

Anjiyotensin reseptör blokerlerinin kardiyovasküler süreçteki yerleri

The role of angiotensin-receptor blockers in cardiovascular processes

Dr. Hüseyin Dursun, Dr. Ömer Kozan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet- Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) günlük kardiyoloji pratiğinde sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Güçlü antihipertansif etkileri ve düşük yan etki profilleri ile iyi tolere edilen bu ilaçlar kardiyovasküler alanda birçok endikasyonla kullanılmaktadırlar. Bu yazıda, ARB'lerin etkinliklerinin gösterildiği klinik kullanım alanları ve büyük çaplı klinik çalışmaları özetlenmektedir.

Summary- Angiotensin-receptor blockers (ARBs) are frequently used in cardiology practice. Thanks to their potent antihypertensive effects, and lower side effect profiles, these drugs are well tolerated, and used for various indications in the field of cardiovascular medicine. This article summarizes clinical fields, and large-scale clinical studies where efficacy of ARBs has been demonstrated.

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) renin anjiyotensin aldosteron sistemini (RAAS) inhibe etmek için geliştirilen bir ilaç sınıfıdır. 1970'li

yıllarda sınıfın ilk üyesi olan saralazin geliştirilmiş, ancak parsiyel agonistik etkisi, düşük oral biyoyararlanımı ve kısa yarı ömrü olması nedeniyle pratikte kullanılamamıştır.^[1] 1980'li yıllardan itibaren nonpeptid yapıları ARB'ler geliştirilmiş ve ilk prototip losartan olmuştur. Günlük kardiyoloji pratiğinde yaygın bir biçimde kullanılan ARB'lerin diğer üyeleri ise valsartan, kandesartan, irbesartan, telmisartan, olmesartan, eprosartan ve azilsartandır.*

Anjiyotensin reseptör

blokerleri etkilerini anjiyotensin II alt tip 1 reseptörüne (AT 1) bağlanarak gösterirler. Birçok doku üzerinde etkinliği olan anjiyotensin II'nin (Tablo 1) inhibisyonu ile kan basıncında düşme, sol ventrikül ön ve ardyükünde azalma, inme ve sol ventrikül hipertrofinde (SVH) gerileme, aritmi sıklığında azalma, endotel fonksiyonlarında düzelme, lipit profili ile insülin duyarlılığında iyileşme gibi sonuçlar elde edilerek kardiyovasküler korunma amaçlanmıştır.^[2] Anjiyotensin dönüştürücü (converting) enzim (ACE) inhibitörleri gibi bradikinin yıkımı engellenmediğinden ARB kullanımında öksürük ve anjiyoödem gibi yan etkiler de nadiren görülmektedir.^[3] ARB'ler kardiyovasküler sistemle ilişkili birçok hastalıkta kullanım onayı almışlardır. Çeşitli klinik uygulamaları ve bu uygulamalarla ilişkili büyük çaplı klinik çalışmaları şöyle sıralanmaktadır:

Esansiyel hipertansiyon

ARB'ler sınıf I endikasyon ile hipertansiyonun başlangıç veya idame tedavisinde monoterapi veya başka bir antihipertansif ajanla kombinasyon halinde kullanılabilirler.^[4] ARB'lerin sistolik ve diyastolik

Kısaltmalar:

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü (converting) enzim
AF	Atriyum fibrilasyonu
ARB	Anjiyotensin reseptör blokerleri
AT 1	Alt tip 1
AT 2	Alt tip 2
HCTZ	Hidroklorotiyazid
IMK	İntima-medya kalınlığı
KAH	Koroner arter hastalığı
KKB	Kalsiyum kanal blokerleri
KKY	Konjestif kalp yetersizliği
LIFE	Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension
LVEF	Sol ventrikül fonksiyonu
ME	Miyokart enfarktüsü
PProFESS	Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes
RAAS	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi

*Azilsartan, 2011 yılında ABD'de kullanıma girmiş yeni bir anjiyotensin reseptör blokeridir. Henüz ülkemizde kullanımı için onay almamıştır.

