

# Hipertansiyon Tedavisinde Yeni Bir Adım: Angiotensin II Antagonistleri

A NEW APPROACH TO THE TREATMENT OF  
HYPERTENSION: ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS

Berrin UMMAN\*, Nevres KOYLAN\*\*

\* Uz.Dr.İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,

\*\* Doç.Dr.İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, İSTANBUL

## ÖZET

Renin angiotensin sistemi kardiovasküler homeostazisin sağlanması ve hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir düzenleyicidir. Hipertansiyon ve konjestif kalb yetersizliği tedavisinde angiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ile başarılı sonuçlar alınması, renin angiotensin sistemini bloke edebilecek diğer farmakolojik yaklaşımlara karşı giderek artan bir ilgi yaratmıştır. Son zamanlarda angiotensin II reseptör antagonistleri gerek deneyel gerekse klinik çalışmalarında kullanılmaya başlanmıştır. Alınan sonuçlar angiotensin konverting enzim inhibitörleri ile angiotensin II antagonistlerinin antihipertansif etkilerinin mukayese edilebilir düzeyde olduğunu göstermektedir. Bunun yanında, ACE inhibitörlerinin bradykinin üzerinden olduğu düşünülen yan etkilerinin angiotensin II antagonistlerinde olmaması bir avantaj olarak değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Angiotensin I reseptörleri,  
; Angiotensin II antagonistleri

TKKh Kardiyoloji 1996, 9:118-122

## SUMMARY

The renin angiotensin system is a key regulator of cardiovascular homeostasis and has an important role in the disease pathophysiology. The successful use of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in the treatment of hypertension and congestive heart failure has led to a great deal of interest in new pharmacological approaches to block the renin-angiotensin system. In recent years, specific antagonists of angiotensin II receptors have been made available for experimental and clinical investigation. Studies have shown that the antihypertensive efficacy of angiotensin antagonists is comparable to that of ACE inhibitors. In addition, it is the advantage of angiotensin II antagonists that are almost free of the ACE inhibition and bradykinin related side effects.

Key Words: Angiotensin II receptors,  
Angiotensin II antagonists,  
Treatment of hypertension

TKlin J Cardiol 1996, 9:118-122

**f**irservin angiotensin sistemi kardiovasküler homeostazisin sağlanması ve hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir regülatördür. Özellikle hipertansiyon ve konjestif kalb yetersizliği tedavisinde angiotensin konverting酶 (ACE) inhibitörleri ile başarılı sonuçlar alınması, renin angiotensin sisteminin bloke edilmesi konusuna giderek artan bir ilgi yaratmıştır (1,2). Renin angiotensin kaskadı angiotensinojenin renin tarafından parçalanarak angiotensin I ortaya çıkması ile başlar. İnaktif bir decapeptid olan angiotensin I'in akciğer kaynaklı bir

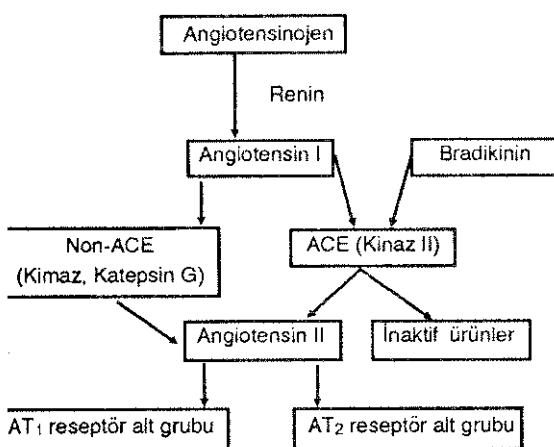
Geliş Tarihi: 4.1.1996

Yazışma Adresi: Dr.Berrin UMMAN  
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji ABD, 34390, Çapa, İSTANBUL

enzim olan ACE yardımıyla vazokonstrktör hormon angiotensin H'ye dönüşmesi ile sonlanır (Şekil 1).

