

**Ο αποκλεισμός του συστήματος
ρενίνης-αγγειοτασίνης και η προστασία
των οργάνων-στόχων της υπέρτασης
Από τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου
της αγγειοτασίνης στους ανταγωνιστές
των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης**

**Α.Δ. Ευστρατόπουλος,¹
Σ.Μ. Βογιάκη²**

¹Υπερτασιολογικό Κέντρο, Γ' Παθολογική
Κλινική, ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»

²Αντιυπερτασικό Ιατρείο, Γενικό
Νοσοκομείο Ελευσίνας «Θριάσιο»

Blockade of the renin-angiotensin
system and protection from
hypertensive target organ damage:
From angiotensin converting
enzyme inhibitors to angiotensin
AT1 receptors blockers

Abstract at the end of the article

Πολλές πειραματικές μελέτες, αλλά και ένας αυξανόμενος αριθμός κλινικών μελετών στον άνθρωπο, έχουν αποδείξει πλέον τον κεντρικό ρόλο του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS) στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νόσων. Σημαντικού ενδιαφέροντος είναι και οι καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις των αναστολέων του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτασίνης (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEIs), ενώ ο διαφορετικός μηχανισμός δράσης των ανταγωνιστών των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης-II (Angiotensin Receptor Blocking, ARBs) μπορεί –θεωρητικά– να προσφέρει πλεονεκτήματα, αλλά η κλινική ωφέλεια δεν έχει ακόμη οριστικοποιηθεί. Παρότι οι ACEIs και οι ARBs ανταγωνίζονται τις βιολογικές δράσεις της αγγειοτασίνης-II, δεν μπορεί να αξιολογηθούν ως ταυτόσημα αναλλοδακτικά φάρμακα. Ο μηχανισμός δράσης τους διαφέρει από αρκετές πλευρές και αυτές οι διαφορές μπορεί να ευθύνονται για τις θεωρητικές διαφοροποιήσεις στις θεραπευτικές ιδιότητες. Στο ερώτημα εάν είναι δυνατός και κλινικά χρήσιμος ο θεραπευτικός συνδυασμός των ACEIs και των ARBs, δεν υπάρχουν ακόμα αρκετά και πειστικά δεδομένα για να δοθεί θετική ή αρνητική απάντηση. Η λογική ενός τέτοιου συνδυασμού στηρίζεται στη θεωρητική άποψη του πλήρους αποκλεισμού του RAAS, εφόσον οι ACEIs και οι ARBs δρουν σε διαφορετικές θέσεις, αλλά και από το γεγονός ότι ένα επιπλέον ευεργετικό αποτέλεσμα θα μπορούσε να προκύψει από την άθροιση της βραδυκινίνης. Τα μέχρι σήμερα πειραματικά αλλά και κλινικά δεδομένα για τις θεραπευτικές ιδιότητες του συνδυασμού ACEIs και ARBs είναι κάπως αμφιλεγόμενα. Πιο πειστικές πληροφορίες αναμένεται να δώσουν μεγάλες, προοπτικές-τυχαίοποιημένες μελέτες (όπως η ONTARGET), τα δεδομένα των οποίων αναμένονται την προσεχή πενταετία.

Λέξεις ευρετηρίου

Ανταγωνιστές μετατρεπτικού ενζύμου
αγγειοτασίνης
Αποκλειστές AT1-υποδοχέων
αγγειοτασίνης II
Αρτηριακή υπέρταση
Όργανα-στόχοι
Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εκτεταμένες πειραματικές μελέτες, αλλά κι ένας αυξανόμενος αριθμός κλινικών μελετών στον άνθρωπο, έχουν αποδείξει πλέον τον κεντρικό ρόλο του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS) στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νόσων.¹

Οι ευεργετικές καρδιαγγειακές επιδράσεις από την αναστολή του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτασίνης

(Angiotensin Converting Enzyme Inhibition, ACEI), αλλά και από τον ανταγωνισμό των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης-II (Angiotensin Receptor Blocking, ARB) με τη χρήση των ACEIs και των ARBs, έχουν επιβεβαιωθεί πειραματικά, αλλά και κλινικά στον άνθρωπο.² Κατ' αντίθεση προς την αρχική υπόθεση, οι ευεργετικές αυτές επιδράσεις δεν φαίνεται να προέρχονται μόνο από την αντιυπερτασική δράση των ACEIs και ARBs, αλλά και από τη φαρμακολογική τροποποίηση της ενδοθηλιακής κυτταρικής λειτουργίας και τις συνοδές μεταβολές των αγγείων.