Tablo 1. Anjiyotensin II'nin vücuttaki etkileri

Yerleşim	Etki
Damar düz kası	Vazokonstriksiyon, düz kas proliferasyonu
Endotel	Plazminojen aktivator inhibitör 1 (PAI-1) üretiminin artması, fibrinolitik aktivitenin azalması, LDL oksidasyonu, plak stabilizasyonunun bozulması, nitrik oksit salınımında azalma, endotel disfonksiyonu
Kalp	İnotropi, kronotropi, fibroblast hiperplazisi, kardiyomiyosit hipertrofisi
Böbrekler	Eferent arterioler vazokonstriksiyon, mezenjial hipertrofi, sodyum geri emilimi
Adrenaller	Aldosteron üretimi ve salınımı
Pankreas	Beta hücrelerinin inhibisyonu, insülin salınımında azalma
Beyin	Vazopresin (ADH) salınımı
Otonom sinir sistemi	Sempatik aktivasyon (Norepinefrin salınımını artırır, gerilimini azaltır)

hipertansiyonda, izole sistolik hipertansiyonda; yaşlı, diyabetik ve/veya metabolik sendromu olan hipertansif hastalarda etkinlikleri gösterilmiştir. Genel olarak majör antihipertansif etki 1 hafta içinde ortaya çıkmakla birlikte tam etkinin ortaya çıkması 3-6 haftayı alabilmektedir.^[3,4] ARB'ler kendi aralarında ve ACE inhibitörleri ile antihipertansif etkinlik açısından çeşitli çalışmalarda karşılaştırılmış ve benzer kan basıncı düşüşü sağladıkları görülmüştür.^[5,6]

Diğer antihipertansif hasta grupları ile olan karşılaştırma çalışmalarından LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) çalışmasında sol ventrikül hipertrofisi saptanan 9193 hipertansif hastada losartan ve atenololün kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye etkileri karşılaştırılmıştır. Ortalama 4.8 yıl süren çalışma sonunda losartanın atenolol ile benzer kan basıncı düşüşü sağlamakla birlikte atenolole kıyasla kardiyovasküler ölümleri azalttığı; inme oranını ve sol ventrikül hipertrofisini ise anlamlı bir oranda geriletmediği görülmüştür. Başka bir sonuç noktası olan yeni diyabet gelişimi de losartan grubunda anlamlı şekilde daha az gerçekleşmiştir.^[7] VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial of cardiovascular events in hypertension) çalışması ise yüksek riskli hipertansif hastalarda (15.245 hasta) yapılan en geniş ARB çalışmasıdır. Valsartan (80-160 mg) ile amlodipin (5-10 mg) çeşitli dozlarda verilmiş, gereklilik halinde tedavilere hidroklorotiyazid eklenmiştir. Erken dönemde amlodipin ile daha fazla kan basıncı düşüşü ortaya çıksa da çalışma sonunda her iki ilaç ile benzer kan basıncı düşüşü sağlanmıştır. İki tedavi rejimi arasında kardiyak morbidite ve mortalite açısından bir farklılık

ortaya çıkmamıştır. Sekonder sonuçları olan miyokart enfarktüsü ve inmede amlodipin; konjestif kalp yetersizliği (KKY) gelişiminde ise valsartan daha etkin görülmüştür. Bu çalışmada da tip II diyabet gelişimi ARB tedavi kolunda daha az görülmüştür.^[8]

