sınıftaki bazı ilaçların anjiyotensin II reseptör blokajından bağımsız özel etkileri vardır, ancak şu anda bu özelliklerin hipertansiyondan kaynaklanan hedef organ hasarına karşı benzersiz bir korumaya dönüştüğüne dair güçlü bir kanıt yoktur. Eski ARB'lerin maksimum dozlarının antihipertansif etkinliğinde büyük farklılıklar olmamasına rağmen, yeni ARB'ler ortalama 24 saatlik sistolik KB'yi bu sınıftaki eski ajanların maksimum dozlarından daha etkili bir şekilde azaltabilir. ARB'lerin tiyazid diüretikleri, CCB'ler veya direkt renin inhibitörleri ile kombinasyonları çok etkilidir. ARB'lerin HCTZ, amlodipin veya aliskiren ile birkaç tek haplık sabit doz kombinasyonu vardır. Bu kombinasyonlar başlangıç tedavisi olarak (uygun olduğunda) veya tedavinin ilerleyen aşamalarında verilebilir. Üç ilaçlı kombinasyonlar (ARB artı amlodipin artı HCTZ ve ARB artı aliskiren artı HCTZ) da mevcuttur. Seçilmiş ARB'lerin klinik çalışmalarda MI sonrası hastalarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu, diyabet ve KY olanlarda

KV, serebrovasküler ve renal olayları azalttığı belgelenmiştir. Bu sonuçlar

haydaların sınıfın tüm üyeleri tarafından paylaşıldığı tespit edilmemiştir. ARB tedavisinden sonra inflamasyon veya doku hasarı biyobelirteçlerindeki değışiklikler değışiklik göstermiş ve bu ilaçlarla tedaviden en büyük faydayı sağlayabilecek hasta alt gruplarının belirlenmesinde sınırlı bir öngörü değerine sahip olmuştur. Genetik polimorfizmler de hipertansif hastaların bu sınıftaki ilaçlara v e r d i ğ i yanıtın boyutunu belirlemede sınırlı bir öngörü değerine sahiptir.

Açıklama: Yazarlar bu sayıya katkılarından dolayı herhangi bir ücret almamışlardır.

Referanslar

1. Ferrario CM. Anjiyotensin II'nin kardiyovasküler hastalıklardaki rolü, bir asırdan fazla süren araştırmaların terapötik sonuçları. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006;7:3-14.
2. Harrison DG, Gongora MC. Oksidatif stres ve hipertansiyon. *Med Clin North Am.* 2009;93:621-635.
3. Savoia C, Schiffrin EL. Hipertansiyon ve diyabette vasküler inflamasyon: moleküler mekanizmalar ve terapötik müdahaleler. *Clin Sci (Lond).* 2007;112:375-384.
4. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Primer hipertansiyon için anjiyotensin reseptör blokerlerinin kan basıncını düşürme etkinliği. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:CD003822.
5. Ismail H, Mitchell R, McFarlane SI, Makaryus AN. Diyabetik popülasyonda RAAS inhibitörlerinin pleiotropik etkileri: kan basıncını düşürmenin ötesinde ve üstünde. *Curr Diab Rep.* 2010;10:32-36.
6. Toth PP. Anjiyotensin reseptör blokerlerinin pleiotropik etkileri: hipertansiyon tedavisini optimize ederek komorbiditeleri ele almak. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13:42-51.
7. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Seçici PPARGgamma module edici aktiviteye sahip benzersiz bir anjiyotensin II reseptör antagonisti olarak telmi- sartanın tanımlanması. *Hipertansiyon.* 2004;43:993-1002.
8. Kurtz TW, Pravenec M. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin antidiyabetik mekanizmaları: renin-anjiyotensin sisteminin ötesinde. *J Hypertens.* 2004;22:2253- 2261.
9. Benson SC, Iguchi R, Ho CI, et al. Kardiyovasküler hücre proliferasyonunun anjiyotensin reseptör blokerleri tarafından inhibisyonu: tüm moleküller aynı mı? *J Hypertens.* 2008;26:973-980.