Renin angiotensin sisteminin inhibe edilmesinde ACE inhibitörleri dışında iki alternatif sözkonusu olabilir: Bunlardan biri renini inhibe etmek diğeri de angiotensin II reseptörlerini bloke etmektir (1). ACE'den daha spesifik bir enzim olan reninin inhibe edilmesi teorik olarak ilgi çekmekle birlikte klinik kullanıma uygun bir inhibitor ajan halen mevcut değildir.

Son yıllarda bazı angiotensin II reseptör antagonistleri geliştirilmiş ve bunlar giderek artan sayıda deneyel ve klinik çalışmalarla konu edilmişlerdir (1). Gerek ACE inhibitörleri, gerekse angiotensin II antagonistleri renin angiotensin sistemini suprese etmeyi amaçlamakla beraber iki tedavi yaklaşımı arasında önemli farklar mevcuttur (2). ACE nonspesifik bir enzimdir ve >



Şekil 1. Renin angiotensin sistemi.

İngotensin dışında bradikinin gibi peptidlerin yıkılmasında da rol alır (Şekil 1). Bazı yan etkiler ve belki de erapöтик etkinliğin bir kısmı bu angiotensin dışındaki mekanizmalara bağlı olabilir (3,4). Angiotensin II antagonists ACE inhibitörlerine göre çok daha spesifik olduğundan istenmeyen etkilerin ve bunun yanında terapotik etkinliğin de daha az olması beklenebilir.

## ANGİOTENSİN II RESEPTÖRLERİ VE ANTAGONİSTLERİ

Angiotensin II sistemini reseptör seviyesinde inhibe etmeyi hedefleyen çalışmalar sonucunda, 1971 yılında ilk angiotensin II reseptör antagonistı olan saralatin bulunmuştur (5). Saralasin'in prototipini oluşturduğu Peptid yapıda antagonistlerin kısa etki süreleri ve kısmi agonist özelliklerinin olması onların araştırma ve tedavi amaçlı kullanımlarını sınırlamıştır (6). 1981 yılında ikinci nonpeptid angiotensin II antagonistı olan Losartan'ın bulunması bu alanda büyük bir aşamanın başlangıcını alısturmaktadır (7).

Bir imidazol türevi olan Losartan'ın, radyoligand çalışmalarında AT1 reseptörlerini selektif olarak bloke ettiği ve hayvan deneylerinde de angiotensin II'ye bağlı vazokonstrüksiyon ve hipertansiyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (8).

Losartan'dan sonra daha birçok reseptör antagonist tanımlanmış ve selektif reseptör antagonistlerinin keşfinden sonra angiotensin N'nin biolojisi daha iyi aydınlatılmıştır (9). Angiotensin H'nin değişik reseptör bölgelerinde değişik etkiler gösterdiği fark edilmiş ardından reseptör subtipleri bulunmuştur (10). Angiotensin II reseptörleri angiotensin II'ye eşit affinité ile, diğer ligandları değişik affinitelerle bağlayan bir aile oluşturmaktadır. En az iki farmakolojik ve biokimyasal özelliği olan reseptör alt grubu tanımlanmıştır: AT1 ve AT2 reseptörleri (10).

AT1 reseptörlerinin yetişkinlerde vasküler dokuda, böbrekler, adrenaller ve karaciğerde, AT2 reseptörlerinin ise yetişkinlerde beyin, adrenal, over ve uterusda az miktarda, fetal dokularda ise çok miktarda bulunduğu bilinmektedir (11,12). Bu iki reseptör subtipinin başlattığı sinyal dizisi de farklıdır. AT1'in uyarılması fosfolipaz C'nin uyarılması veya adenilat sikiazın inhibe olmasına yol açar. Daha sonra da hücre içi kalsiyum artar ve protein kinaz C aktive olur. AT2 reseptörlerinin uyarılması ile meydana gelen sinyal dizisi ise tam olarak bilinmemektedir (13).