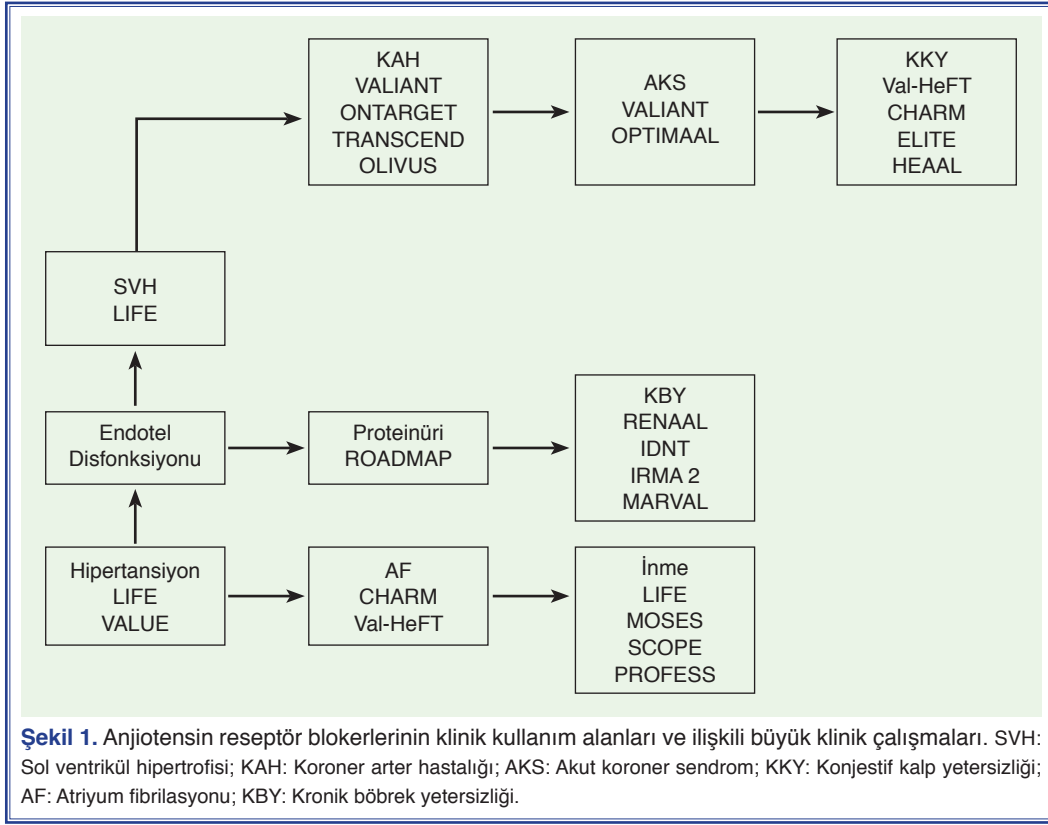
Anjiyotensin reseptör blokerlerin hidroklorotiyazid (HCTZ), kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ve direkt renin inhibitörü aliskiren ile kombinasyon formları bulunmaktadır. HCTZ ve KKB'li kombinasyon tedavilerinde metabolik, elektrolit imbalansı ve periferik ödem gibi yan etkiler, ilaçların ayrı formlarda verilmelerine oranla çok daha az görülmüştür. Ancak şu ana kadar ARB'lerin HCTZ ve KKB kombinasyonlarının kardiyovasküler sonuçlarının yapıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Yakın zamanda ARB, KKB ve HCTZ veya ARB, aliskiren, HCTZ şeklinde üçlü ilaç kombinasyonları da geliştirilmiştir. İkili kombinasyonlara göre üçlü ilaç kombinasyonlarının antihipertansif etkinlikleri daha fazla bulunmuştur. Ancak belirtilen son kombinasyonun yan etki oranları da yüksek bulunmuştur.^[9-11]

Sol ventrikül hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi genellikle kan basıncı düzeyi ile ilişkilidir ve etkili antihipertansif tedavi ile gerilediği gösterilmiştir. Ancak ARB'ler, ACE inhibitörleri, KKB'leri ve bu ilaçların çeşitli kombinasyonlarının diğer antihipertansif ilaç gruplarına oranla SVH'sini daha fazla geriletmediği sistematik bir derlemede gösterilmiştir.^[12]

Santral aortik basınç ve arteryel sertlik

ARB'ler kan basıncı düşüşünden bağımsız şekilde santral aortik basınç ve nabız dalga hızında daha faz-



la azalmaya neden olmaktadır.^[13] ARB'nin KKB ile kombinasyonunun, HCTZ ile kombinasyonuna göre nabız dalga hızını daha fazla azalttığı gösterilmiştir.^[14]

Hipertansiyonda primer koruma

TROPHY (Trial of Preventing Hypertension) çalışmasında 809 prehipertansif hasta kandesartan tedavi grubu ve plasebo grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Tedavi koluna iki yıl boyunca 16 mg kandesartan verilmiştir. Tedavi sonlandırıldıktan sonra da iki yıl boyunca izleme devam edilmiştir. Dört yıl süren çalışma sonucunda ilk iki yıl ve sonraki iki yıl içerisinde tedavi kolunda anlamlı şekilde daha az hipertansiyon ortaya çıktığı görülmüştür. Bu etkilerin ilacın antihipertansif etkilerine mi yoksa ARB'nin pleotropik etkilerine mi bağlı olduğu tartışmalıdır.^[15]

