

Antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II

Wstęp

Od momentu odkrycia zjawiska nadciśnienia tętniczego dzieli nas stulecie. Nowe metody leczenia tej choroby odzwierciedlają postęp w poznawaniu mechanizmów patofizjologicznych, prowadzących do wzrostu wartości ciśnienia tętniczego. Układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) był jednym z pierwszych opisanych systemów endokrynych u człowieka. Historia jego odkrycia sięga końca XIX wieku, gdy Tiegerstadt ze studentem Bergmanem wykazali, że wyciągi z kory nerek wstrzyknięte królikowi wywołują długotrwały wzrost ciśnienia tętniczego [1]. Wówczas naukowcy nazwali białko odpowiedzialne za ten efekt reniną. W następnych latach wyjaśniono właściwości enzymatyczne i budowę reniny oraz peptydów angiotensynowych, powstających w wyniku działania reniny i enzymu konwertującego angiotensynę I do jej aktywnej postaci — angiotensyny II. Ostatnia należy do najważniejszych regulatorów wydzielania aldosteronu.

Niewątpliwie odkrycie układu RAA miało istotne znaczenie w wyjaśnieniu patomechanizmów nadciśnienia tętniczego. Odgrywa on ważną rolę zarówno w doraźnej, jak i przewlekłej regulacji ciśnienia tętniczego, a ponadto poprzez działanie angiotensyny II wpływa na układ sercowo-naczyniowy. Niezależnie od osoczowego układu RAA wykryto jego tkankowe analogi w mięśniu sercowym, naczyniach krwionośnych, nerkach, nadnerczach oraz ośrodkowym układzie nerwowym. Lokalne wytwarzanie angiotensyny II i aldosteronu przyczynia się do rozwoju przerostu lewej komory serca i przebudowy ścian tętnic. Badania nad lekami działającymi na poszczególne ogniwa układu RAA są więc w pełni uzasad-

nione. Synteza związków blokujących powstawanie angiotensyny II lub jej receptorów oraz ich skuteczność w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jak również dodatkowe korzyści u chorych z angiopatiami miażdżycowymi (zawał serca, udar mózgu) lub cukrzycowymi (nefropatia, retinopatia), w ostatnich latach znacznie nasiliły zainteresowanie tym układem.

Poszukiwanie leków hamujących układ RAA doprowadziło do powstania w 1977 roku inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE I, *angiotensin-converting enzyme 1*), które, jak się okazało, skutecznie kontrolują ciśnienie tętnicze i zapobiegają narządowym powikłaniom nadciśnienia. Zahamowanie konwertazy angiotensyny I przez leki z grupy ACE I nie wystarcza do całkowitego zablokowania powstawania angiotensyny II. Oktapeptyd ten może bowiem powstawać w wyniku działania na angiotensynę I lub bezpośrednio na angiotensynogen innych enzymów, takich jak chymaza, katepsyna G, kalikreina. Nie wyklucza się również możliwości zwiększenia wrażliwości receptora AT1 u chorych leczonych ACE I. Inhibitory konwertazy angiotensyny I cechuje występowanie swoistych działań niepożądanych, najczęściej uciążliwego, suchego kaszlu, pojawiającego się u kilku procent chorych leczonych tymi lekami.

Antagoniści receptorów dla angiotensyny II (sartany, ARB [*angiotensin receptor blockers*], AIIA [*angiotensin II receptor antagonists*]) stanowią wynik poszukiwań skuteczniejszej blokady układu RAA, potencjalnie pozbawionej działań niepożądanych inhibitorów ACE. Pierwszym peptydowym analogiem angiotensyny II, blokującym działanie angiotensyny II na receptor AT1, była salarazyna, opisana w 1971 roku [2]. Jej wpływ na obniżenie ciśnienia ograniczał się do czasu trwania wlewu dożylnego. Poza tym krótki czas półtrwania, właściwości agonistyczne i brak możliwości doustnego stosowania ograniczyły przyjmowanie tego leku w przewlekłej terapii nadciśnienia tętniczego. Skuteczność salarazyny, przy jednoczesnych wadach, przyczyniła się do szeroko zakrojonych badań nad następnymi lekami z tej klasy. W połowie lat 80. ubiegłego stulecia badania

Adres do korespondencji: dr hab. med. Danuta Czarnecka
I Klinika Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 17
31-501 Kraków
tel.: (012) 424-73-00; faks: (012) 421-37-32
e-mail: dczarnecka@interia.pl

 Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428-5851

nad strukturalnymi aspektami działania salarazyny i innych peptydowych analogów angiotensyny II doprowadziły do scharakteryzowania fragmentów przestrzennej struktury w obrębie cząsteczki angiotensyny II, odpowiedzialnych za wiązanie tego peptydu z receptorem AT1. Pierwszym lekiem z grupy antagonistów receptorów dla angiotensyny, który znalazł zastosowanie w codziennej praktyce, był niepeptydowy losartan, wprowadzony do użytku powszechnego w 1995 roku. W 2 lata po losartanie do praktyki klinicznej wprowadzono valsartan.

W Raporcie Światowej Organizacji Zdrowia i Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 1999 roku po raz pierwszy zaliczono antagonistów receptorów angiotensyny II, obok diuretyków, β -adrenolityków, α -adrenolityków, antagonistów wapnia i inhibitorów konwertazy, do leków pierwszego rzutu w monoterapii łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego [3]. Tym samym można je uznać za najmłodsze leki przeciwnadciśnieniowe wśród podstawowych zalecanych obecnie w farmakoterapii. Efekt przeciwnadciśnieniowy wywierany przez omawianą klasę leków jest wynikiem selektywnej blokady receptorów AT1, prowadzącej do obniżenia oporu obwodowego, zazwyczaj bez zmian w częstości rytmu serca. Podkreśla się, że antagoniści receptorów angiotensyny II charakteryzują się niewielkim odsetkiem występowania działań niepożądanych, który — zdaniem niektórych autorów — jest porównywalny z placebo. Jest to niewątpliwym postępem w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, przyczyniając się w wydatnym stopniu do poprawy skuteczności leczenia. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami Europejskiego [4] i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [5] sartany stały się jednym z pięciu podstawowych leków w monoterapii nadciśnienia tętniczego.

Ogólna charakterystyka farmakologiczna

Zarejestrowanie w 1995 roku w Stanach Zjednoczonych losartanu — pierwszego leku przeciwnadciśnieniowego nowej klasy — zapoczątkowało intensywne badania nad antagonistami receptorów angiotensynowych. Wprowadzenie kolejnych przedstawicieli tej klasy do praktyki klinicznej stwarza potrzebę badań porównawczych tych leków. Jest to konieczne w celu zrozumienia, jak różnice farmakokinetyczne i farmakodynamiczne pomiędzy sartanami wpływają na ich skuteczność terapeutyczną. Spośród dostępnych leków z klasy antagonistów receptora AT1 większość ma strukturę podobną do losartanu, bowiem zawierają charakterystyczną grupę bifenyli

i tetrazolu. Tylko telmisartan i eprosartan nieco różnią się budową; pierwszy z nich ma co prawda dwa pierścienie fenyłowe, ale zamiast tetrazolu posiada grupę karboksylową. Natomiast eprosartan ma tylko jeden pierścień fenyłowy. Różnorodność tej grupy nie kończy się na odmiennościach budowy poszczególnych sartanów, różnią się one również niektórymi właściwościami farmakokinetycznymi jak również farmakodynamicznymi [6].

Wszystkie sartany, z wyjątkiem irbesartanu, charakteryzuje znaczne wiązanie z białkami surowicy i stosunkowo mała biodostępność. Telmisartan, olmesartan i irbesartan wyróżniają się długim okresem półtrwania. Losartan posiada metabolit o silniejszym od niego wpływie na receptor AT1 (EXP-3174). Metabolity innych sartanów nie zmieniają skuteczności terapeutycznej tych leków. Istotny jest również fakt, że cyleksetyl kandesartanu i medoksomil olmesartanu są prolekami, które w przewodzie pokarmowym ulegają hydrolizie do aktywnych metabolicznie odpowiednio kandesartanu i olmesartanu.

Postuluje się różnicę w sile wiązania poszczególnych sartanów do receptora AT1. Wszystkie selektywnie blokują receptor AT1, współzawodnicząc z angiotensyną II. Cechuje je bardzo duże powinowactwo do receptora, wskutek czego nie działają na inne receptory angiotensynowe. Największe powinowactwo do receptora cechuje olmesartan i kandesartan. Siła wiązania receptorów angiotensynowych przez poszczególne sartany zależy ponadto od dysocjacji do receptora. Czas dysocjacji kandesartanu, przekraczający 5-krotnie czas dysocjacji angiotensyny II, czyni takie wiązanie w praktyce „nieodwracalnym” [7]. Pomimo dokładnej analizy *in vitro* i podziału sartanów według siły wiązania receptora AT1 na „odwracalnych” bądź „nieodwracalnych” antagonistów kompetycyjnych, różnice te nie są tak oczywiste w badaniach *in vivo*. Uwzględniając powinowactwo do receptora łącznie z czasem dysocjacji leku, można stwierdzić, iż najsilniejsze działania antagonistyczne cechują olmesartan, kandesartan i telmisartan [8]. Ważniejsze cechy farmakokinetyczne różniące poszczególne sartany zebrano w tabeli I.