Angiotensin H'nin yetişkin dokularda bilinen etkilerinin hemen hepsi AT1 reseptörleri ile olmaktadır. Bunlar vazokonstrüksiyon, kardiyak kontraktilite, aldosteron salınımı, glomerüler filtrasyon, renal kan akımı, renal tubuler sodyum reabsorbsiyonu, kardiyak ve vasküler hipertrofi olarak sıralanabilir (14). AT2 reseptörlerinin fonksiyonları da tam olarak bilinmemektedir. Bu reseptörler muhtemelen büyümeye ve gelişmede rol oynamaktadır. AT2 reseptörlerinin fetal ve gelişen dokularda fazla, erişkin dokularında az olması, cilt yaralarında ve vasküler hasarı izleyen neointimal lezyonlarda yeniden belirmesi bu reseptörlerin doku büyümeye ve gelişmede rol oynayabileceğini telkin etmektedir (12,15).

Angiotensin H'nin etkilerinin birçoğunu AT1 reseptörleri üzerinden olması dolayısıyla AT1 reseptör antagonistleri renin angiotensin sisteminin efektif blokajını sağlayacaktır. Bu durumda dolaşımda angiotensin II düzeyinin artması beklenir (14). AT1 reseptörlerinin AT2 reseptörleri etkilenmeden bloke olmasının sonuçları ise, kesin olarak bilinmemektedir.

AT1 antagonisti olan Losartan'ın invivo olarak neointimal formasyonu yavaşlatlığı bilinmektedir (13). Bunu angiotensin düzeyinin artmasına rağmen yapmasının, AT2 reseptörlerinin antiproliferatif etkileri ile açıklanabileceği bildirilmiştir. Bir AT2 agonisti olan CGP42112'nin neointima gelişimini azalttığı gösterilmiştir (16,17). İki reseptör ile ilgili mevcut bilgilerin en uygun açıklaması şöyle yapılabilir: İki reseptör büyümeye ve proliferasyon konusunda birbirini dengeleyen sinyaller yaratmaktadır. AT1'in blokajı, AT2'nin ise uyarılması neointima gelişimini ve proliferasyonunu önlemektedir (13).

## ANGİOTENSİN II ANTAGONİSTLERİ İLE ACE İNHİBİTÖRLERİ ARASINDAKİ TEORİK FARKLAR

Gerek angiotensin II antagonistleri gerekse ACE inhibitörleri renin angiotensin sistemini suprese etmeyi amaçlamakla birlikte iki tedavi yaklaşımı arasında önemli farklar vardır: ACE'in angiotensin dışındaki peptidler üzerine etkilerinin olması önemli bir etki farkı yaratır. ACE, bradikinin, nörotensin, metenkefalin ve "substance P"yi de metabolize etmektedir (18). ACE inhibitörleri bu biyolojik olarak aktif peptidlerin birikimine yol açabilir. Spesifik ACE inhibitörlerinin bu peptidler ü-

zerine etkileri bunların değişik dokulardaki rölatif miktarına ve inhibitörlerin dokulardaki dağılımına bağlı olacaktır. ACE inhibisyonundan sonra kan damarlarında bradikinin birikimine ait bulgular saptanmıştır (19). ACE inhibitörlerinin en önemli yan etkilerinden olan nonproduktif inatçı öksürüğün bu peptidler tarafından tetiklenen öksürük refleksine bağlı olduğu düşünülmektedir (20).

Son zamanlarda bradikininin, nitrik oksid ve prostaglandin E2/I2'nin endotelden salınımı üzerine güçlü stımlulan etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu mekanizma ile ACE inhibitörlerinin iskemi ve reperfüzyon esnasında kalbin korunması, neointimal lezyonların baskılanması ve vazorelaksasyon üzerine etkileri olabileceği bildirilmiştir (22,23).