10. Guerra-Cuesta JJ, Monton M, Rodriguez-Feo JA, et al. Losartanın insan trombosit aktivasyonu üzerindeki etkisi. *J Hypertens.* 1999;17:447-452.
11. Jimenez AM, Monton M, Garcia R, et al. İnme eğilimli spontan hipertansif sıçanlarda trombosit aktivitesinin inhibisyonu: losartan, kandesartan ve valsartanın karşılaştırılması. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001;37:406-412.
12. Sato Y, Fujii S, Imagawa S, et al. Anjiyotensin II tip 1 reseptör blokerleri ile tedavi edilen hipertansiyonlu hastalarda trombosit agregabilitesi. *J Atheroscler Thromb.* 2007;14:31-35.
13. Yamada K, Hirayama T, Hasegawa Y. İskemik inmeli hastalarda losartan ve telmisartanın antiplatelet etkisi. *J Stroke Cerebro- vasc Dis.* 2007;16:225-231.
14. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. Böbrek hastalığının ilerlemesinde ürik asidin rolü. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2888-2897.
15. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Ürik asit ve kardiyovasküler risk. *N Engl J Med.* 2008;359:1811-1821.
16. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Yeni tanı konmuş esansiyel hipertansiyonu olan ergenlerde allopurinolün kan basıncı üzerine etkisi: randomize bir çalışma. *JAMA.* 2008;300:924-932.
17. Chrysant SG, Chrysant GS. Anjiyotensin reseptör blokerlerinin pleiotropik etkileri. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006;8:261-268.
18. Chrysant SG. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine kıyasla anjiyotensin reseptör blokerlerinin üstün inme korumasını destekleyen olası patofizyolojik mekanizmalar: klinik ve deneysel kanıtlar. *J Hum Hypertens.* 2005;19:923-931.
19. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini tolere e d e m e y e n yüksek riskli hastalarda anjiyotensin reseptör blokeri telmisartanın kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkileri: randomize kontrollü bir çalışma. *Lancet.* 2008;372:1174-1183.
20. Julius S, Kjeldsen S, Weber M, et al. Valsartan veya amlodipine dayalı rejimlerle tedavi edilen yüksek kardiyovasküler risk altındaki hipertansif hastalarda sonuçlar: VALUE randomize çalışması. *Lancet.* 2004;363:2022-2031.
21. Oparil S. Anjiyotensin II reseptör blokerlerinde yeni ortaya çıkan farmakolojik farklılıklar. *Am J Hypertens.* 2000;13(Pt 2):18S-24S.

22. Norwood D, Branch EI, Smith B, Honeywell M. Hipertansiyon için olmesartan medoksomil: klinik bir inceleme, ilaç tahmini. *P & T*. 2002;27:611-616.
23. Arnett DK, Claas SA, Lynch AI. Farmakogenetik bizi hiper tansiyonun ilk ilaç tedavisi için 'kişiselleştirilmiş tıbb'a yaklaştırdı mı? *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:333-339.
24. Kurland L, Hallberg P, Melhus H, et al. İrbesartanın plazma konsantrasyonu ile antihipertansif yanıt arasındaki ilişki bir anjiyotensin II tip 1 reseptör polimor- fizmi ile açıklanmaktadır: İsveç İrbesartan Sol Ventrikül Hiper- trofi Araştırması ve Atenolol (SILVHIA) Çalışması sonuçları. *Am J Hypertens*. 2008;21:836-839.
25. Nordestgaard BG, Kontula K, Benn M, et al. ACE inser- tion / delesyonu ve diğer 12 polimorfizmin yaşam çalışmasında klinik sonuçlar ve tedaviye yanıt üzerine etkisi. *Farmakogenet Genomik*. 2010;20(2):77-85.
26. Bramlage P, Schindler C. Farmakolojideki farklılıklar ve bunların klinik etkinlikteki farklılıklara dönüşümü - renin anjiyotensin bloke edici irbesartan ve losartan ajanlarının karşılaştırılması. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(4):521-535.