Losartan

Losartan jako pierwszy z grupy sartanów włączono do praktyki klinicznej i, jak dotąd, został najlepiej poznany. Jest przekształcany w wątrobie przez cytochrom P450 do aktywnego metabolitu oznaczonego symbolem EX-3174 (E-3174) i kilku nieaktywnych metabolitów. Metabolit EX-3174 wykazuje aktywność farmakologiczną 10–40-krotnie większą od macierzystego związku, a ponadto jego okres półtrwania jest istotnie dłuższy od macierzystego związku

Tabela I. Podstawowe parametry farmakokinetyczne omawianych antagonistów receptorów AT1 dla angiotensyny II
Table I. Main pharmacological parameters of angiotensin receptor blockers

Parametr	Losartan (EXP3174)	Walsartan	Irbesartan	Kandesartan	Telmisartan	Eprosartan	Olmesartan
Biodostępność (%)	33	25	60–85	42	42–58	13	26–29
Wpływ pokarmu na wchłanianie	Minimalny	Obniżenie o 40–50%*	Bez wpływu	Bez wpływu	Minimalny	Minimalny	Bez wpływu
Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego [h]	1	2–4	1,5–2	3–4	0,5–1,5	1–3	1,4–2,8
Wiązanie z białkami surowicy (%)	99	85–98	90–95	> 99	> 99	98	99
Objętość dystrybucji (l)	34 (12)	17	50–90	9	500	13	17
Okres półtrwania [h]	2 (6–9)	6	11–15	9–12	24	5–9	10–15
Wydalenie przez nerki/wątrobę (%)	35/65	113/83	20/80	33/67	1/99	10/90	40/60
Zalecana dawka dobową [mg]	50–100	80–320	150–300	8–16	40–80	400–800	5–80

*Bez wpływu na osłabienie klinicznego efektu leczniczego

i wynosi 3–9 godzin. Maksymalna aktywność losartanu występuje po 3 tygodniach leczenia. Ze względu na niewielkie wchłanianie z przewodu pokarmowego jako samodzielny preparat EXP-3174 nie jest stosowany w praktyce klinicznej. Losartan i jego aktywny metabolit wiążą się w 98–99% z białkami surowicy. Objętość dystrybucji losartanu wynosi około 13 litrów, a wydalany jest z moczem i żółcią. Szczególną cechą losartanu jest obniżanie stężenia kwasu moczowego we krwi u chorych z nadciśnieniem pierwotnym, jednak dotychczas nie wyjaśniono mechanizmu tego działania. Właściwości tych wydaje się nie posiadać jego aktywny metabolit EXP-3174. Opisywana właściwość uzasadnia kojarzenie leku z preparatami moczopędnymi [9]. Losartan wykazuje korzystny wpływ na profil lipidowy osocza. Działanie to oraz poprawa wrażliwości tkanek na insulinę stawia losartan w rzędzie leków przeciwnadciśnieniowych, zalecanych u chorych z zespołem metabolicznym. Losartan jest zarejestrowany w wielu krajach jako preparat prosty i złożony (w połączeniu z 12,5 mg hydrochlorotiazidu), który ma zastosowanie, gdy monoterapia dawką 100 mg nie jest skuteczna.

Walsartan

Walsartan był kolejnym, po losartanie, antagonistą receptora dla angiotensyny II wprowadzonym do praktyki klinicznej. Charakteryzuje się długim okresem działania oraz łagodnym jego początkiem, jak również nie wywołuje odruchowej tachykardii. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Charakteryzuje się bardzo dużym powinowactwem do receptora AT1 (blokady receptora AT1 jest około 30 000 razy większa od blokady receptora AT2). W małym stopniu ulega metabolizmowi — głównym metabolitem jest walerylo-4-hydroksywalsartan, wykazują-

cy minimalne powinowactwo do receptora AT1. Walsartan wiąże się z białkami surowicy w 85–98%. Biodostępność leku wynosi około 25%, a przyjmowany jednocześnie pokarm może ją zmieniać. Objętość dystrybucji walsartanu jest równa około 17l. Okres półtrwania wynosi 5–9 godzin, ale wysoki wskaźnik T/P (stosunek maksymalnego efektu hipotensyjnego do minimalnego) zapewnia ponad 24-godzinny efekt hipotensyjny i umożliwia stosowanie go w terapii nadciśnienia tętniczego raz dziennie. Początek działania występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalny efekt terapeutyczny osiąga się po 4–6 godzinach. Do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego dochodzi zazwyczaj w ciągu 2–4 tygodni i utrzymuje się ono w czasie długotrwałego leczenia. Wydalany jest przede wszystkim z żółcią oraz z moczem [10].

Walsartan stosuje się raz dziennie w dawce 80–160 mg. Wykazano skuteczność połączenia walsartanu z lekiem moczopędnym, a zwłaszcza małą dawką diuretyku tiazydowego. Walsartan nie wchodzi w istotne interakcje lekowe, a u osób w podeszłym wieku i pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek obniżenie dawki nie jest konieczne.

Irbesartan

Irbesartan jest wysoce wybiórczym, silnym antagonistą receptorów AT1. Jego właściwości farmakokinetyczne należą do najkorzystniejszych spośród dostępnych w praktyce klinicznej sartanów. Irbesartan cechuje wysoka biodostępność, odpowiadająca 60–85%. Po podaniu doustnym wchłania się szybko z przewodu pokarmowego i ulega częściowemu metabolizmowi w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. Maksymalny efekt terapeutyczny występuje po 3–6 godzinach i trwa około 24 godzin. Optymalny efekt hipotensyjny osiąga się po 4–6-tygodniowej terapii. Lek wią-

że się z białkami surowicy w 90–95%. Okres półtrwania wynosi około 11–20 godzin. Wydalą się w postaci metabolitów i w postaci niezmienionej z żółcią i moczem.

W terapii nadciśnienia tętniczego najczęściej stosuje się go w dawce 150–300 mg. Stwierdzono wysoką skuteczność połączenia irbesartanu z lekami moczopędnymi w leczeniu cięższych postaci nadciśnienia tętniczego, szczególnie z małą dawką diuretyku tiazydowego [11].

Kandesartan

Cileksetyl kandesartanu, antagonist receptorów angiotensyny II o właściwościach proleku, jest przekształcany w organizmie człowieka do aktywnej postaci w procesach szybkiej i całkowitej hydrolizy enzymatycznej. Kandesartan odznacza się istotnym powinowactwem, podobnie jak irbesartan, do receptora AT1. W przeciwieństwie do innych sartanów jego antagonizm do receptora nie może być pokonany przez wzrost stężenia angiotensyny II [12]. Kandesartan wchłania się z przewodu pokarmowego w około 14% po zażyciu tabletek. Zdolność wiązania z białkami osocza sięga 99%. Okres półtrwania podczas przewlekłej terapii wynosi około 9–12 godzin. Wydalą się z żółcią i moczem w postaci niezmienionej i w postaci nieaktywnych metabolitów. Efekt hipotensyjny widoczny jest po 2 godzinach, a maksymalne stężenia leku w surowicy odnotowywane są po upływie około 3–4 godzin od podania doustnego. Pełne działanie hipotensyjne występuje po 4 tygodniach stosowania i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

Kandesartan jest podawany w dawkach 8 mg lub 16 mg. W terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego podkreśla się skuteczność połączeń z małą dawką diuretyku tiazydowego lub antagonistą wapnia.

Telmisartan

Po podaniu doustnym telmisartan wchłania się w 40–50%. Spożywanie pokarmu może w niewielkim stopniu upośledzać biodostępność. Telmisartan w wysokim stopniu wiąże się z białkami osocza, to znaczy powyżej 99,5%. Długi okres półtrwania (16–24 godzin) zapewnia całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego, w tym podczas najbardziej krytycznych godzin porannych. Po podaniu pierwszej dawki doustnej działanie hipotensyjne pojawia się stopniowo w ciągu 3 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny po zażyciu leku. Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego osiąga się po 4–8 tygodniach stosowania. Po odstawieniu leku nie obserwuje się nadciśnienia z odbicia. Lek wydalą się z kałem (99%) i w śladowych ilościach z moczem. Nie stwierdzono wpływu wieku ani płci na biodostępność telmisartanu. W niektórych badaniach sugerowano więk-

sze jego wchłanianie przez kobiety, aczkolwiek nie potwierdzono tego w badaniach klinicznych. Umiarowana niewydolność nerek nie wpływa istotnie na parametry farmakokinetyczne leku i niewydolność wątroby, może natomiast doprowadzić do jego niebezpiecznej kumulacji w organizmie [13].

Telmisartan jest podawany w dawkach 40 mg lub 80 mg. W terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego podkreśla się skuteczność połączeń z małą dawką diuretyku.

Eprosartan

Lek o strukturze nieco odmiennej w porównaniu z losartanem, kandesartanem i irbesartanem. Charakteryzuje się 15-procentową biodostępnością, a przyjmowanie pokarmu prawdopodobnie jeszcze ją podwyższa; obserwowano też wzrost biodostępności u osób starszych. Maksymalne stężenie w surowicy jest osiągnięte po upływie 1–3 godzin od podania doustnego, natomiast okres półtrwania leku wynosi 5–9 godzin. Eprosartan w 98% wiąże się z białkami osocza. Lek ulega minimalnemu metabolizmowi w wątrobie, natomiast w 90% wydalą się w postaci niezmienionej z kałem. Nie jest on metabolizowany w układzie cytochromu P450, nie wykazuje zatem istotnego ryzyka interakcji z innymi lekami, co jest szczególnie istotne u chorych otrzymujących politerapię. U osób z niewydolnością nerek czy wątroby stosowanie eprosartanu nie wymaga modyfikacji dawek. Zalecany jest w dawce 400–800 mg 1–2 razy dziennie w dawce podzielonej. Eprosartan, w przeciwieństwie do innych sartanów, hamuje aktywność układu adrenergicznego, wykazuje większe powinowactwo do presynaptycznych receptorów AT1, hamując uwalnianie noradrenaliny przez zakończenia nerwów współczulnych [14].