İnme ve kognitif fonksiyonlar

Sistematik bir derlemede antihipertansif tedavi ve plasebo alan hastalar kognitif fonksiyonlar açısından karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında bu açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bu derlemedeki çalışmalardan birisi olan SCOPE (Study on cognition and prognosis in the elderly) çalışmasında 70-89 yaş

aralığındaki hastalarda kandesartan ve diğer antihipertansif tedaviler karşılaştırılmıştır. Kandesartan tedavisi ile hafif düzeyde daha iyi bir kan basıncı düşüşü sağlanmış, inmede %23.6'lık anlamlı bir azalma görülmüştür. Kognitif fonksiyonlarda ise fark görülmemiştir.^[16] Aynı zamanda losartan ve eprosartanın da inmeden korunmada etkili oldukları gösterilmiştir.^[7,17] Telmisartanın ise PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) çalışmasında tekrarlayan inmede herhangi bir koruyucu etkisi görülmemiştir.^[18]

Konjestif kalp yetersizliği

Artmış RAAS etkinliği ve bunun kardiyovasküler sistemdeki olumsuz etkileri KKY'li hastalarda açık bir şekilde bilinmektedir. ARB'lerin KKY tedavisinde ACE inhibitörü verilemeyen hastalarda beta bloker ve aldosteron antagonisti tedavilerine ilave olarak kullanılmaları Avrupa ve Amerikan Kalp Cemiyetleri kılavuzlarında sınıf I endikasyonla önerilmektedir. Aldosteron antagonisti verilemeyen hastalarda ise ACE inhibitör ve beta bloker tedaviye ilaveten ARB kullanımı Avrupa kılavuzunda sınıf I endikasyon iken, Amerikan Kalp Cemiyeti kılavuzunda sınıf IIB

endikasyonla önerilmektedir.^[19,20]

Bu konuda yapılmış büyük çalışmalardan Val-HeFT ve CHARM-Added'da 7600 hafif-ciddi düzeyde KKY'li hastaya ACE inhibitörü tedavisine ek olarak plasebo veya bir ARB (Val-HeFT %93 hastaya ve CHARM-Added hastaların tümüne) verilmiştir. İki çalışma da ARB'lerin KKY hospitalizasyonunu anlamlı oranda azalttığını, ama tüm nedenlere bağlı ölümleri değiştirmediklerini gösterdi. CHARM-Added çalışmasında ise kardiyovasküler ölümlerde %16 rölaf risk azalması gösterildi. Bu yararlar kullanılmakta olan diğer ilaçların (diüretik, digoksin, ACE inhibitörü ve beta bloker ile -çok az hasta aldosteron antagonisti) sağladığı yararlarla ilaveten ortaya çıkmıştır.^[21,22]

CHARM-Alternative çalışmasında ise LVEF \leq %40 ve ACE inhibitörüne intoleransı olan 2028 hasta kandesartan ile tedavi edilmiştir. Tedavi ile kandesartan kardiyovasküler ölüm ve KKY'ye bağlı hospitalizasyonunda %23 rölaf risk azalması sağlamıştır.^[23] Valsartan da Val-HeFT çalışmasında ACE inhibitörü verilemeyen hastalarda etkin olmuştur. Losartanın KKY'deki etkileri ise ELITE (Evaluation of Losartan In The Elderly) çalışmasında değerlendirildi. Ancak bu çalışmada 50 mg losartan kaptopril (günde üç kez 50 mg) kadar etkili olamamıştır.^[24] Ardından yapılan HEAAL (Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) çalışmasında ise 150 mg losartan 50 mg'lik dozundan daha etkili olmuş ve sonlanımlar lisinopril ile yapılmış olan ATLAS çalışmasına benzer oranlarda bulunmuştur.^[25]

Korunmuş sol ventrikül fonksiyonu (LVEF >%40) olan semptomatik KKY'li hastaları içeren CHARM-Preserved çalışmasında da kandesartan kardiyovasküler ölüm ve KKY nedenli hospitalizasyonu azaltmış; ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır.^[26]