*Υποβλήθηκε 21.12.2001
Εγκρίθηκε 9.7.2002*

Παρότι τόσο οι ACEIs όσο και οι ARBs ανταγωνίζονται τις βιολογικές δράσεις της αγγειοτασίνης-II (AII), δεν φαίνεται ότι μπορεί να αξιολογηθούν ως εναλλακτικά φάρμακα της ίδιας κλάσης.³ Οι βιολογικές επιδράσεις των ACEIs και των ARBs είναι πιθανό ότι δεν περιορίζονται μόνο στην AII και τους υποδοχείς της.

2. ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ-ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

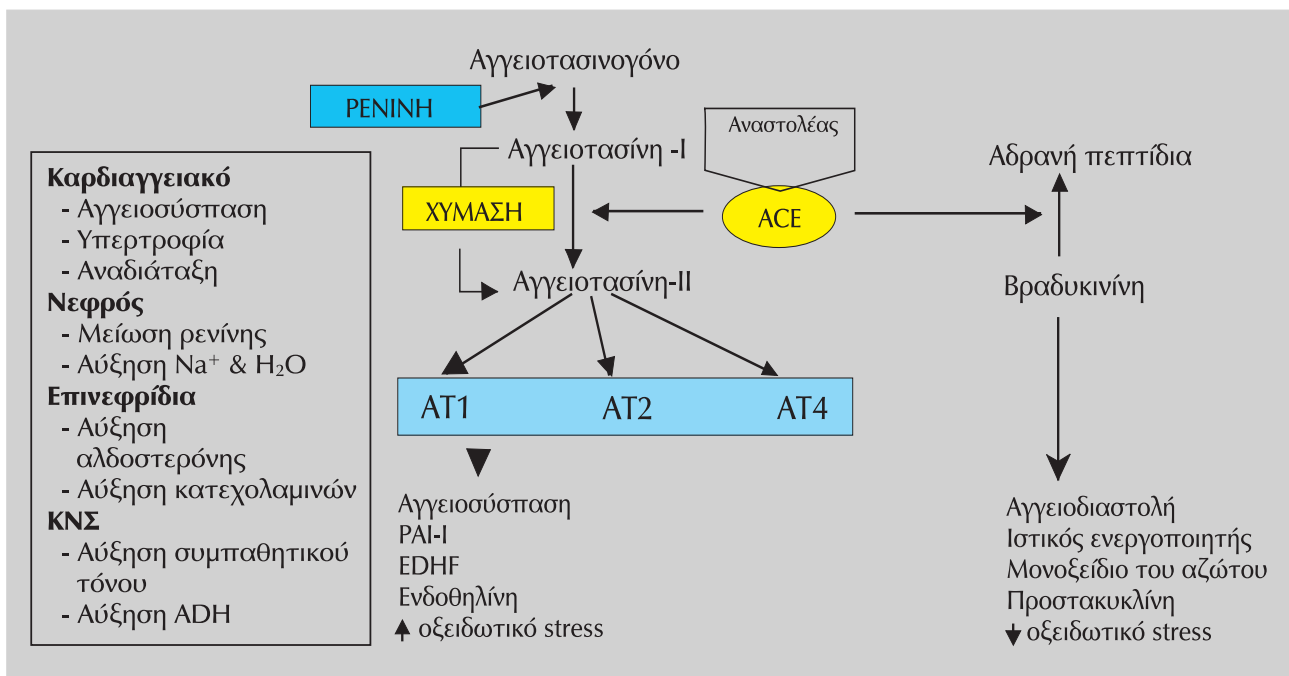
Το RAAS αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα συστήματα ομοιοστασίας του οργανισμού και ενέχεται σε πολλές λειτουργίες. Το τετραδεκαπεπτιδίο αγγειοτασινογόνο (εικ. 1), παραγόμενο από το ήπαρ, λειτουργεί ως υπόστρωμα, πάνω στο οποίο δρα το ένζυμο ρενίνη. Από την ενζυμική αυτή διάσπαση προκύπτει η αγγειοτασίνη-I, ένα αιμοδυναμικά ανενεργές δεκαπεπτιδίο.

Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) είναι δεσμευμένη στην κυτταρική μεμβράνη ψευδαργυρούχος μεταλλοπεπτιδάση, εντοπιζόμενη στην προς τον αυλό επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Υπάρχουν δύο μορφές ACE: η κυκλοφορούσα στο πλάσμα (που αυξάνεται οξέως σε καταστάσεις υπότασης) και το «ιστικό» ACE (tissue-specific ACE), που εντοπίζεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, ασκώντας χρόνιες επιδράσεις στην καρ-

διαγγειακή λειτουργία. Οι ευεργετικές καρδιαγγειακές επιδράσεις των ACEIs φαίνεται ότι ασκούνται κυρίως μέσω της αναστολής του ιστικού ACE.⁴

Το ACE επιδρά στην αγγειοτασίνη-I και, αφαιρώντας ένα διπεπτιδίο, οδηγεί στο σχηματισμό του ισχυρότατου και πολυδύναμου οκταπεπτιδίου της AII. Φαίνεται ότι τα επίπεδα του ACE στο πλάσμα (αλλά και τα σχετιζόμενα επίπεδα της AII) είναι γενετικώς προκαθορισμένα. Το γονίδιο του ACE εμφανίζει πολυμορφισμό (insertion: I, deletion: D) με 3 πιθανούς γονότυπους (II, DD, ID). Στο γονότυπο DD, τα επίπεδα του ACE είναι 2-3 φορές υψηλότερα απ' ό,τι στο γονότυπο II. Ο γονότυπος DD έχει συνδυαστεί με μικρολευκωματινουργία, αμφιβληστροειδοπάθεια, καθώς και με αριστερή καρδιακή κοιλιακή υπερτροφία (Left Ventricular Hypertrophy, LVH), φαίνεται δε ότι συνιστά ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για σοβαρές βλάβες των οργάνων-στόχων στην ιδιοπαθή υπέρταση.

Βασικά ερεθίσματα για την παραγωγή της AII (κυρίως μέσω της επίδρασης του ACE) είναι η πτώση της αρτηριακής πίεσης, η συμπαθητική διέγερση, η υποογκαιμία και η υπονατρίαμία-νατριοπενία. Πλην όμως της μέσω του ACE παραγωγής AII, AII μπορεί να παραχθεί και από εναλλακτικούς ενζυμικούς μηχανισμούς. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται οι *καθεψίνες* (cathepsins), η *τονίνη* (tonin) και οι *χυμάσες* (chymases).⁵ Κατ' αντίθεση προς το ACE, που εκφράζεται στην επιφάνεια των



Εικόνα 1. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. ACE: Ένζυμο μετατροπής της αγγειοτασίνης, AT1: Αγγειοτασίνη-I, AT2: Αγγειοτασίνη-II, AT4: Αγγειοτασίνη 4, PAI-I: Αναστολέας ιστικού πλασμινογόνου-I, EDHF: Endothelial-derived hyperpolarized factor

ενδοθηλιακών κυττάρων και εκκρίνεται στο μεσοκυττάριο χώρο, η κυμάση αθροίζεται ενδοκυττάρια και αναπέμπεται από άλλες πρωτεάσες.