Olmesartan

Medoksomil olmesartanu jest prolekiem przekształcanym w przewodzie pokarmowym do aktywnej postaci — olmesartanu. Jego biologiczna dostępność wynosi 26% i nie zależy od przyjmowanych jednocześnie pokarmów. Jest wysoce selektywnym antagonistą receptora AT1, o dużym powinowactwie do receptora AT1 (blokady receptora AT1 jest ok. 12 500 razy większa od blokady receptora AT2), wolnej dysocjacji z połączenia z receptorem oraz długim okresem półtrwania. Ponadto uważa się, że wydłużenie czasu działania olmesartanu jest spowodowane również kumulacją leku na poziomie receptora AT1 oraz ponownym wiązaniem z receptorem po dysocjacji. Te szczególne cechy farmakologiczne olmesartanu, podobnie jak kandesartanu, powodują długotrwały efekt hipotensyjny tych leków [15].

Sartany dostępne obecnie w praktyce klinicznej są zarejestrowane w Polsce ze wskazaniem do stosowania w nadciśnieniu tętniczym, a niektóre, jak losartan, walsartan i kandesartan, również do leczenia niewydolności serca; ponadto irbesartan podawany jest w nefropatii cukrzycowej u chorych na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę typu 2. W większości krajów zarejestrowanych jest kilka preparatów, najczęściej: losartan, walsartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan, eprosartan i olmesartan. Ostatni, nazywany „siódmym sartanem”, nie został zarejestrowany w Polsce.

W dotychczas przeprowadzonych badaniach nad losartanem — najstarszym przedstawicielem tej grupy — nie stwierdzono istotnych interakcji z podawaną równocześnie digoksyną, hydrochlorotiazylem, warfaryną, cymetydyną, ketokonazolem i fenobarbitaliem. Opisywano natomiast możliwość wystąpienia interakcji lekowych kandesartanu z digoksyną, warfaryną i hydrochlorotiazylem oraz telmisartanu z digoksyną. Alkohol może zmniejszać efekt hipotensyjny losartanu oraz sprzyjać występowaniu zawrotów głowy. Działanie sartanów nasila jednoczesne stosowanie innych leków hipotensyjnych. Diuretyki oszczędzające potas i preparaty potasu mogą przy łącznym podawaniu z sartanami zwiększać ryzyko hiperkaliemii. Przy stosowaniu sartanów z solami litu istnieje możliwość wzrostu stężenia litu w surowicy. Przypuszcza się, że działanie hipotensyjne sartanów nie jest zmniejszane przez niesteroidowe leki przeciwzapalne w takim stopniu, jak inhibitorów konwertazy angiotensyny II.

Mechanizm działania sartanów

Angiotensyna II odgrywa kluczową rolę w chorobach układu sercowo-naczyniowego — nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, cukrzycy, w tym jej makro- i mikroangiopatycznych powikłań. Biologiczne skutki angiotensyny II zależą przede wszystkim od pobudzenia receptorów AT1, zlokalizowanych między innymi w naczyniach krwionośnych, mięśniu sercowym, nerkach i nadnerczach. Pośredniczą one w większości znanych mechanizmów fizjologicznego działania AII.

Receptor AT1 należy do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G, którego rola polega na regulowaniu poziomu wtórnego przekaźnika informacji w komórce. Uczestniczy więc w aktywacji fosfolipazy C, która uruchamia kaskadę reakcji prowadzących do wzrostu poziomu wapnia wewnątrzkomórkowego. Ostatecznie zwiększony poziom wapnia prowadzi do skurczu naczyń. Działanie angio-

tensyny II poprzez receptor AT1 prowadzi do przebudowy naczyń krwionośnych oraz procesów przerostu, przebudowy i włóknienia mięśnia sercowego, jak również zaburzeń rytmu serca oraz czynności mikrokrążenia nerkowego i mózgowego. Ponadto aktywacja receptora AT1 prowadzi do upośledzenia wrażliwości na insulinę, zwiększenia aktywności układu sympatycznego oraz inicjacji procesów zakrzepowych i zapalnych. Dodatkowo angiotensyna II, poprzez receptor AT1, reguluje aktywność kinazy tyrozynowej, która wydaje się być odpowiedzialna za działania angiotensyny II, skutkujące hipertrofią i hiperplazją komórek w wybranych narządach [16]. Receptor AT1 reguluje również procesy zapalne i aterogenne w chorobach sercowo-naczyniowych. Aktywacja śródbłonkowych receptorów AT1 przez angiotensynę II wywołuje jego zapalną odpowiedź, wyrażoną upośledzonym wytwarzaniem naczynioochronnych przekaźników, z jednoczesnym nadmiernym wytwarzaniem cytokin prozapalnych, chemokin, i cząstek adhezyjnych. Dodatkowo dochodzi do aktywacji mechanizmów prozakrzepowych śródbłonka. Należy również zaznaczyć, iż liczba receptorów AT1 zmienia się w zależności od procesów patofizjologicznych zachodzących w ustroju. Stwierdzono istotnie większą ich ekspresję w miokardium u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną w porównaniu z chorymi z jej postacią stabilną [17].

W przeprowadzonych badaniach eksperymentalnych zidentyfikowano ponadto inne receptory dla angiotensyny II, jak: AT2, AT3, AT4 i AT1–7. Korzystne działania sartanów tłumaczone są obecnie nie tylko blokowaniem receptora AT1, ale również pobudzeniem innych niż AT1 typów receptorów angiotensynowych przez krążącą angiotensynę II, przy selektywnym antagonizowaniu receptorów AT1 podczas przewlekłego stosowania leków tej grupy.

W tym kontekście szczególną uwagę przywiązuje się do pobudzenia receptorów AT2, zwłaszcza że w wyniku wybiórczego zablokowania receptorów AT1 stężenie endogennej angiotensyny II w osoczu może ulegać zwiększeniu w wyniku wzrostu wydzielania reniny. Co więcej, pobudzone receptory AT2 mogą dezaktywować receptory AT1 przez mechanizmy heterodimeryzacji. Rola receptorów AT2 w patomechanizmach układu krążenia jest mniej poznana w porównaniu z receptorami AT1. Odgrywają one istotną rolę w regulacji dojrzewania i różnicowania tkanek płodu. U dorosłej osoby podtyp AT2 receptora angiotensyny II jest zlokalizowany przede wszystkim na komórkach śródbłonka jak również w sercu, mózgu, nerkach, płucach, nadnerczach i macicy. Postuluje się, że jego aktywacja, poprzez szereg wewnątrzkomórkowych reakcji, prowadzi do przeciwstawnych

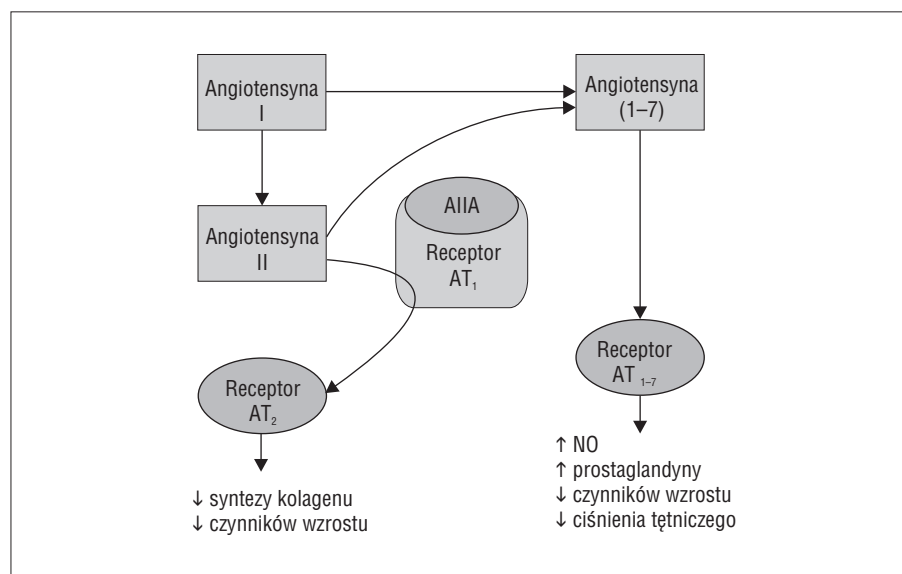
efektów w stosunku do uruchamianych przez receptor AT1. W dotychczasowych badaniach udowodniono antyproliferacyjne działanie receptorów AT2 na poziomie mięśni gładkich naczyń tętniczych, miocytów, komórek śródbłonna i fibroblastów [18]. Udowodniono również, iż pośredniczy on w procesach apoptozy komórek. Korzystne działania sartanów wywołane przez receptor AT2 mogą mieć szczególne znaczenie w chorobach układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza w nadciśnieniu, przerście lewej komory serca, zawale i niewydolności serca, neuropatii cukrzycowej oraz udarze mózgu. Podobnie jak w przypadku receptorów pierwszego typu, gęstość receptorów AT2 w poszczególnych narządach i tkankach ulega modyfikacji w zależności od sytuacji patofizjologicznych. Uważa się, iż ich liczba wzrasta w takich sytuacjach klinicznych jak ostry zespół wieńcowy, uszkodzenie ściany naczyniowej, niedokrwienie mózgu czy niewydolność serca. Ponadto wzrasta ekspresja receptorów drugiego typu w stabilnej dusznicy bolesnej i migotaniu przedsionków [19]. Gęstość receptorów ulega modyfikacji przede wszystkim pod wpływem angiotensyny II, jak również wielu innych czynników, w tym adrenaliny, insuliny i czynników wzrostu. Wydaje się więc, iż korzystne działanie sartanów poprzez receptor AT2 jest ograniczone do tkanek, w których toczący się proces chorobowy doprowadził do ich zwiększonej ekspresji.