Koroner arter hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH) veya KAH eşdeğeri hastalıkları olan yüksek riskli bireyleri içeren ARB çalışmaları yapılmıştır. Miyokart enfarktüsü (ME) sonrası gelişen semptomatik ve/veya asemptomatik KKY'li 14.703 hastayı içeren VALIANT (VALsartan In Acute myocardial Infarction) çalışmasında Valsartan, kaptopril ve iki ilacın kombinasyonu arasında tüm nedenlere bağlı ölüm (primer sonlanım), kardiyovasküler ölüm, ME veya KKY nedenli hospitalizasyonda

(sekonder sonlanım) anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak kombinasyon tedavisinde yan etki oranı (hipotansiyon, nefropati) daha yüksek bulunmuştur.^[27] ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global EndPoint Trial) çalışmasında kardiyovasküler hastalığı olan veya yüksek riskli diyabetik hastalarda telmisartan, ramipril ve iki ilacın kombinasyonları karşılaştırılmıştır.^[28] Primer sonlanım noktası kardiyovasküler nedenli ölüm, ME, inme veya KKY nedenli hospitalizasyon olan çalışmada telmisartan ve kombinasyonu ramiprile oranla daha fazla kan basıncı düşüşü sağlamıştır. Kardiyovasküler korumada telmisartan ramiprille eş düzeyde bulunmakla birlikte kombinasyon tedavisi yararlı olmadığı gibi yüksek yan etki oranı göstermiştir. Telmisartanın etkinliği yine yüksek riskli ancak ACE inhibitörüne intoleransı olan hastaları içeren TRANSCEND (The Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease) çalışmasında değerlendirilmiş, telmisartan primer sonlanım noktasında (kardiyovasküler nedenli ölüm, ME, inme ve kalp yetmezliğine bağlı hastane yatış oranı) anlamlı azalma sağlayamamıştır.^[29] Ancak HOPE çalışmasında kullanılan sonlanım noktalarına göre değerlendirme yapıldığında telmisartanın %13 oranına istatistiksel olarak anlamlı bir risk azalması sağladığı görülmektedir.

Kardiyovasküler sonlanımlar haricinde ARB'lerin aterosklerozun geriletilmesindeki direkt etkilerini inceleyen iki olmesartan çalışması bulunmaktadır. MORE (Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation) çalışmasında hipertansiyonu ve kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda olmesartanın karotis intima-medya kalınlığı (IMK) ve aterosklerotik plak hacimleri üzerindeki etkileri atenolol ile karşılaştırılmıştır.^[30] Atenolol ile benzer kan basıncı ve IMK düşüşü sağlamış, ancak üç boyutlu ultrason ile ölçülen aterosklerotik plak hacimlerinde sadece olmesartan belirgin gerileme sağlamıştır. Olmesartanın koroner ateroskleroz gelişimini yavaşlattığı ise OLIVUS (Impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by IntraVascular UltraSound) çalışmasında gösterilmiştir. Stabil anjinası olan hastaların intravasküler ultrason (IVUS) ile değerlendirildiği çalışmada olmesartanın rutin KAH tedavisine (beta bloker, KKB, nitrat, statin, antidiyabetik ajan vb.) eklendiğinde koroner aterom plağı progresyonunu azalttığı gösterilmiştir.^[31]

Anjiyotensin reseptör blokerleri ve miyokart enfarktüsü paradoksu

ARB'ler etkilerini anjiyotensin II'nin AT 1 reseptörüne bağlanarak gösterirler. ARB'lerin anjiyotensin II'nin alt tip 2 reseptörüne (AT 2) etkisi bulunmamaktadır. 9626 hastalık bir metaanalizde, Strauss ve Hall ARB'ler ve plaseboyu karşılaştırmış ve ME'de önemsiz bir artışa rastlamışlardır ($p=0.76$). ACE inhibitörleri analizinde ise ME'de anlamlı azalma görülmüştür ($p<0.0001$). Yazarlar ARB'lerin etkisiyle plazmada artan anjiyotensin II seviyesinin ARB'lerin etki yapmadığı AT 2 reseptör aktivitesinde artışa neden olup, koroner olaylardaki artıştan sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir.^[32] Ancak daha sonra yapılan geniş çaplı metaanalizlerde ARB'lerin ME insidansını artırdığına dair bir bulguya rastlanmamıştır.^[33]