Έχει δειχθεί ότι κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας με ACEIs (π.χ. enalapril), τα επίπεδα της ΑΙΙ επανήλθαν στα αντίστοιχα προ της θεραπείας, αλλά το ACE του πλάσματος παρέμεινε σε χαμηλά επίπεδα (εικ. 2).⁶

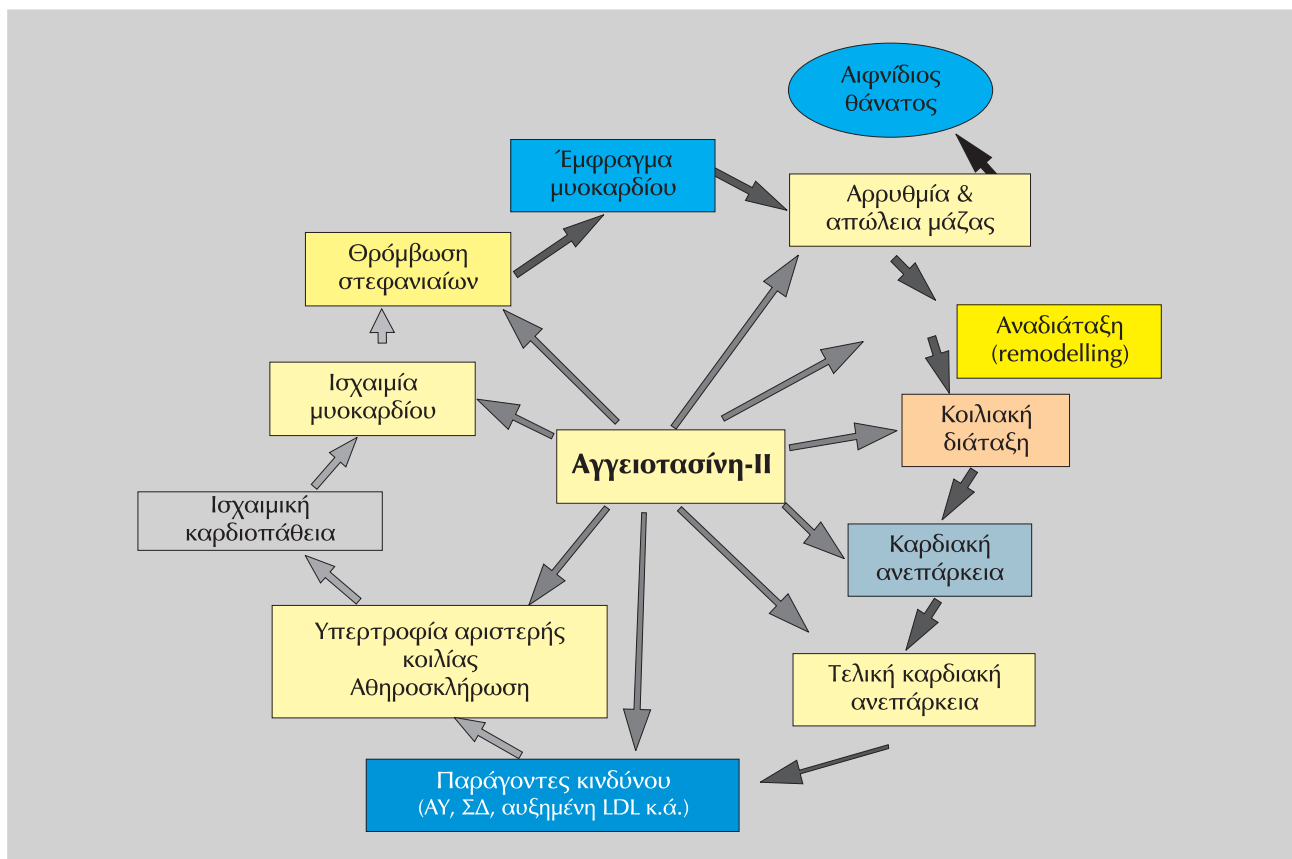
Ως ένα από τα πιθανά αίτια της σχετικής αυτής αποτυχίας είναι το γεγονός ότι οι ACEIs δεν παρέχουν πλήρη καταστολή της ΑΙΙ και της αλδοστερόνης ("aldosterone escape") μετά από μακροχρόνια χορήγηση. Αυτό μπορεί να οφείλεται (α) σε ανεπαρκή καταστολή του ACE στα όργανα-στόχους, (β) στις εναλλακτικές οδούς (όχι μέσω ACE) παραγωγής της ΑΙΙ και (γ) σε ανεπαρκή δοσολογία των ACEIs, μη δυνάμενη να επιφέρει πλήρη καταστολή του ιστικού RAAS.

3. ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ-II ΚΑΙ Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥΣ

Αρκετοί υποδοχείς της ΑΙΙ έχουν περιγραφεί. Οι πιο σημαντικοί από αυτούς είναι οι AT1, AT2 και AT4.⁷

Όταν η ΑΙΙ δεσμεύεται στους AT1-υποδοχείς, προκαλεί ελαφρά μεταβολή στη διαμόρφωση του AT1-υποδοχέα. Ο ενεργοποιηθείς AT1-υποδοχέας δεσμεύεται σε μια "G-protein", δηλαδή σε μια GTP-δεσμευτική πρωτεΐνη στην έσω επιφάνεια της μεμβράνης. Αυτή η σύνδεση οδηγεί σε έναν καταρράκτη φωσφορυλιώσεων-αποφωσφορυλιώσεων, που καταλήγει στις διάφορες λειτουργικές επιδράσεις των διεγερμένων AT1-υποδοχέων. Έτσι, οι υποδοχείς AT1 μεσολαβούν ασκώντας τις περισσότερες από τις αγγειακές δράσεις της ΑΙΙ, που περιλαμβάνουν αγγειοσύσπαση, κυτταρική αύξηση (cell growth, LVH, remodeling κ.λπ.), κατακράτηση Na⁺ και ύδατος, διέγερση της έκκρισης αλδοστερόνης και κατεχολαμινών, αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας και αύξηση της έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης. Οι ARBs δεσμεύουν εκλεκτικά την αγωνιστική επίδραση της ΑΙΙ στους AT1-υποδοχείς και, κατά συνέπεια, ανταγωνίζονται τις αντίστοιχες επιδράσεις των AT1-υποδοχέων.

Οι AT2-υποδοχείς εκφράζονται ευρέως στους εμβρυϊκούς ιστούς, ενώ στους ενήλικες η έκφραση είναι περιορισμένη, αν και αποδεδειγμένα ανευρίσκονται στην καρδιά, στη μήτρα και στις ωοθήκες. Η έκφραση όμως των



Εικόνα 2. Αγγειοτασίνη-II και καρδιαγγειακά νοσήματα. ΑΥ: Αρτηριακή υπέρταση, ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης.

ΑΤ2-υποδοχέων αυξάνει κατά τη διάρκεια παθολογικών καταστάσεων (ισχικές βλάβες), όπως το μυοκαρδιακό έμφραγμα και η LVH. Στις περιπτώσεις αυτές (ιδιαίτερα στη LVH), οι ΑΤ2 υπερτερούν των ΑΤ1-υποδοχέων.

Ο φυσιολογικός ρόλος των ΑΤ2-υποδοχέων δεν είναι καλά γνωστός, αλλά φαίνεται ότι ανταγωνίζονται τις δράσεις των ΑΤ1. Είναι αντιληπτό ότι με την αναστολή των ΑΤ1-υποδοχέων η πλεονάζουσα ΑΙΙ διεγείρει περισσότερο τους ΑΤ2-υποδοχείς και φαίνεται ότι το γεγονός αυτό ευθύνεται για τις επιπλέον ευεργετικές επιδράσεις των ΑRBs. Θεωρητικά, η αναστολή των ΑΤ1-υποδοχέων και η επιπλέον διέγερση των ΑΤ2 θα είχε ως αποτέλεσμα μια συνεργική επίδραση, με επακόλουθο μεγαλύτερη αγγειοδιαστολή και αναστολή της κυτταρικής υπερπλασίας.^{8,9}