W przeciwieństwie do receptora AT1 aktywacja podjednostki AT2 przez angiotensynę II zwiększa wytwarzanie tlenku azotu, nasila aktywność dysmutazy ponadtlenkowej oraz hamuje aktywację mechanizmów zakrzepowych i zapalnych śródbłonna. Dochodzi również do uwolnienia śródbłonkowej bradykininy [20],

która działając poprzez swoje receptory prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, co powoduje wzrost syntezy w komórkach śródbłonna tlenku azotu, prostaglandyn i czynnika hiperpolaryzującego pochodzenia śródbłonkowego. Uwolnione w tym mechanizmie substancje wywierają silne ochronne działanie na śródbłonek. Śródbłonkowe wydzielanie bradykininy wiąże się z jednej strony z korzystnym wpływem sartanów na czynność śródbłonna, z drugiej zaś prawdopodobnie zapobiega występowaniu napadów kaszlu podczas stosowania tej grupy leków.

Zablokowanie przez sartany docelowego receptora AT1 powoduje nie tylko zwiększone pobudzenie receptora AT2, ale również wzmożoną konwersję angiotensyny I i angiotensyny II do angiotensyny (1-7), która pobudza wytwarzanie tlenku azotu i rozszerzających naczyń prostaglandyn (ryc. 1).

Omawiając mechanizm działania antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II, należy wspomnieć o doniesieniach udowadniających, że niektóre preparaty z tej klasy mogą aktywować receptory PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*). Agoniści receptorów PPAR- γ — tiazolidynediony (glitazony) — to nowe leki przeciwcukrzycowe zmniejszające insulinooporność. Spośród sartanów podobne działanie stwierdzono w przypadku telmisartanu i irbesartanu. Pobudzając receptor PPAR- γ , poza zasadniczym działaniem przeciwnadciśnieniowym, prowadzą one do nasilenia lipogenezy, wychwytu kwasów tłuszczowych i glukozy. Te unikatowe właściwości wspomnianych sartanów mogą wynikać z odmienności w strukturze chemicznej i właściwościach farmakokinetycznych.



Rycina 1. Mechanizm działania antagonistów receptora AT1

Figure 1. Mechanisms of action of AT1 receptor antagonists

Efekty działania antagonistów receptora angiotensyny w nadciśnieniu tętniczym — omówienie dużych randomizowanych prób klinicznych

Autorzy zaleceń VII Raportu JNC (*Joint National Committee*), Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2003 roku zaliczają antagonistów receptorów AT1 angiotensyny II do głównych pięciu klas leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego [4, 5].

Wpływ sartanów na powikłania narządowe nadciśnienia — przerost mięśnia lewej komory

Sartany to nie tylko leki obniżające ciśnienie, ale także leki kardioprotekcyjne — najskuteczniej zmniejszające przerost mięśnia lewej komory serca, będący jednym z najpoważniejszych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Na zainteresowanie zasługuje wieloośrodkowe badanie kliniczne *The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension trial* (LIFE) [21], przeprowadzone wśród 9100 chorych w wieku powyżej 55 lat z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym przerostem mięśnia lewej komory serca. Podczas 4-letniej obserwacji oceniano wpływ losartanu oraz atenololu na pierwszorzędowy punkt końcowy, obejmujący łącznie śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, częstość zawału serca i udaru mózgu.

Włączani chorzy (śr. wiek 67 lat, 54% kobiet, 16% palaczy tytoniu, 13% chorych na cukrzycę, 16% osób z chorobą niedokrwinną serca) otrzymywali losartan w dawce 50 mg/dobę (4605 chorych) lub atenolol w dawce 50 mg/dobę (4588 chorych). W razie braku kontroli ciśnienia tętniczego w każdej z grup dodawano hydrochlorotiazyd.

Po około 5 latach terapii kontrola ciśnienia tętniczego była porównywalna w obu grupach, jednak u chorych leczonych losartanem w porównaniu z otrzymującymi atenolol stwierdzono istotne, 13-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego. Różnica ta wynikała głównie z istotnego, 25-procentowego zmniejszenia ryzyka udaru mózgu w grupie leczonej losartanem w porównaniu z grupą otrzymującą atenolol (10,8 vs. 14,5%, $p = 0,001$).

Analiza drugorzędowych punktów końcowych badania wykazały 25-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia cukrzycy *de novo*, jak i 10-procentowe zmniejszenie całkowitej śmiertelności w grupie leczonej losartanem.

Jeszcze lepsze wyniki przemawiające na korzyść podawania losartanu w badaniu LIFE zanotowano u chorych na cukrzycę. W tej grupie obserwowano 25-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (17,6 vs. 22,8%, $p = 0,03$) i 39-procentowe zmniejszenie śmiertelności całkowitej w porównaniu z grupą otrzymującą atenolol (10,8 vs. 17,1%, $p = 0,002$).

Leczenie losartanem chorych na nadciśnienie tętnicze ze współistniejącym przerostem lewej komory — w porównaniu ze stosowaniem atenololu — wiązało się zatem z mniejszą śmiertelnością i chorobowością sercowo-naczyniową, rzadszą zapadalnością na cukrzycę i większą regresją przerostu masy lewej komory serca, a efekt ten był lepiej wyrażony w podgrupie chorych ze współistniejącą cukrzycą.

Podsumowując wnioski wynikające z badania, należy podkreślić nie tylko skuteczność hipotensyjną losartanu porównywalną z β -adrenolitykiem (atenolol), ale bardzo dobrą tolerancję leku, wyrażającą się zmiernie mniejszym odsetkiem chorych, którzy zaniechali leczenia. Obserwowano również zmiernie mniejszą częstość objawów niepożądanych.

Szeroko zakrojone badanie LIFE po raz pierwszy dostarczyło dowodów wskazujących na wyższość jednych grup leków hipotensyjnych nad innymi. Jednakowe obniżenie ciśnienia osiągnięte w obydwu grupach sugeruje, że zmniejszenie ryzyka śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej wynika nie tylko z obniżenia ciśnienia tętniczego.

Dzięki badaniu LIFE po raz kolejny wykazano, że przerost lewej komory serca może być dobrym punktem końcowym, dlatego w trakcie terapii szczególną wagę powinno się przywiązywać do kontroli tego parametru.

Rodzi się pytanie, w jakim stopniu efekt działania losartanu można przypisać redukcji przerostu lewej komory serca, a w jakim jest on wynikiem działania przeciwniażdżycowego, wynikającego z hamowania działania angiotensyny II. Wyniki badania LIFE nie przynoszą jednak odpowiedzi na to pytanie. Chociaż prawdopodobnie efekt działania losartanu można odnieść nie tylko do pacjentów z przerostem lewej komory serca, ale do wszystkich pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, nie zostało to jeszcze udowodnione.

Również na podstawie wyników badania LIFE losartan uzyskał nowe wskazanie kliniczne — prewencja pierwotna udaru mózgu w tej grupie chorych.

Wpływ sartanów na obniżenie masy lewej komory potwierdzono również w mniejszych badaniach klinicznych, w których do oceny masy lewej komory wykorzystywano nowoczesne techniki echokardiografii trójwymiarowej czy magnetycznego rezonansu

jądrowego. Stosowanie sartanów (telmisartanu) w porównaniu ze stosowaniem diuretyku (hydrochlorotiazyd) czy β -adrenolityku (karwedilolu) wiązało się ze zmniejszeniem przerostu lewej komory serca, mimo porównywalnego obniżenia ciśnienia tętniczego [22].

Redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego — *The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial (VALUE)*

Badanie miało odpowiedzieć na pytanie, czy przy jednakowym obniżeniu ciśnienia tętniczego walsartan w większym stopniu zmniejszy ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z amlodipiną. Powyższą hipotezę weryfikowano w grupie 15 245 pacjentów w wieku powyżej 50 lat, z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W tym prospektywnym, randomizowanym badaniu, z użyciem metody podwójnie ślepej próby, włączani chorzy otrzymywali walsartan (80–160 mg) lub amlodypinę (5–10 mg), w razie konieczności z możliwością dołączenia hydrochlorotiazidu (12,5–25 mg) lub innych leków przeciwnadciśnieniowych. Średni czas trwania obserwacji wynosił 4 lata. Już na początku badania uzyskano większe obniżenie ciśnienia w grupie przyjmującej amlodypinę w porównaniu z grupą otrzymującą walsartan, wynoszącą 4,0/2,1 mm Hg odpowiednio dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. W czasie trwania obserwacji różnica ta zmniejszyła się do 2 mm Hg. Jednak uniemożliwiło to potwierdzenie postawionej na wstępie hipotezy.

Mimo różnicy ciśnienia pomiędzy grupami wykazano porównywalny wpływ walsartanu i amlodipiny na zmniejszenie częstości głównego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca zakończony/niezakończony zgonem). Pierwotny złożony punkt końcowy wystąpił u 810 pacjentów leczonych walsartanem (10,6%) i 789 leczonych amlodipiną (10,4%).

Istotne statystycznie różnice obserwowano natomiast w wypadku drugorzędowych punktów końcowych. W grupie leczonej walsartanem stwierdzono mniej zawałów serca, a także istotnie mniej nowych przypadków cukrzycy (13,1% *vs.* 16,4%). Nie obserwowano różnic między grupami w odniesieniu do śmiertelności ogólnej, niewydolności serca czy incydentów mózgowo-naczyniowych. Najwyraźniejsze różnice w analizie punktów końcowych obserwowano w czasie największej różnicy ciśnienia pomiędzy grupami, czyli w trakcie pierwszych 6 miesięcy. Nasuwa to prosty wniosek, że kluczowym czynnikiem odpowiedzialnym za zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych jest obniżenie ciśnienia,

a wybór leków przeciwnadciśnieniowych wydaje się nie być taki istotny.