Atriyum fibrilasyonu

Hipertansiyon, atriyal fibrilasyon (AF) gelişiminden sorumlu en önemli risk faktörlerinden biridir. Bazı ARB'lerin yeni AF gelişimini önledikleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. ARB'lerin bu etkilerini hem kan basıncını düşürerek hem de RAAS sistemi blokajının hücresele düzeydeki etkileri yoluyla sağladıkları düşünülmektedir. CHARM ve VALHeFT çalışmalarında ARB'lerin ACE inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanılmaları AF'den korunmada ACE inhibitörlerinden etkili olmuştur.^[21,22] Losartanın AF'yi önlemedeki etkisi atenolol ile karşılaştırıldığı LIFE çalışmasında gösterilmiştir.^[7] PROFESS çalışmasında ise telmisartan grubunda AF gelişiminde artış saptanmıştır.^[18]

Vasküler enflamasyon

Çeşitli laboratuvar çalışmalarında anjiyotensin II'nin oksidatif stresi artırarak kan basıncı artışına ve ateroskleroza yol açan C-reaktif proteini de içeren çeşitli enflamatuvarların salınmasına yol açtığı gösterilmiştir.^[34] Bu nedenle ARB'lerin vasküler enflamasyonu azaltacakları düşünülmüş, ancak bu açıdan yapılan çalışmalarda birbirini destekleyen sonuçlar alınamamıştır.^[35]

Yeni tip 2 diyabet gelişimi

ARB'lerin de ACE inhibitörleri gibi diğer antihipertansif ilaç gruplarına oranla yeni tip 2 diyabet gelişimine daha az neden oldukları çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^[7,36-38]

Proteinüri

Kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin bir

göstergesi olan proteinüri aynı zamanda hipertansif ve diyabetik hastalarda kan basıncı düzeylerinden bağımsız olarak son dönem böbrek yetersizliğinin de belirteçidir. ARB'ler ve ACE inhibitörlerinin proteinüriyi geriletmede diğer ilaç gruplarından daha etkin oldukları gösterilmiştir.^[39] Büyük çaplı çalışmalarda losartan, irbesartan, olmesartan ve valsartan proteinüriyi kan basıncından bağımsız şekilde belirgin ölçüde geriletmişlerdir.^[40-43] RENAAL (Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy) ve IDNT (Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes) çalışmalarında losartan ve irbesartan hipertansif ve diyabetik hastalarda var olan nefropatinin ilerlemesini yavaşlatmışlardır. Her iki çalışmada bu ilaçlar ACE inhibitörü içermeyen tedavilerin karşısında primer sonlanımlar olan serum kreatin düzeyindeki iki kat artışı, diyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemeyi ve ölüm oranlarını azaltmışlardır. IRMA 2 (The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes) çalışmasında ise 150 ve 300 mg dozlarındaki irbesartan mikroalbuminüri bulunan hipertansif ve diyabetik hastalarda mikroalbuminüriyi ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayı yavaşlatmıştır. MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan in patients with Type 2 Diabetes Mellitus) çalışmasında da valsartan amlodipin karşısında diyabetik mikroalbuminüri olan hipertansif ve normotansif hastalarda antihipertansif etkisinden bağımsız olarak proteinüriyi anlamlı şekilde azaltmıştır.^[43] ROADMAP (Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes) çalışmasında ise olmesartan plasebo karşısında tip 2 diyabet ve KAH için en az bir ek risk faktörü olan, ancak nefropatisi olmayan hastalarda mikroalbuminüri gelişimini geciktirmiştir.^[44]

ARB'lerin nefropatiden korunmada ACE inhibitörleri ile kombinasyonu kan basıncında daha fazla düşüş ve proteinüri seyrinde daha fazla yavaşla sağlamıştır.^[28,45] Ancak özellikle yüksek riskli hastalarda gelişebilecek hipotansiyon, senkop ve nefropatide ilerleme nedenleriyle bu kombinasyonun güvenilirliği konusunda hala şüphe bulunmaktadır. Bu gün için bu kombinasyon önerilmemektedir.