Damar duvarı ve diğer dokularda renin angiotensin enzimatik yolu dışında da angiotensin II sentezlenebileceği invitro olarak gösterilmiştir (24). Angiotensinojenden angiotensin I ve/veya angiotensin II sentezlenmesini sağlayan bazı non-renin enzimler bulunmuştur (lökosit chatepsin G, doku plazmnojen aktivatörü) (25,26). Bunun yanında invitro olarak angiotensin I den angiotensin II oluşturabilen enzimler de belirlenmiştir (shatapsind, chymase) (27,28). Bu enzimatik yolların invivo olarak her zaman aktif olup olmadığı veya sadece renin-ACE yolu bloke edildiğinde mi aktif hale geldiği henüz kesini olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar tarafından kronik ACE inhibisyonunda başlangıçta suprese olan plasma angiotensin II düzeylerinin zamanla tekrar artabildiği gösterilmiştir (13). Bu durum ya ACE inhibisyonunun tam olmaması ya da angiotensin II 'nin bazı alterne yollardan sentezlenebilmesi ile açıklanmaktadır. Urata ve arkadaşları tarafından kronik ACE inhibisyonu durumunda kalbe non-ACE enzimlerden chymase'in sonucu da angiotensin II sentezinin arttığı gösterilmiştir (28). Teorik olarak angiotensin II antagonistlerin ACE inhibitörlerine kıyasla angiotensin II'nin etkilerini sentez yolu ve yerine bağlı olmaksızın daha eksiksiz olarak bloke ettiği düşünülebilir.

Renin angiotensin sistemi üzerine etkileri bakımından incelendiğinde ACE inhibitörlerinin kronik kullanımında plazma renin ve angiotensin I düzeylerinin artığı, angiotensin II antagonistleri ile ise angiotensin II düzeylerinin de yükseldiği görülmektedir (2). Plazma renin aktivitesi ya da angiotensin II düzeylerinde bahsedilen bu reaktif artışları klinik olarak bir anlam taşıyip taşımadığı zaman içerisinde anlaşılmaktadır.

## **Angiotensin II Antagonistleri ve ACE Inhibitörlerinin Renal Etkileri**

Böbreklerde angiotensin M'ln renal kan akımını, glomerüler filtrasyon hızını, glomerüler selektif permeabiliteyi, tubuluslardan sodyum reabsorbsyonunu ve renlrin inhibisyonunu regule ettiği bilinmektedir (29). Angiotensin II antagonistlerin renal hemodinamik etkileri bazı çalışmalarla incelenmiştir. Spontan olarak hipertansif köpeklerde losartanın efektif plazma akımını ve glomerüler filtrasyon hızını artırdığı, renal vasküler rezistansı azalttığı gösterilmiştir (30). Angiotensin II antagonistleri ile ACE inhibitörlerinin renal etkileri birbirine oldukça benzemektedir. Bu nedenle ACE inhibitörlerinin renal hemodinami üzerindeki etkilerinin predominant mediatörünün de angiotensin II olduğu düşünülmektedir (2).

UMMAN ve Ark. AVİSİNDE YENİ BİR ADIM: ANGIOTENSİN II ANTAGONİSTLERİ

tansif köpeklerde losartanın efektif plazma akımını ve glomerüler filtrasyon hızını artırdığı, renal vasküler rezistansı azalttığı gösterilmiştir (30). Angiotensin II antagonistleri ile ACE inhibitörlerinin renal etkileri birbirine oldukça benzemektedir. Bu nedenle ACE inhibitörlerinin renal hemodinami üzerindeki etkilerinin predominant mediatörünün de angiotensin II olduğu düşünülmektedir (2).

Angiotensin II direkt ve potent bir antinatriüretik etkiye sahiptir. Gerek ACE, gerekse angiotensin II antagonistlerinin benzer natriüretik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (31). Angiotensin II infüzyonu ile sodyum ekskresyonunun azalması gibi ürik asid ekskresyonu tada düşer. Bazı çalışmalarda ACE inhibitörleri ile üriner i ürik asidin hafif derecede arttığı gösterilmiştir (2). Nakashima ve arkadaşları losartanın üriner ürik asid ekskresyonunu anlamlı derecede artttığını ortaya koymuşlardır (32). ACE inhibitörlerinin ürik asid ekskresyonunu %20-30 artırmasına karşılık losartan %300 artırmaktadır (33). Son çalışmalara göre losartanın üriksürik etkilerinin renin angiotensin sisteminin aktivite derecesi ile değil kimyasal yapısının özelliği ile ilgili olduğu düşünülmektedir (2). Losartan tedavisi ile böbreklerde ürik asidin hipersatürasyon konsantrasyonlarına ulaşılıp ulaşılamayacağı ve akut ürik asid nefropatisi riskinin toup olup olmadığı konusu araştırılmaya muhtaçtır.