Πιθανολογείται ότι η διέγερση των ΑΤ2-υποδοχέων έχει θετική επίδραση στα επίπεδα της ισχικής βραδυκινίνης και μέσω αυτής στην παραγωγή του οξειδίου του αζώτου (NO) και του c-GMP. Μεταξύ των επιδράσεων των ΑRBs αναφέρεται και η ουρικοδιουρητική δράση, την οποία μέχρι σήμερα έχει αποδειχθεί ότι ασκεί μόνο η losartan. Είναι πιθανό ότι η επίδραση αυτή της losartan επιτελείται με ειδική δράση στους ΑΤ2-υποδοχείς της ΑΙΙ. Εξάλλου, η ακριβής βιολογική λειτουργία των ΑΤ4-υποδοχέων δεν έχει, επίσης, διευκρινιστεί. Πιθανόν, υπάρχει αντίθετη επίδραση των ΑΤ1 και ΑΤ4-υποδοχέων στην εγκεφαλική μικροκυκλοφορία, με αύξηση της εγκεφαλικής αιμάτωσης από τη διέγερση των ΑΤ4 και μείωσή της από τους ΑΤ1-υποδοχείς.¹⁰

Πρόσφατα, γίνεται πολύς λόγος για την αγγειοτασίνη-(1-7) [Ang-(1-7)], που φαίνεται να είναι μια παρακρινική ορμόνη του RAAS. Από τα υπάρχοντα δεδομένα, η Ang-(1-7) πιθανόν να αντιρροπεί τις αρνητικές επιδράσεις της ΑΙΙ, δρώντας στο καρδιαγγειακό σύστημα, τους νεφρούς και το κεντρικό νευρικό σύστημα και ότι συμμετέχει στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (και μέσω παραγωγής NO), ενώ έχει και αντιυπερπλαστικές ιδιότητες. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα υποστηρίζουν την ύπαρξη ειδικού υποδοχέα γι' αυτό το πεπτίδιο. Οι συγκεντρώσεις της Ang-(1-7) αυξάνουν σημαντικά κατά τη διάρκεια χορήγησης αποκλειστών του RAAS, κάτι που δείχνει – ενδεχομένως – τη συμμετοχή του εν λόγω πεπτιδίου στην ευεργετική επίδραση αυτών των φαρμάκων.¹¹⁻¹⁴

4. Ο ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΟΥ RAAS ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ Η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ACEIs ΚΑΙ ARBs

Όπως έχει ήδη περιγραφεί, ο αποκλεισμός του RAAS μπορεί να γίνει είτε μέσω της αναστολής του ACE, είτε

μέσω του εκλεκτικού αποκλεισμού των ΑΤ1-υποδοχέων της ΑΙΙ.

Η αναστολή του ACE μπορεί να επιτευχθεί με τους ACEIs, που όμως δεν αναστέλλουν πλήρως το σχηματισμό της ΑΙΙ, επειδή η ΑΙΙ παράγεται και από μη εξαρτώμενους από το ACE μηχανισμούς. Όπως όμως προαναφέρθηκε, η μέσω των ACEIs αναστολή της αποδόμησης της βραδυκινίνης παρέχει και έναν άλλο τρόπο δράσης των φαρμάκων αυτών.

Ο άλλος τρόπος αποκλεισμού του RAAS είναι μέσω του άμεσου αποκλεισμού των υποδοχέων της ΑΙΙ και κυρίως των ΑΤ1, με τη χρήση των ΑRBs (Sartans).

Παρά τη σημαντική επικάλυψη στην ικανότητα των ACEIs και των ΑRBs να μειώνουν τις μέσω της ΑΙΙ επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, οι υποκείμενες διαφορές τους στους αντίστοιχους μηχανισμούς δράσης δεν πρέπει να υποεκτιμηθούν (πίν. 1). Από τις υπάρχουσες κλινικές μελέτες δεν φαίνεται να έχει δοθεί τελική απάντηση στο ερώτημα της συγκριτικής δραστηριότητας μεταξύ των ACEIs και των ΑRBs (πίν. 2). Έτσι, παρά το ότι και οι δύο αυτές κλάσεις των φαρμάκων φαίνεται να μειώνουν ασφαλώς την αρτηριακή πίεση και χρησιμοποιούνται ως αντιυπερτασικά, είναι πολύ πιθανό ότι θα υπάρχουν και σημαντικές κλινικές διαφορές στα δευτερογενή οφέλη που τα φάρμακα αυτά μπορεί να προσφέρουν,³ μια και οι βιολογικές δράσεις των ACEIs και ΑRBs δεν περιορίζονται μόνο στην αρτηριακή πίεση και τους υποδοχείς της.