Sonuç

ARB'lerle ilgili şu değerlendirmeler yapılabilir:

ARB'ler düşük yan etki profili olan güçlü antihipertansif ajanlardır. Büyük çaplı randomize klinik çalışmalarda çeşitli ARB'lerin hipertansif hastalarda, immede, AF'den korunmada, KKY, ME sonrası KKY gelişen hastalarda ve diyabetik nefropatide etkinlikleri gösterilmiştir. Ancak bu endikasyonlar açısından ARB'lerde grup etkisinden söz etmek şu anda mümkün değildir. Çalışmaların sonuçlarını yapıldığı ilaçla değerlendirmek en doğru yoldur. ARB'ler ve kombinasyonlarının etkinlik ve güvenilirlikleri ile ilgili büyük çaplı yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İlgi çakışması (Conflict of interest): Bu yazı İbrahim Ethem Ulagay-Menarini Group tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Adam M. Integrating research and development: the emergence of rational drug design in the pharmaceutical industry. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* 2005;36:513-37.
- Opie HL, Pfeffer MA. Angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II reseptör blokerleri, and aldosterone antagonists. In: Opie HL, editor. *Drugs for the heart*. London: Elsevier; 2009. p. 112-57.
- Hawa Z, Gradman A. İlaç etkileşimleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri. In: Gradman A, editor. *Kardiyolojide ilaç etkileşimleri*. London: Mosby International limited; 1999. p. 27-36.
- 2013 ESH/ESC guidelines for management of arterial hypertension. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/arterial-hypertension.aspx>.
- Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin II Receptor Antagonists (ARBs) for Treating Essential Hypertension. Agency for Healthcare Research and Quality, 2007 AHRQ Publication No. 08-EHC003-EF).
- Giles TD, Oparil S, Silfani TN, Wang A, Walker JF. Comparison of increasing doses of olmesartan medoxomil, losartan potassium, and valsartan in patients with essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9:187-95.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
- Lacourcière Y, Crikelair N, Glazer RD, Yen J, Calhoun DA. 24-Hour ambulatory blood pressure control with triple-therapy amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. *J Hum Hypertens* 2011;25:615-22.
- Geiger H, Barranco E, Gorostidi M, Taylor A, Zhang X, Xiang Z, et al. Combination therapy with various combinations of aliskiren, valsartan, and hydrochlorothiazide in hypertensive patients not adequately responsive to hydrochlorothiazide alone. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11:324-32.
- Chrysant SG, Murray AV, Hoppe UC, Dattani D, Patel S, Ritter S, et al. Long-term safety and efficacy of aliskiren and valsartan combination with or without the addition of HCT in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2841-9.
- Ruilope LM, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008;21:500-8.
- Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, Miranda V, Kandra A, Botha J, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension* 2008;51:1617-23.
- Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;54:716-23.
- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685-97.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218-26.
- Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008;7:875-84.
- 2012 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. <http://www.escardio.org/guidelines->

- surveys/esc-guidelines/Pages/acute-chronic-heart-failure.aspx.
20. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/06/03/CIR.0b013e31829e8776>.
 21. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
 22. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
 23. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
 24. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
 25. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840-8.
 26. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
 27. Velazquez EJ, Pfeffer MA, McMurray JV, Maggioni AP, Rouleau JL, Van de Werf F, et al. VALsartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) trial: baseline characteristics in context. *Eur J Heart Fail* 2003;5:537-44.
 28. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
 29. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
 30. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, Schremmer D, Scholze J, Laeis P, et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Thrombosis and Haemostasis* 2007;1:97-106.
 31. Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T, Hatanaka K, Hirohata S, Yamawaki H, et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:976-82.
 32. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006;114:838-54.
 33. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011;342:d2234.
 34. Lee MY, Griendling KK. Redox signaling, vascular function, and hypertension. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:1045-59.
 35. Del Fiorentino A, Cianchetti S, Celi A, Dell'Omo G, Pedrinelli R. The effect of angiotensin receptor blockers on C-reactive protein and other circulating inflammatory indices in man. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:233-42.
 36. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-7.
 37. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:821-6.
 38. Kjeldsen SE, McInnes GT, Mancia G, Hua TA, Julius S, Weber MA, et al. Progressive effects of valsartan compared with amlodipine in prevention of diabetes according to categories of diabetogenic risk in hypertensive patients: the VALUE trial. *Blood Press* 2008;17:170-7.
 39. Kalaitzidis RG, Bakris GL. The current state of RAAS blockade in the treatment of hypertension and proteinuria. *Curr Cardiol Rep* 2009;11:436-42.
 40. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
 41. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
 42. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan

- on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
43. Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-8.
44. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-17.
45. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-4.