ACE inhibitörlerinin böbrek hastalığı veya diabetik nefropatisi olan hastalarda filtrasyon fraksiyonunu ve proteinüriyi azalttığı daha önce gösterilmiştir. Yakın zamanlarda orta derecede böbrek yetersizliği ve proteinürisi olan hipertansif hastalarda losartanın kan basıncını düşürdüğü ve protein itrahını azalttığı gösterilmiştir (34,34).

## **Angiotensin II Antagonistleri ve ACE Inhibitörlerinin Etkinliği**

ACE inhibitörleri renin angiotensin sistemi dışında kallikrein kinin sistemini de etkileyebilecekinden angiotensin II antagonistlerine göre daha yüksek etkinliklerinin olması teorik olarak beklenebilir. Bu nedenle angiotensin II antagonistlerinden losartanın antihipertansif etkinliği klinik çalışmalarda ACE inhibitörlerinden % enalapril ile karşılaştırmıştır. Dlastolik kan basıncı 95 mmHg'dan fazla olan hospitalize hastalarda yapılan bir çalışmada günde 50, '100 ve 150 mg losartan, günde 10 mg enalapril ve placebo ile karşılaştırılmış, 50 mg losartanın daha yüksek dozlar kadar etkili olduğu ve enalapril ile benzer antihipertansif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (36). Diyastolik kan basıncı 100 mmHg ve üzerinde olan hastalarda yapılan çok merkezli ve büyük bir çalışmada 8 hafta süreyle losartan 10, 25, 50, 100 ve 150 mg dozlarda verilmiş, 20 mg enalapril ve placebo ile kıyaslanmıştır. Günde 10 ve 25 mg losartan placebodan farklı etki göstermemiş, 50 mg ve üstündeki dozlarda ise kan basıncını anlamlı derecede düşürmüştür. 50 mg üzerindeki dozların etkinliği arasında ve S

mların 20 mg enalapril ile karşılaşırılmasında (ark ilamlı bulunmamıştır (37).

ACE inhibitörlerinin konjestif kalb yetersizliği tedinde çok etkili oldukları, semptomları gidermek yanında sürüyyi uzattıkları bilinmektedir (38). Angiotensin antagonistlerinin de hayvan modellerinde ve yakın imanlıarda da kalb yetersizliği olan hastalarda hemodiyalitik parametreler üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (39).

Sonuç olarak, angiotensin II antagonistlerinin hormonal ve hemodinamik etkilerinin ACE inhibitörleri ile önemli ölçüde benzerlikleri mevcuttur (2). Yakın zamanlarda her iki grup ilaçın antihipertansif etkilerinin birbirine yakın olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir (6,37). Angiotensin II antagonistlerinin böbrek hastadan ve kalb yetersizliğinde olumlu etkileri az sayıda ilişmada bildirilmekle beraber vaka sayısı fazla yeni ilişmalara ihtiyaç vardır (35,39). Angiotensin II antagonistlerinden losartan ile görülen ürikozürik etkinin 'ubun genel özelliği olmadığı ve ilaçın kimyasal yapısına bağlı olduğu düşünülmektedir (2). Ürikozürik etkinin bir avantaj mı yoksa potansiyel bir zararlı etki mi olduğu zaman içerisinde aydınlanacaktır. ACE inhibitörlerinin istenmeyen etkilerinden olan kuru öksürüğün loartan ile görülmemesi bir avantaj olarak sayılabilir (1,20). Angiotensin antagonistlerinin AT<sub>2</sub> reseptörleri ile skizi konunun az bilinen fakat çok ilgi toplayan bir önünü oluşturmaktadır. AT<sub>2</sub> reseptörlerinin stimülle dilmesi ya da AT<sub>1</sub> reseptörlerinin bloke edilmesi ile enzer antiproliferatif cevap alınması, anjioplasti sonrası restenoz olayı gibi yeni alanlarda angiotensin antagonistlerinin yeri konusunda yeni araştırma ve çalışmaları gereklidir.