Wykorzystując specyficzne metody analizy statystycznej, próbowano wyeliminować różnice ciśnienia między grupami. Porównano 5006 par dobranych pod względem wieku, płci i wartości skurczowego ciśnienia tętniczego. Nie wykazano różnic odnośnie do pierwotnego punktu końcowego, nie obserwowano też różnic pomiędzy grupami w występowaniu zawału serca. Stwierdzono natomiast istotny statystycznie spadek incydentów niewydolności serca w grupie otrzymującej walsartan. Jednakże zastosowanie takiego porównania nadal nie pozwoliło na potwierdzenie postawionej na wstępie hipotezy, że przy jednakowym obniżeniu redukcji ciśnienia tętniczego walsartan w porównaniu z amlodipiną w większym stopniu zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe.

Wpływ AT1 na choroby współistniejące z nadciśnieniem

Prewencja nowych przypadków cukrzycy typu 2

Antagoniści receptora AT1 wywierają potencjalnie korzystne działanie w prewencji cukrzycy typu 2, dzięki zwiększeniu wrażliwości tkanek na insulinę oraz przez protekcyjne działanie na komórki beta wysp Langerhansa. Leki z grupy antagonistów receptora AT1 zmniejszają włóknienie oraz stres oksydacyjny, co ma szczególne znaczenie dla wrażliwych na to działanie komórek wysp Langerhansa, prowadząc do zwiększenia wydzielania insuliny.

Zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę może wynikać również z podobieństwa strukturalnego niektórych leków z tej grupy do agonistów receptorów jądrowych PPAR- γ . Agoniści PPAR- γ mogą zwiększać wrażliwość na insulinę, prowadzić do obniżenia stężenia triglicerydów oraz zmniejszenia ryzyka rozwoju miażdżycy tętnic.

W badaniu oceniającym zdolność różnych sartanów do aktywacji PPAR- γ , leki z tej grupy podawano w wysokim stężeniu 10 mmol/l. Telmisartan, jako jedyny spośród ARB, powodował silną (27-krotną) aktywację; nieznaczną bo 2–3-krotną aktywację receptorów jądrowych obserwowano także po podaniu irbesartanu. Telmisartan był również jedynym z sartanów, który aktywował PPAR- γ w niższych stężeniach, jakie można uzyskać w warunkach fizjologicznych (1–5 mmol/l). Zatem można powiedzieć, że telmisartan działa jako częściowy agonista PPAR- γ [23].

Korzystne działanie leków z tej grupy, zapobiegające rozwojowi nowych przypadków cukrzycy typu 2, potwierdzają cytowane wyżej wyniki badania LIFE

(25-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowych przypadków cukrzycy w grupie leczonej losartanem w stosunku do leczonych atenololem) i VALUE (liczba nowych przypadków cukrzycy była istotnie mniejsza u leczonych walsartanem niż amlodipiną — redukcja ryzyka o 23% (13,1% vs. 16,4%) oraz SCOPE (*The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*) (w grupie otrzymującej kandesartan obserwowano 20% mniej nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z grupą kontrolną).

Nefropatia cukrzycowa

Antagoniści receptora AT1 wykazują działanie nefroprotektoryjne zbliżone do inhibitorów ACE. Poprawiają funkcję śródbrzołka nerek i przepływ osocza oraz zmniejszają opór naczyń nerkowych. Ponadto zmniejszają albuminurię u chorych na nadciśnienie tętnicze ze współistniejącą cukrzycą oraz hamują progresję niewydolności nerek. Zwalniają obniżenie wskaźnika filtracji kłębkowej u osób z cukrzycą typu 2 oraz zmniejszają sztywność naczyń tętniczych.

Nefroprotektoryjne działanie blokerów receptora angiotensyny II wykazano w kontrolowanych placebo badaniach u pacjentów z nefropatią cukrzycową [24–26] — w dwu z nich stosowano irbesartan, w pozostałych losartan, kandesartan i telmisartan. Wykazano 20–30-procentowe zwolnienie progresji uszkodzenia nerek.

Wyniki badań *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL), *The Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT) i *Microalbuminuria Reduction with Valsartan* (MARVAL) wskazują na wpływ wykraczający poza obniżenie ciśnienia tętniczego.

Szczególnie interesujące w świetle cytowanego wyżej badania LIFE są wyniki badania RENAAL. U pacjentów z nadciśnieniem, cukrzycą typu 2 oraz nefropatią (grupa 1513 chorych) dodanie losartanu (50–100 mg/d.) do konwencjonalnej terapii spowodowało znaczące, 16-procentowe obniżenie pierwotnego złożonego punktu końcowego (podwojenie stężenia kreatyniny we krwi, terminalna niewydolność nerek lub zgon), w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i poddaną konwencjonalnej terapii ($p = 0,02$). Ponadto w badaniu RENAAL po raz pierwszy wykazano znaczące, 28-procentowe zmniejszenie terminalnej niewydolności nerek ($p = 0,002$) oraz kardio-rotekcyjne działanie losartanu, wyrażone 32-procentowym obniżeniem częstości pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca ($p = 0,005$).

W badaniu IDNT 1715 pacjentów z nadciśnieniem i nefropatią w przebiegu cukrzycy typu 2 (z białkomoczem powyżej 900 mg/d.), otrzymywało

irbesartan w dawce 300 mg/dobę, amlodipinę w dawce 10 mg/dobę lub placebo. Po upływie średnio 2,5 roku w grupie leczonej irbesartanem, w porównaniu z placebo, obserwowano 20-procentowe zmniejszenie pierwszorzędownego punktu końcowego (podwojenie stężenia kreatyniny we krwi, rozwój terminalnej niewydolności nerek lub zgon). W porównaniu z leczonymi amlodipiną obniżenie pierwszorzędownego punktu końcowego była jeszcze większa i wynosiła 23%.

Znamienne obniżenie wydalania albumin z moczem udokumentowano również w badaniu MARVAL. Do badania włączono 332 chorych na cukrzycę typu 2 i mikroalbuminurię (30–300 mg/d.), randomizowanych do leczenia walsartanem (80 mg) lub amlodipiną (5 mg) przez 24 tygodnie. W celu osiągnięcia założonych wartości ciśnienia tętniczego, czyli 135/85 mm Hg, w razie konieczności podwajano dawkę powyższych leków albo dołączano bendroflumetiazzyd lub doksazosynę. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była redukcja wydalania albumin z moczem. Pomimo jednakowego obniżania ciśnienia tętniczego w obu grupach (11,2/6,6 mm Hg vs. 11,6/6,5 mm Hg odpowiednio w grupie przyjmującej walsartan i amlodipinę), pod koniec badania obserwowano znaczące różnice wydalania albumin z moczem. Zmniejszenie wydalania albumin z moczem w grupie leczonej walsartanem wynosiła 92% w porównaniu z 56% w grupie otrzymującej amlodipinę ($p = 0,001$). Powrót do prawidłowego wydalania białka z moczem uzyskano u 29,9% leczonych walsartanem i tylko u 14,5% leczonych amlodipiną ($p = 0,001$).

Nefroprotektoryjne działanie antagonistów receptora angiotensyny II (poprawę funkcji śródbrzołka nerek) wykazano również w badaniu *Telmisartan versus Ramipril in renal ENdothelial Dysfunction* (TRENDY) u pacjentów z nadciśnieniem, cukrzycą typu 2, dobrą funkcją nerek i niewielką mikroalbuminurią lub bez mikroalbuminurii [27].

W celu zapewnienia kontroli ciśnienia tętniczego pacjenci otrzymywali telmisartan w dawce 40 mg lub ramipril w dawce 5 mg przez 3 tygodnie, a następnie telmisartan w dawce 80 mg lub ramipril w dawce 10 mg przez 6 tygodni, łącznie z lekiem dodatkowym (hydrochlorotiazzyd, metoprolol lub atenolol). Funkcję śródbrzołka oceniano, mierząc przepływ osocza przez nerki w odpowiedzi na wlew z octanu N(G)-monometylo-L-argininy (L-NMMA). Telmisartan powodował istotną poprawę funkcji śródbrzołka w stosunku do wartości wyjściowych.

W badaniu TRENDY porównywano także przepływ osocza przez nerki oraz opór naczyń nerkowych w spoczynku (tj. bez stymulacji wlewem

z L-NMMA). Telmisartan istotnie poprawiał przepływ osocza przez nerki oraz zmniejszał opór naczyniowy. Ramipril nie zmieniał tych parametrów. U pacjentów uczestniczących w badaniu TRENDY wyjściowe stężenie albuminurii było niskie. Mimo to stosowanie telmisartanu powodowało istotne zmniejszenie albuminurii.

W badaniu *Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril* (DETAIL) oceniano zachowanie się funkcji nerek w ciągu 5 lat w grupie 250 pacjentów z cukrzycą typu 2, naciśnieniem łagodnym do umiarkowanego i z prawidłowym lub zaburzoną w niewielkim stopniu wskaźnikiem filtracji kłębkowej. Po 2 miesiącach stosowania leków metodą podwójnie ślepej próby (telmisartan w dawce stopniowo zwiększanej do 80 mg/d. lub enalapril w dawce stopniowo zwiększanej do 20 mg/d.) dołączano drugi lek przeciwnaciśnieniowy (z grupy leków α - lub β -adrenolitycznych, antagonistów wapnia lub diuretyków), jeśli mierzone w pozycji siedzącej ciśnienie rozkurczowe przekraczało 100 mm Hg lub skurczowe przekraczało 160 mm Hg. Po 5 latach obserwacji nie stwierdzono istotnego zmniejszenia wskaźnika filtracji kłębkowej w grupie leczonych, a działanie telmisartanu w tym zakresie było porównywalne z działaniem enalaprilu.