27. Munger MA. Anjiyotensin reseptör blokerlerinin kardiyovasküler korumada kullanımı: mevcut kanıtlar ve gelecekteki yönler. *P & T*. 2011;36: 22-40.
28. Williamson KM, Patterson JH, McQueen RH, et al. Sağlıklı gönüllülerde eritromisin veya rifampinin losartan farmakokinetiği üzerindeki etkileri. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;63:316-323.
29. Kaukonen KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Flukonazol losartanın E-3174'e metabolizmasını azaltır, ancak rakonazolü azaltmaz. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;53:445-449.
30. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, et al. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile ilişkili önceden anjiyoödemli olan hastalarda anjiyotensin reseptör blokerleri ile anjiyoödem riski: bir meta analiz. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:495-499.
31. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Vasküler olaylar açısından yüksek risk altındaki hastalarda telmisartan, ramipril veya her ikisi. *N Engl J Med*. 2008; 358:1547-1559.
32. Sica DA, Black HR. Hiper tansiyonda farmakoterapinin güncel kavramları: ACE inhibitörüne bağlı anjiyoödem: anjiyotensin reseptör blokerleri güvenli kullanılabilir mi? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4:375- 380.
33. Bakris GL, Smith DH, Giles TD, et al. Afro-Amerikan ve beyaz hastalarda anjiyotensin reseptör blokeri temelli tedavinin karşılaştırmalı antihipertansif etkinliği. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7:587-595.
34. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Primer hipertansiyon için anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kan basıncını düşürme etkinliği. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4: CD003823.
35. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Esansiyel Hipertansiyon Tedavisinde Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEI) ve Anjiyotensin II Reseptör Antagonistlerinin (ARB) Karşılaştırmalı Etkinliği. Sağlık Hizmetleri Araştırma ve Kalite Ajanı, 2007 AHRQ Yayın No. 08-EHC003-EF).
36. White WB, Weber MA, Sica D, et al. Evre 1 ve 2 hipertansiyonlu hastalarda anjiyotensin reseptör blokeri azilsartan medoksomil ile olmesartan ve valsar- tan'ın ambulator ve klinik kan basıncı üzerine etkileri. *Hipertansiyon*. 2011;57:413-420.
37. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, et al. Esansiyel hipertansiyon kontrolünde olmesartan, losartan, valsartan ve irbesartanın karşılaştırmalı etkinliği. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001;3:283-291, 318.
38. Giles TD, Oparil S, Silfani TN, et al. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda olmesartan medoksomil, losartan potasyum ve valsartanın artan dozlarının karşılaştırılması. *J Clin Hypertens (Green- wich)*. 2007;9:187-195.
39. Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S, et al. Anjiyotensin reseptör blokerlerinin antiproteinürik etkileri: tip 2 diabetes mellitus ve aşikar nefropatisi olan hiper tansif hastalarda telmisartan ve valsartan. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3174-3183.
40. Bakris GL, Sica D, Weber M, et al. Azil-sartan medoksomil ve olmesartanın ambulator ve klinik kan basıncı üzerindeki karşılaştırmalı etkileri. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:81-88.
41. Taylor AA, Shoheiber O. Sabit doz amlodipin besilat / benazepril HCl ile antihipertansif tedaviye uyuma karşı komponent bazlı tedavi. *Congest Heart Fail*. 2003;9:324- 332.
42. Cushman WC, Sica D, Bakris GL, et al. Evre 2 sistolik hipertansiyonda azil- sartan medoksomil / klortalidon vs olmesartan / HCTZ kombinasyonlarının etkinlik ve güvenirliliği. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(Suppl 1):PO-162.
43. Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL, et al. Yüksek riskli hastalarda hipertansiyon için benazepril artı amlodi- çam veya hidroklorotiyazid. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-2428.
44. VA Kooperatif Çalışma Grubu. Hipertansiyonda tedavinin morbidite üzerine etkileri. Diyastolik kan basıncı ortalama 115 ila 129 mm Hg olan hastalarda sonuçlar. *JAMA*. 1967;202:1028-1034.
45. Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang YT, Glazer RD. Amlodipin, valsartan ve hidroklorotia- zid ile üçlü antihipertansif tedavi: randomize bir klinik çalışma. *Hipertansiyon*. 2009;54:32-39.
46. Oparil S, Melino M, Lee J, ve ark. Hipertansiyonlu yetişkin hastalarda olmesartan medoksomil, amlodipin besilat ve hidroklorotiyazid ile üçlü tedavi: TRINITY çok merkezli, randomize, çift kör, 12 haftalık, paralel grup çalışması. *Clin Ther*. 2010;32: 1252-1269.
47. Lacourciere Y, Crikelair N, Glazer RD, et al. Orta ve şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda üçlü tedavi amlodipin, valsartan ve hidroklorotiyazid ile 24 saatlik ambulator kan basıncı kontrolü. *J Hum Hypertens*. 2011. doi:10.1038/jhh.2010.115.
48. Geiger H, Barranco E, Gorostidi M, et al. Tek başına hidroklorotiyazide yeterli yanıt vermeyen hipertansif hastalarda aliskiren, valsartan ve hidro-klorotiyazidin çeşitli kombinasyonlarıyla kombinasyon tedavisi. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009; 11:324-332.
49. Chrysant SG, Murray AV, Hoppe UC, et al. Hipertansiyonlu hastalarda HCT eklenerek veya eklenmeden aliskiren ve valsartan kombinasyonunun uzun dönem güvenliği ve etkinliği. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:2841-2849.
50. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Mikroalbuminüri, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler olayları ve böbrek yetmezliğini öngörür. *J Hypertens*. 1998;16:1325-1333.
51. Feldt-Rasmussen B. Mikroalbuminüri, endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler risk. *Diabetes Metab*. 2000;26(Suppl 4):64-66.
52. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda albuminüri ve kardiyovasküler risk: LIFE çalışması. *Ann Intern Med*. 2003;139:901-906.
53. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Hipertansiyon ve proteinüri tedavisinde RAAS blokajının mevcut durumu. *Curr Cardiol Rep*. 2009;11:436-442.
54. Bakris G, Burgess E, Weir M, et al. Telmisartan diyabetik nefropati hastalarda proteinüriyi azaltmada losartandan daha etkilidir. *Kidney Int*. 2008;74:364-369.
55. Rulope LM, Schmieder RE. Hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve klinik sonuçlar. *Am J Hypertens*. 2008; 21:500-508.
56. Elliott WJ, Meyer PM. Antihipertansif ilaçların klinik çalışmalarında ortaya çıkan diyabet: bir ağ meta-analizi. *Lancet*. 2007;369:201- 207.
57. Abouisa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Tip 2 diyabetin önlenmesi için anjiyotensin kon- verting enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri: randomize klinik çalışmaların meta-analizi. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:821-826.
58. Aksnes TA, Kjeldsen SE, Rostrup M, et al. Valsartan Antihipertansif Uzun Süreli Kullanım Değerlendirmesi (VALUE) çalışma popülasyonunda yeni başlangıçlı diyabetes mellitusun kardiyak sonuçlar üzerindeki etkisi. *Hipertansiyon*. 2007;50:467-473.
59. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Yüksek vasküler risk altındaki kişilerde telmisartan, ramipril veya her ikisi ile böbrek sonuçları (ONTARGET çalışması): çok merkezli, randomize, çift kör, kon- trollü bir çalışma. *Lancet*. 2008;372:547-553.
60. Karalliedde J, Smith A, Deangelis L, et al. Valsartan, tip 2 diyabette arte- riyal sertliği kan basıncı düşüklüğünden bağımsız olarak iyileştirir. *Hipertansiyon*. 2008;51:1-7.
61. Takami T, Shigemasa M. Yaşlı hipertansif hastalarda vasküler sertlik indeksleri ile değerlendirilen çeşitli antihipertansif ajanların etkinliği. *Hypertens Res*. 2003;26:609-614.
62. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Kan basıncı düşürücü ilaçların merkezi aort basıncı ve klinik sonuçlar üzerindeki farklı etkisi: Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) çalışmasının temel sonuçları. *Circulation*. 2006;113:1213-1225.
63. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm'da (ASCOT-BPLA) gerektiği kadar perin-dopril eklenmiş amlodipin ve gerektiği kadar bendroflumethiazide eklenmiş atenolol antihipertansif rejimi ile kardiyovasküler olayların önlenmesi: çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma. *Lancet*. 2005;366:895-906.
64. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, et al. Hipertansif hastalarda merkezi aort basıncı üzerinde anjiyotensin II reseptör blokeri ile birlikte kullanıldığında bir kalsiyum kanal blokeri ve bir diüretik arasındaki farklı etkiler. *Hipertansiyon*. 2009;54:716- 723.

65. Anan F, Takahashi N, Ooie T, et al. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda valsartan ve perin- dopril kombinasyon tedavisinin sol ventrikül hipertrofisi ve aor- tik arteriyel sertlik üzerine etkileri. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:353-359.
66. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Anjiyotensin reseptör blokeri ile prehipertansiyon tedavisinin fizibilitesi. *N Engl J Med.* 2006;354:1685-1697.
67. Lee MY, Griendling KK. Redoks sinyali, vasküler fonksiyon ve hipertansiyon. *Antioksid Redoks Sinyali.* 2008;10:1045-1059.
68. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reaktif protein, metabolik sendrom ve kardiyovasküler olay riski: başlangıçta sağlıklı olan 14 719 Amerikalı kadının 8 yıllık takibi. *Cir- culation.* 2003;107:391-397.
69. Del FA, Cianchetti S, Celi A, et al. Anjiyotensin reseptör blokerlerinin insanda C-reaktif protein ve diğer dolaşımdaki inflamasyon indeksleri üzerindeki etkisi. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:233-242.
70. Moorhouse P, Rockwood K. Vasküler kognitif bozukluk: güncel kavramlar ve klinik gelişmeler. *Lancet Neurol.* 2008;7:246-255.
71. Lithell H, Hansson L, Skoog I, ve ark. Yaşlılarda Biliş ve Prognoz Çalışması (SCOPE): randomize bir çift kör müdahale çalışmasının temel sonuçları. *J Hypertens.* 2003;21:875-886.
72. Kjeldsen SE, McInnes GT, Mancia G, et al. Hipertansif hastalarda diyabetojenik risk kategorilerine göre diyabetin önlenmesinde amlodipin ile karşılaştırıldığında valsartanın ilerleyici etkileri: VALUE çalışması. *Blood Press.* 2008;17:170-177.
73. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Anjiyotensin II reseptör blokajı ile yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon insidansında azalma: VALUE çalışması. *J Hypertens.* 2008;26:403-411.
74. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Hipertansiyon çalışmasında (LIFE) Losartan Intervention For Endpoint reduction: atenolole karşı randomize bir çalışmada kardiyovasküler morbidite ve mortalite. *Lancet.* 2002;359:995-1003.
75. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Elektrokardiyo-grafik sol ventrikül hipertrofisinin losartan ve atenolol ile gerilemesi: Hipertansiyonda Son Nokta Azaltımı için Losartan Müdahalesi (LIFE) Çalışması. *Circulation.* 2003;108:684-690.
76. Kizer JR, Dahlöf B, Kjeldsen SE, et al. Kardiyak hipertrofisi olan hipertansif yetişkinlerde atenolole karşı losartana randomize edilen inne azalması: hiper tansiyonda son nokta azalması için Losartan Müdahalesi çalışması. *Hipertansiyon.* 2005;45:46-52.
77. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Tip 2 diyabet ve nefropatisi olan hastalarda losartanın renal ve kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkileri. *N Engl J Med.* 2001;345:861-869.
78. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Tip 2 diyabete bağlı nefropatisi olan hastalarda anjiyotensin reseptör antagonisti irbesartanın renoprotektif etkisi. *N Engl J Med.* 2001;345:851- 860.
79. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. Tip 2 diyabetli hastalarda irbesartanın diyabetik nefropati gelişimi üzerindeki etkisi. *N Engl J Med.* 2001;345:870-878.