## KAYNAKLAR

- Wexler RR, Carini DJ, Duncia JV, Johnson AL, Wells GJ, Chiu AT, et al. Rationale for the chemical development of angiotensin II reseptör antagonists. Am J Hypertens 1992; 5(Suppl):209-20.
- Burnier M, Waaber B, Brunner H. The advantages of angiotensin antagonism. J Hypertens 1994; 12(Suppl):7-15.
- Zusman RM. Effects of converting enzyme inhibitors on the renin angiotensin aldosteron, bradykinin and arachidonic acid prostaglandin systems: Correlation of chemical structure and biological activity. Am J Kidney Dis 1987; 10(Suppl 1):13-23.
- Ferner RE. Adverse effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. Adv Drug React Bui 1994; 141:528-31.
- Pals DT, Mascuci FD, Denning GS, Sipos F, Fessler DC. Role of the pressor action of angiotensin II in experimental hypertension. Circ Res 1971; 29:673-81.
- Peach MJ, Chiu AT. Stimulation and inhibition of aldosterone biosynthesis invitro by angiotensin II and analogs. Circ Res 1974; 1(Suppl 1):34-5.
- Duncia JV, Carini DJ, Chiu AT, Johnson AL, Price WA, Wong PC, et al. The discovery of DuP753, a potent, orally active nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. Med Res Rev 1992; 12:149-91.
- Timmermans PBMWM, Carini DJ, Chiu AT, Duncia JV, Price WA, Wells GJ, Wong PC. Angiotensin II reseptör antagonists: from discovery to antihypertensive drugs. Hypertens 1991; 18(Suppl III):III-136-42.
- Timmermans PBMWM, Wong C, Chiu AT, Herblin FW, Bentfield P, Carini DJ, et al. Angiotensin II receptors and angiotensin receptor antagonists. Pharmacol Rev 1993; 45:205-51.
- Chiu AT, Herblin WF, Ardecky RJ, McCall DE, Carini DJ, Duncia JV, et al. Identification of angiotensin II receptor subtypes. Biochem Biophys Res Commun 1989; 165:196-203.
- Viswanath M, Tsutsumi K, Carrera FMA, Saavedra JM. Changes in expression of angiotensin receptor subtypes in the rat aorta during development. Biochem Biophys Res Commun 1991; 179:1361-67.
- Grady EF, Sechi LA, Griffin CA, Schambelan M, Kalinyak JE. Expression of AT<sub>2</sub> receptors in developing rat fetus. J Clin Invest 1991; 80:921-3.
- Dzau VJ, Mukoyama M, Pratt RE. Molecular biology of angiotensin receptors: target for drug research? Hypertens 1994; 12(Suppl 2)1-5.
- Dzau VJ, Pratt RE. Structure, function and pharmacology of angiotensin II receptors 1994; 1:8-12.
- Pratt RE, Wang D, Hein L, Dzau VJ. The AT<sub>2</sub> isoform of the angiotensin receptors mediates myointimal hyperplasia following vascular injury. Hypertension 1992; 20:737-45.
- Janiak P. Role of angiotensin subtype 2 receptors in neointima formation after vascular injury. Hypertension 1992; 20:737-45.
- Buisson B, Bottari SP, de Gasparo M, Gallo-Payet N, Payet MD. The angiotensin AT<sub>2</sub> receptors modulates T-type calcium current in nondifferentiated NG108-15 cells. FEBS Lett 1992; 309:161-4.
- Erdos EF, Johnson A, Boyden NT. Hydrolysis of enkefalin by cultured endothelial cells and purified dipeptidyl peptidase. Biochem Pharmacol 1978; 27:843-78.
- Vanhoutte PM, Boulanger CM, Illiano SC, Nagao T, Vidal M, Momboli JV. Endothelium dependent effects of converting enzyme inhibitors. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 22(Suppl 5):10-6.
- Morice AH, Lowry R, Brown MS, Higenbottam T. Angiotensin converting enzyme and the cough reflex (letter). Lancet 1987; 1116-18.
- De Nucci G, Gryglewski RJ, Warner TD, Vane JR. Receptor mediated release of endothelium derived relaxing factor and prostacyclin from bovine aortic endothelial cells is coupled. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85:2334-38.
- Linz W, Wiemer G, Scholkens BA. ACE inhibition induces NO formation in cultured bovine endothelial cells and protects isolated ischemic rat hearts. J Mol Cell Cardiol 1992; 24:909-19.