Biorąc pod uwagę ciągłe obniżenie wskaźnika filtracji kłębkowej (o 10–12 ml/min/1,73 m²/rok) u nieleczonych pacjentów z nefropatią cukrzycową, brak istotnych zmian tego parametru w ciągu 5 lat leczenia telmisartanem lub enalaprilem (wskaźnik filtracji kłębkowej obniżył się w ciągu 5 lat o 17,9 ml/min/1,73 m²) wskazuje na zahamowanie procesu nefropatii cukrzycowej.

Obniżenie wskaźnika filtracji kłębkowej, obserwowane w 1. roku leczenia, wynikało prawdopodobnie z efektu hemodynamicznego związanego z obniżeniem ciśnienia tętniczego i następnie ciśnienia wewnątrz-kłębkowego. Obserwowane tempo obniżania wskaźnika filtracji kłębkowej zostało w znacznym stopniu zahamowane, a efekt ten zwiększał się z roku na rok.

Udar mózgu

Prewencja pierwotna

W dotychczasowych badaniach dobrze udokumentowano prognostyczne korzyści leczenia obniżającego ciśnienie u pacjentów w podeszłym wieku [28, 29].

Celem badania *The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly* (SCOPE) [30] była ocena wpływu kandesartanu na funkcje poznawcze i incydenty sercowo-naczyniowe u pacjentów w podeszłym wie-

ku (70–89 lat), z łagodnym i umiarkowanym naciśnieniem tętniczym. Do badania włączono 4964 chorych, przy czym 2/3 stanowiły kobiety.

Średnie wartości ciśnienia tętniczego nie przekraczały 160/90 mm Hg, 4% pacjentów przebyło zawał serca, tyle samo udar mózgu. Obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego było nieco większe w grupie otrzymującej kandesartan niż w grupie kontrolnej, wynosząc odpowiednio 21,7/10,8 vs. 18,5/9,2 mm Hg. Po średnio 4 latach leczenia obserwowano nieistotną, 11-procentowe zmniejszenie pierwotnego złożonego punktu końcowego (śmiertelność sercowo-naczyniowa, zawał serca lub udar mózgu) w grupie leczonej kandesartanem.

Nie odnotowano również istotnych różnic między grupami w zakresie drugorzędowego punktu końcowego. Jednak w grupie przyjmującej kandesartan obserwowano znamienne, 28-procentowe obniżenie niezakończonych zgonem udarów mózgu oraz 20% mniej nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z grupą kontrolną.

Uzyskane wyniki są prawdopodobnie skutkiem małych różnic w wartościach ciśnienia między grupą leczoną i kontrolną, co drastycznie zmniejsza moc próby konieczną do wykazania różnic. Choć pierwotnie badanie było zaplanowane tak, aby porównać skuteczność kandesartanu z placebo, to jednak 84% uczestników grupy kontrolnej przyjmowało leki przeciwnaciśnieniowe. Zatem SCOPE to badanie porównujące różne strategie leczenia przeciwnaciśnieniowego. Ponadto ocena funkcji poznawczych była przeprowadzona tylko z wykorzystaniem skali *Mini Mental State Examination* (MMSE). Mała czułość tego testu neuropsychologicznego uniemożliwia rozpoznanie pogorszenia funkcji poznawczych u osób bez otępienia, z wysoką punktacją w MMSE (śr. liczba punktów wynosi 28,5), a to z kolei może zafalszowywać różnice między leczonymi a grupą kontrolną i utrudniać porównania.

W badaniu LIFE, mimo jednakowego obniżenia ciśnienia osiągniętego w grupie przyjmującej losartan i atenolol, jedynie w grupie leczonej losartanem uzyskano istotne 25-procentowe zmniejszenie ryzyka udaru mózgu w stosunku do grupy otrzymującej atenololu (10,8 vs. 14,5%, $p = 0,001$).

Podobnie w badaniu SCOPE zmniejszenie ciśnienia było porównywalne w grupie leczonej kandesartanem i w kontrolnej (leczonej innymi lekami przeciwnaciśnieniowymi), jednak redukcja ryzyka udaru była o 28% większa w grupie otrzymującej kandesartan.

Podsumowując, wyniki obu badań sugerują, że blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron niesie ze sobą dodatkowe korzyści, wykraczające poza obniżenie ciśnienia tętniczego.

Prewencja wtórna

U chorych po udarze mózgu AT1 zmniejszają ryzyko ponownego udaru mózgu i powikłań sercowo-naczyniowych [31, 32].

Dodatkowe dowody kliniczne na neuroprotekcyjne działanie antagonistów receptora angiotensyny pochodzą z badania *Morbidity and mortality after Stroke, Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention study* (MOSES). Włączonych do badania 1405 pacjentów (śr. wieku 68 lat, 55% mężczyzn) z nadciśnieniem tętniczym, którzy przebyli incydent mózgowo-naczyniowy (TIA, *transient ischemic attack*/udar mózgu, potwierdzony w tomografii komputerowej), randomizowano do grupy otrzymującej nitrendipinę (10 mg) lub eprosartan (600 mg). Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy badania obejmował śmiertelność całkowitą oraz incydenty sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe. Drugorzędowym punktem końcowym była ocena funkcji poznawczych. Średni czas trwania obserwacji wynosił 2,5 roku. Wyjściowo nie odnotowano różnic między grupami. Redukcja ciśnienia tętniczego była większa w grupie leczonej nitrendipiną, wynosząc 16/7 mm Hg, w porównaniu z otrzymującymi eprosartan 13,2/3,2 mm Hg (odpowiednio dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego).

W czasie obserwacji pierwotny punkt końcowy wystąpił u 205 pacjentów z grupy eprosartanu i 255 z grupy nitrendipiny, co oznacza 21-procentowe obniżenie złożonego, pierwszorzędowego punktu końcowego u leczonych eprosartanem w porównaniu z nitrendipiną ($p = 0,014$).

Analiza drugorzędowego punktu końcowego wykazała 25-procentowe zmniejszenie incydentów mózgowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem ($p = 0,02$) u leczonych eprosartanem. W tej grupie obserwowano również nieistotną statystycznie redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Nie było różnicy między grupami odnośnie do śmiertelności całkowitej.

Ostra faza udaru

Chociaż nie ulega wątpliwości, że leczenie nadciśnienia tętniczego jest zasadniczą strategią w prewencji udaru mózgu, to istnieją rozbieżne opinie, jak należy postępować w przypadku wysokiego ciśnienia tętniczego w ostrej fazie udaru. W ostatnich latach zgromadzono jednolite dowody naukowe dotyczące zależności między ciśnieniem i przebiegiem udaru, które mają znaczenie przy zaplanowaniu optymalnego sposobu leczenia. Po pierwsze stwierdzono, że ciśnienie samoistnie zmniejsza się w ciągu pierwszego tygodnia od wystąpienia objawów udaru mózgu. Po drugie, wyższe ciśnienie tętnicze w chwili

przyjęcia zazwyczaj wiąże się z lepszym rokowaniem, a zastosowanie leków przeciwnadciśnieniowych w ciągu pierwszych 24 godzin udaru może pogorszyć przebieg choroby.

Jednak w badaniu *Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors* (ACCESS), wykazano, że zastosowanie antagonisty receptora angiotensyny II (kandesartanu) w ostrej fazie udaru może powodować lepsze wyniki odległe lub zmniejszać ryzyko ponownego udaru. Pomimo podobnych wartości ciśnienia tętniczego pomiędzy grupą leczoną kandesartanem i kontrolną, u leczonych obserwowano istotne obniżenie liczby zakończonych i niezakończonych zgonem powikłań sercowo-naczyniowych (2 *vs.* 10, odpowiednio w grupie kandesartanu i placebo), istotne zmniejszenie śmiertelności całkowitej oraz redukcję liczby powtórnych udarów (13 *vs.* 19, odpowiednio w grupie kandesartanu i placebo). Na podstawie wyników badania ACCESS uznano wczesną blokadę receptorów AT1 angiotensyny II za bezpieczną i korzystnie wpływającą na chorobowość i śmiertelność chorych z niedokrwiennym udarem mózgu.

Effekty pozahipotensyjne i inne wskazania

Sartany są klasą leków, które podobnie jak inhibitory konwertazy angiotensyny, chronią przed niekorzystnymi skutkami nadmiaru angiotensyny II i oprócz działania przeciwnadciśnieniowego wykazują ochronny wpływ w stosunku do powikłań narządowych. Uznany czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego jest przerost lewej komory. W jednej z subanaliz cytowanego już badania LIFE oceniono wpływ obniżenia masy lewej komory na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, niezależnie od kontroli ciśnienia tętniczego. W grupie 754 chorych w 2. i 3. roku obserwacji zaobserwowano dalsze niewielkie obniżenie ciśnienia tętniczego, ale za to wyraźne zmniejszenie masy lewej komory serca [33].

Mechanizmy działania antagonistów receptora AT1 angiotensyny II, jak i badania eksperymentalne mogą wskazywać na bezpośredni korzystny wpływ tych leków na strukturę i funkcję dużych naczyń tętniczych. Potwierdzono to w niewielkich w badaniach klinicznych. Jako przykład może posłużyć analiza 45 osób, u których przy porównywalnym obniżeniu wartości ciśnienia tętniczego, podczas 3-letniego leczenia, obserwowano istotnie większe zmniejszenie grubości kompleksu błona wewnętrzna–błona środkowa tętnicy szyjnej wspólnej u leczonych losarta-

nem w porównaniu z tymi, którym podawano atenolol [34]. Ponadto Asmar i wsp. stwierdzili obniżenie sztywności aorty, ocenianej prędkością fali tętna, przy stosowaniu innego leku z klasy sartanów — telmisartanu (0,95 m/s; 95% CI: 1,67, 0,23 m/s; $p = 0,013$) [35]. Konieczne jest potwierdzenie wyników w dużych badaniach klinicznych.

Narastająca liczba chorych z zespołem metabolicznym zwiększyła zainteresowanie metabolicznymi działaniami leków przeciwnadciśnieniowych. Szczególnie wskazaną kategorią leków w tej populacji chorych stanowią terapeutyki pod tym względem neutralne: inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, antagoniści receptora angiotensyny II oraz antagoniści wapnia. U chorych z zespołem metabolicznym, podobnie jak z cukrzycą, za leki przeciwnadciśnieniowe z wyboru uznano ACE I oraz sartany. Udowodniono, że w porównaniu z innymi klasami leków przeciwnadciśnieniowych sartany prowadzą do obniżenia albuminurii i opóźnienia wystąpienia krańcowej niewydolności nerek [36–39]. Ponadto podczas stosowania sartanów istotnie rzadziej rozwija się cukrzyca *de novo*.

Bardzo obiecujące są doniesienia na temat dodatkowych, potencjalnie korzystnych właściwości sartanów, a właściwie dwóch przedstawicieli tej klasy — telmisartanu i irbesartanu. W badaniach eksperymentalnych cechuje je bowiem zdolność do korekty zaburzeń glikemii i lipemii poprzez oddziaływanie na receptory PPAR- γ [40].

Na podstawie aktualnego stanu wiedzy należy stwierdzić, że inhibitory ACE, ze względu na większą liczbę przekonujących dowodów w postaci wyników badań klinicznych oraz dłuższe doświadczenie w ich stosowaniu, są lekami pierwszego wyboru w leczeniu pozawałowej niewydolności serca. W większości opublikowanych dotychczas badań klinicznych w leczeniu pozawałowej niewydolności serca nie wykazano przewagi antagonistów receptora angiotensyny II nad inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę. Aczkolwiek w badaniu *Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial* (VALIANT), w analizie *non-inferiority* potwierdzono, że walsartan nie był mniej skuteczny od kaptoprilu [41]. Aktualnie sartany pozostają alternatywnym wyjściem dla pacjentów nietolerujących inhibitor ACE.

W badaniu *Candesartan in Heart failure — Assessment of Reduction in Mortality* (CHARM-Added), będącym częścią badania CHARM, analizie poddano wpływ dołączenia kandesartanu do terapii inhibitorem enzymu konwertującego na częstość zgonów lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z niewydolnością serca. Wyniki tego badania potwierdziły znamienne rzadsze występowanie

punktów końcowych badania podczas stosowania kandesartanu [42]. Należy podkreślić również, że w przeciwieństwie do *Valsartan in Heart Failure Trial* (Val-HeFT) [43] w omawianym badaniu korzyść ze stosowania sartanu odnotowano też w grupie leczonej β -adrenolitykiem. Sartany obecnie traktuje się jako alternatywę dla ACE I u chorych z objawami klinicznymi dysfunkcji skurczowej lewej komory, nietolerujących leki z tej grupy.

Interesujące są również inne, potencjalnie poza-hipotensyjne, różnice w działaniu pomiędzy sartanami. Wspomniano już o wyjątkowym efekcie obniżania stężenia kwasu moczowego w wyniku stosowania losartanu. Wiele wskazuje na to, że antagoniści receptorów angiotensyny II mogą także różnić się pod względem wpływu na układ krzepnięcia, co istotnie różnicowałoby je pod względem dodatkowych korzyści u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Stwierdzono na przykład uzależnione od wielkości dawki działanie losartanu jako substancji antagonizującej aktywację płytek wywołowaną adenozynodifosforanem (ADP, *adenosine diphosphate*) lub trombiną [44]. Obserwacje polskich farmakologów wskazują, że w grupie antagonistów receptorów angiotensyny mogą istnieć pod tym względem istotne różnice. Postuluje się, że leki o budowie imidazolowej, na przykład losartan, antagonizują receptor dla tromboksanu TXA2 i prostaglandyny H2, podczas gdy inne są tego działania pozbawione. Buczko i wsp. porównali działanie losartanu, walsartanu i kaptoprilu pod względem zależnej od dawki aktywacji płytek krwi w modelu doświadczalnej zakrzepicy tętniczej u myszy. Wykazali kilkakrotnie większe działanie przeciwzakrzepowe losartanu niż walsartanu. Natomiast kaptopril nie cechowało działanie przeciwzakrzepowe w żadnej z zastosowanych dawek [44].

Badania przeprowadzone z udziałem sartanów dowodzą, iż są one skuteczne w prewencji migotania przedsionków, jak również w utrzymywaniu rytmu zatokowego w napadowej postaci choroby. W subanalizie badania LIFE wykazano, iż mimo podobnego obniżenia ciśnienia tętniczego migotanie przedsionków wystąpiło u 150 chorych leczonych losartanem w porównaniu z 221 leczonych atenololem; ponadto udar mózgu wystąpił istotnie częściej u osób z zarejestrowanym napadem migotania przedsionków [45]. W badaniu ukierunkowanym na ocenę wpływu antagonistów receptora AT1 angiotensyny II na skuteczność w utrzymaniu rytmu zatokowego stwierdzono, iż dołączenie irbesartanu do terapii amiodaronem spowodowało, że istotnie więcej osób pozostawało w rytmie zatokowym po skutecznej kardiowersji w porównaniu z leczonymi tylko amiodaronem [46].

Angiotensyna II odgrywa istotną rolę w patogenezie bólu głowy i migreny. Niektóre leki przeciwnadciśnieniowe, jak na przykład β -adrenolityki, znajdując zastosowanie w zapobieganiu i leczeniu bólów głowy. Precyzyjne zablokowanie receptora angiotensyny II przez leki z grupy sartanów, zapobiegając niekorzystnym skutkom jej działania, może ugruntować pozycję tych leków w profilaktyce bólów głowy, zważywszy na bardzo istotną cechę tych leków — profil bezpieczeństwa porównywalny do placebo. Systematyczna analiza 27 dotychczasowych badań klinicznych, obejmujących ponad 12 tysięcy pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego dowodzi, że ryzyko wystąpienia bólu głowy było o 31% mniejsze w grupie leczonej antagonistą receptora AT1 w porównaniu z placebo [47]. W badaniu poświęconym leczeniu migreny w grupie 60 osób z 2–6 atakami choroby miesięcznie, randomizowano chorych do terapii kandesartanem bądź przyjmowania placebo. Po 12 tygodniach obserwacji liczba dni, w których wystąpił ból głowy wyniosła 18,5 w grupie placebo oraz 13,7 u leczonych sartanem (RR 0,74; $p = 0,001$). Korzystne działanie antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II u pacjentów z przewlekłymi bólami głowy wymaga jednak potwierdzenia w dużych badaniach klinicznych [48].

Działania niepożądane i przeciwwskazania

Dotychczasowe badania dowodzą, że jakość życia chorych na nadciśnienie tętnicze jest niższa niż osób zdrowych. Wdrożenie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego powinno zatem przyczyniać się do jej długotrwałej poprawy, co pozwoliłoby na utrzymanie dobrej współpracy z pacjentem w czasie leczenia. Antagoniści receptora angiotensyny II należą do leków przeciwnadciśnieniowych bardzo dobrze tolerowanych. W badaniach własnych potwierdzono, iż preparaty z tej grupy są lekami bezpiecznymi i skutecznymi zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Powodują bowiem całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego, bez istotnych działań niepożądanych. Przyczyniają się również do polepszenia funkcjonowania w zakresie ważnych sfer życia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, co prowadzi do poprawy jakości ich życia [49].

Do najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych podczas stosowania sartanów należą zawroty i bóle głowy oraz uczucie osłabienia. U niektórych chorych mogą powodować nieznaczne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. W badaniach klinicznych u chorych z łagodnym i umiar-

kowanym nadciśnieniem tętniczym nie wykazywano istotnych różnic w zakresie objawów niepożądanych pomiędzy sartanami a placebo. Co więcej, w wielu badaniach opisywano mniejszą liczbę działań niepożądanych w grupie aktywnie leczonych w porównaniu z grupą placebo. Bóle głowy występowały istotnie rzadziej u chorych leczonych sartanem w porównaniu z przyjmującymi placebo.

W odróżnieniu od inhibitorów enzymu konwertującego sartany nie zwiększają stężenia bradykini-ny, które, jak się uważa, jest przyczyną działań niepożądanych inhibitorów konwertazy — w tym kaszlu (5–20% pacjentów) i obrzęku naczynioruchowego (0,1–0,2% pacjentów). Rzadsze występowanie kaszlu lub jego brak stanowi niewątpliwą zaletę sartanów. Należy jednak zachować ostrożność przy stosowaniu sartanów u osób po przebytych obrzęku naczynioruchowym, spowodowanym przez inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę I. W opisywanych przypadkach obrzęku naczynioruchowego u pacjentów leczonych sartanami 32% chorych w przeszłości doznało takiego obrzęku po ACE I [50]. Podobnie jak inhibitory enzymu konwertującego sartany mogą wywołać hiperkaliemię u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek oraz u osób przyjmujących równocześnie preparaty potasu lub diuretyki oszczędzające potas. Dlatego też terapia sartanami wymaga monitorowania czynności nerek i oznaczenia stężenia potasu w surowicy. Wśród objawów niepożądanych opisywano również pojawianie się nacieków limfoidalnych w skórze oraz przejściowe zaburzenia smaku po losartanie i eprosartanie.

Przeciwwskazaniem do stosowania antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II jest ciąża — ze względu na działanie teratogenne oraz obustronne zwężenie tętnic nerkowych i znacznego stopnia niewydolność nerek.