23. Farhy RD, Carretero OA, Ho KL, Scicli AG. Role of kinins and nitric oxide in the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on neointimal proliferation. *Circ Res* 1993; 72:1202-10.
24. Dzau VJ. Multiple pathways of angiotensin production in the blood vessel wall: evidence, possibilities and hypotheses. *J Hypertens* 1989; 7:933-6.
25. Wintroub R, Klickstein LB, Dzau VJ, Watt KWK. Granulocytes angiotensin system: Identification of angiotensin as substrate of leukocyte cathepsin G. *Biochemistry* 1984; 23:227-32.
26. Tang SS, Loseal J, Dzau VJ. Tissue plasminogen activator activates renin angiotensin in vitro. *J Vase Med Biol* 1989; 1:67-74.
27. Klickstein LB, Kaempfer CE, Wintroub BU. The granulocyte angiotensin system: angiotensin I converting activity of cathepsin D. *J Biol Chem* 1982; 357:150-1506.
28. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus M, Husain A. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990; 265:22348-22357.
29. Ichikawa I, Haris RC. Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* 1991; 40:583-6.
30. Bovoe KC, Wong PC, Timmermans PBMWM, Thoolen MJMC. Effects of nonpeptide angiotensin II receptors antagonist DuP753 on blood pressure and renal functions in spontaneously hypertensive dogs. *Am J Hypertens* 1991; 4(Suppl):327-33.
31. Xie MH, Liu FY, Wong PC, Timmermans PBMWM, Cogan MG. Proximal nephron and renal effects of DuP753, a non-peptide angiotensin II receptor antagonist. *Kidney Int* 1990; 38:473-9.
32. Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Kanamura M. Pilot study of the uricosuric effect of DuP753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42:333-5.
33. Burnier M, Rutschmann B, Nussberger J, Shahinfar S, Versaggi J, Waeber B. Salt dependent renal effects of an angiotensin II antagonist in healthy subjects. *Hypertension* 1993; 22:339-47.
34. Lafayette RA, Mayer G, Park SK, Meyer TW. Angiotensin receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1992; 90:766-71.
35. Gansevoort RT, de Zeeuw D, Shahinfar S, Redfield A, de Jong PE. Effects of the angiotensin II antagonists losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens* 1994; 12(Suppl 2):37-42.
36. Weber MA. Clinical experience with angiotensin II receptor antagonist losartan: a preliminary report. *Am J Hypertens* 1992; 5(Suppl):247-51.
37. Nelson E, Arcuri K, Ikeda L, Snavely D, Sweet C. Efficacy and safety of losartan in patients with essential hypertension (abstract). *Am J Hypertens* 1992; 5:19.
38. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 23:1429-35.
39. Dickstein K, Gottlieb S, Fleck E, Kostis J, Levine B, DeKock M, LeJemtel T. Hemodynamic and neurohumoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with heart failure. *J Hypertens* 1994; 12(Suppl 2):31-5.