Podsumowanie

Ze względu na znaczenie nadciśnienia tętniczego jako czynnika ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz jego rozpowszechnienia potrzeba skutecznych działań terapeutycznych jest oczywista. Biorąc pod uwagę bardzo ważną rolę układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) w patogenezie nadciśnienia tętniczego i rozwoju jego powikłań, nie budzi zdziwienia fakt, że leki hamujące układ RAA odgrywają dominującą rolę we współczesnej farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego.

Należące do nich antagoniści receptora AT1 są najnowszą grupą leków przeciwnadciśnieniowych. Cechuje je potwierdzona skuteczność kliniczna

w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami przeciwnaciśnieniowymi, zarówno u chorych z łagodnym, umiarkowanym, jak i ciężkim naciśnieniem tętniczym. Wyniki dotychczasowych badań klinicznych wykazują, że efekt przeciwnaciśnieniowy sartanów jest porównywalny z działaniem innych klas leków, w tym β -adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny I, antagonistów wapnia i leków moczopędnych. Objawy niepożądane występujące w czasie leczenia są podobne do tych, jakie w próbach klinicznych stwierdzono przy zastosowaniu placebo. Leki z grupy antagonistów II są co najmniej tak samo skuteczne jak inhibitory ACE, ale charakteryzują się mniejszą ilością działań niepożądanych. Uważa się je za najlepiej tolerowane wśród wszystkich dostępnych preparatów przeciwnaciśnieniowych, a długotrwały czas działania, zapewniający całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego, przyczynia się do poprawy współpracy z chorymi.

Badania ostatnich lat dowodzą również, że sartany należą do leków o neutralnym profilu metabolicznym i z tego względu są szczególnie wskazane u chorych na naciśnienie tętnicze współistniejące z zaburzeniami lipidowymi lub cukrzycą, zwłaszcza powikłaną nefropatią. Antagoniści receptora AT1 znajdują również zastosowanie u pacjentów z przestaniem mięśnia sercowego, po udarze mózgu oraz w niewydolności serca.

Podsumowując, należy zwrócić uwagę na fakt, iż jednak zarówno w przypadku ACE I, jak i sartanów, nie osiąga się całkowitej blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron. Dlatego też wyniki badań ostatnich lat weryfikują hipotezę, że skojarzone stosowanie leków z obu grup może być skuteczniejsze niż monoterapia. Rola takiego połączenia zostanie definitywnie oceniona po zakończeniu dużego programu *Ongoing Telmisartan alone and in combination with Ramipril global endpoint trial (ONTARGET)*, którego głównym celem będzie zbadanie wpływu leczenia telmisartanem, ramiprilem oraz skojarzeniem leków na główny złożony punkt końcowy, obejmujący częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Piśmiennictwo

1. Tigerstedt R., Bergman P.G. The kidneys and the circulation. *Skand. Arch. Physiol.* 1898; 8: 223–271.
2. Pals D.T., Masucci F.D., Sipos F., Denning G.S. Jr. A specific competitive antagonist of the vascular action of angiotensin. II. *Circ Res.* 1971; 29 (6): 664–672.
3. Postępowanie w naciśnieniu tętniczym. Aktualne (1999) wytyczne WHO/ISH. *Med. Prakt.* 1999; 5: 15–68.
4. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21 (6): 1011–1053.
5. Zasady postępowania w naciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Naciśnienia Tętniczego 2003. *Naciśnienie Tętnicze* 2003; 7 (supl. A): A1–A21.
6. Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. *Med. Prakt. Kraków*, 2006.
7. Vanderheyden P.M., Fierens F.L., Vauquelin G. Angiotensin II type I receptor antagonists. Why do some of them produce insurmountable inhibition? *Biochem. Pharmacol.* 2000; 60 (11): 1557–1563.
8. Drelicharz Ł., Jakubowski A., Chłopicki S. Zarys farmakologii antagonistów receptora angiotensyny II. Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2006; 149–165.
9. Nakashima M., Uematsu T., Kosuge K., Kanamaru M. Pilot study of the uricosuric effect of DuP-753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 42 (3): 333–335.
10. Markham A., Goa K.L. Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs* 1997; 54 (2): 299–311.
11. Croom K.F., Curran M.P., Goa K.L., Perry C.M. Irbesartan: a review of its use in hypertension and in the management of diabetic nephropathy. *Drugs* 2004; 64 (9): 999–1028.
12. Vauquelin G., Fierens F., Van Liefde I. Long-lasting angiotensin type I receptor binding and protection by candesartan: comparison with other biphenyl-tetrazole sartans. *J. Hypertens.* 2006; 24 (supl. 1): S23–S30.
13. Battershill A.J., Scott L.J. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2006; 66 (1): 51–83.
14. Hedner T. The clinical profile of the angiotensin II receptor blocker eprosartan. *J. Hypertens. supl.* 2002; 20 (5): S33–S38.
15. Mire D.E., Silfani T.N., Pugsley M.K. A review of the structural and functional features of olmesartan medoxomil, an angiotensin receptor blocker. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005; 46 (5): 585–593.
16. Berk B.C., Corson M.A. Angiotensin II signal transduction in vascular smooth muscle: role of tyrosine kinases. *Circ. Res.* 1997; 80 (5): 607–616.
17. Neri Serneri G.G., Boddi M., Poggessi L. i wsp. Activation of cardiac renin-angiotensin system in unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38 (1): 49–55.
18. Batenburg W.W., Tom B., Schuijt M.P., Danser A.H. Angiotensin II type 2 receptor-mediated vasodilation. Focus on bradykinin, NO and endothelium-derived hyperpolarizing factor(s). *Vascul. Pharmacol.* 2005; 42 (3): 109–118.
19. Goette A., Arndt M., Rocken C. i wsp. Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2000; 101 (23): 2678–2681.
20. Soares de Moura R., Resende A.C., Emiliano A.F. i wsp. The role of bradykinin, AT2 and angiotensin 1–7 receptors in the EDRF-dependent vasodilator effect of angiotensin II on the isolated mesenteric vascular bed of the rat. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 141 (5): 860–866.
21. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. LIFE Study Group. 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.

22. Galzerano D., Tammaro P., Cerciello A. i wsp. Freehand three-dimensional echocardiographic evaluation of the effect of telmisartan compared with hydrochlorothiazide on left ventricular mass in hypertensive patients with mild-to-moderate hypertension: a multicentre study. *J. Hum. Hypertens* 2004; 18: 53–59.
23. Benson S.C., Pershadsingh H.A., Ho C.I. i wsp. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993–1002.
24. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. i wsp. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–869.
25. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–860.
26. Parving H.H., Andersen S., Jacobsen P. i wsp. Angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy: renal and cardiovascular end points. *Semin. Nephrol.* 2004; 24: 147–151.
27. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. i wsp. Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 952–1961.
28. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
29. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
30. Lithell H., Hansson L., Skoog I. i wsp. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind trial. *J. Hypertens.* 2003; 21: 875–886.
31. Lees K.R., Bath P.M., Naylor A.R. Secondary prevention of transient ischaemic attack and stroke. *West. J. Med.* 2000; 173 (4): 254–258.
32. Hankey G.J., Warlow C.P. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354: 1457–1463.
33. Devereux R.B., Palmieri V., Liu J.E., i wsp. Progressive hypertrophy regression with sustained pressure reduction in hypertension: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction study. *J. Hypertens.* 2002; 20 (7): 1445–1450.
34. Olsen M.H., Wachtell K., Neland K. i wsp. Losartan but not atenolol reduce carotid artery hypertrophy in essential hypertension. A LIFE substudy. *Blood Press.* 2005; 14 (3): 177–183.
35. Asmar R., Gosse P., Topouchian J. i wsp. Effects of telmisartan on arterial stiffness in Type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2002; 3 (3): 176–180.
36. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. i wsp. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 870–878.
37. Viberti G., Wheeldom N.M., for the MARVAL study investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–678.
38. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. i wsp.: RENAAL Study Investigators.: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–869.
39. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–860.
40. Schupp M., Clemenz M., Gineste R. i wsp. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator-activated receptor $\{\gamma\}$ modulators with angiotensin receptor blocking activity. *Diabetes* 2005; 54 (12): 3442–3452.
41. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. i wsp. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1893–1906.
42. McMurray J.J., Young J.B., Dunlap M.E. i wsp. CHARM Investigators. Relationship of dose of background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Am. Heart J.* 2006; 151 (5): 985–991.
43. McMurray J.J. Val-HeFT: do angiotensin-receptor blockers benefit heart failure patients already receiving ACE inhibitor therapy? *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2005; 2 (3): 128–129.
44. Buczek W., Matys T., Pawlak R. i wsp. Studies on the antithrombotic action of AT1 receptor antagonists. *Med. Sci. Monit.* 2001; 7 (4): 600–605.
45. Wachtell K., Lehto M., Gerds E. i wsp. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45 (5): 712–719.
46. Madrid A.H., Marin I.M., Cervantes C.E. i wsp. Prevention of recurrences in patients with lone atrial fibrillation. The dose-dependent effect of angiotensin II receptor blockers. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004; 5 (3): 114–120.
47. Etminan M., Levine M.A., Tomlinson G., Rochon P.A. Efficacy of angiotensin II receptor antagonists in preventing headache: a systematic overview and meta-analysis. *Am. J. Med.* 2002; 112 (8): 642–646.
48. Tronvik E., Stovner L.J., Helde G. i wsp. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289 (1): 65–69.
49. Kłoczek M., Kawecka-Jaszcz K. Walsartan — skuteczność przeciwnadciśnieniowa, tolerancja i wpływ na jakość życia. *Nadciśnienie Tętnicze* 2005; 9: 415–424.
50. Warner K.K., Visconti J.A., Tschampel M.M. Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *Ann. Pharmacother.* 2000; 34 (4): 526–528.