Είναι αλήθεια ότι δεν υπάρχουν αρκετές κλινικές μελέτες σύγκρισης των ACEIs και των ΑRBs, καθώς και μελέτες εκτίμησης της δυνατότητας θεραπευτικής συνέργειας των δύο αυτών κλάσεων φαρμάκων (πίν. 3).

5. ΕΙΝΑΙ ΔΥΝΑΤΟΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΡΗΣΙΜΟΣ Ο ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ACEIs ΚΑΙ ARBs;

Εφόσον οι ACEIs και οι ΑRBs ανταγωνίζονται το RAAS σε διαφορετικές θέσεις, ο συνδυασμός τους θα μπορούσε να αναστείλει το σύστημα πληρέστερα, δρώντας σε δύο διαφορετικές θέσεις, δηλαδή στο ACE και τους ΑΤ1-υποδοχείς. Αυτό επιτυγχάνεται είτε με εξουδε-τέρωση της αύξησης της ρενίνης και της αγγειοτασίνης-I, που συνεπάγεται η διακοπή της αρνητικής παλίνδρομης σχέσης ΑΙΙ-ρενίνης (angiotensin-II-renin negative feedback loop),¹⁵ είτε με άμεσο ανταγωνισμό της ΑΙΙ. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχουν οι ευεργετικές επιδράσεις από την άθροιση της βραδυκινίνης (λόγω αναστολής της αποδόμησης της με την επίδραση των ACEIs).¹⁶

Πίνακας 1. Διαφορές μεταξύ ACEIs και ARBs.

	ACEIs	ARBs
Αγγειοσύσπαση από AII	Μείωση	Μείωση
Δραστικότητα ρενίνης πλάσματος (PRA)	Αύξηση	Αύξηση
AII πλάσματος	Μείωση	Αύξηση
Εναλλακτική οδός για AII	Αύξηση	-
Ενεργοποίηση AT1	Μείωση	Μείωση
Ενεργοποίηση AT2, AT3, AT4	Μείωση	Αύξηση
Βραδυκίνη	Αύξηση	-
NO	Αύξηση	-
Αλδοστερόνη	Μείωση	Μείωση
PGE2 και PGI	Αύξηση	-
TPA	Αύξηση	-
Επίπεδα ουρικού οξέος	-	+/-
Βήχας	Ειδικό κλάσεως	-
Δράση στο ενδοθήλιο	+	-
Δράση στην υπέρταση	+	+
Δράση στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	++	+
Δράση στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	+	+
Ισουλινουευσαιθησία	+	-

ACEIs: Αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτασίνης, ARBs: Ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης-II, AII: Αγγειοτασίνη-II
 NO: Μονοξείδιο του αζώτου, TPA: Ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου

Πίνακας 2. Κλινικές μελέτες ACEIs και ARBs.

Κλινικές επιδράσεις	ACEIs	ARBs
Ενδοκρινικές και μεταβολικές	+ (Consensus)	(:)
Αρτηριακή υπέρταση	+ (πολλές μελέτες)	
Διαβητική αγγειοπάθεια	+ (πολλές μελέτες, HOPE)	
Νεφροπάθεια/MAL		+ (IDTN, IRMA-2)
Ισχαιμική καρδιοπάθεια	+ (AIRE, SAVE, TRACE, Consensus-II, ISIS-4, GIS, SI-3, SMILE)	(:)
Καρδιακή ανεπάρκεια	+ (SOLVD, SAVE, Val-HeFT)	+ (ELITE, ELITE-2, Val-HeFT)
LVH	+ (TRACE)	(:)
Ενδοθηλιακή λειτουργία	+ (TREND)	+ (<i>Circulation</i> 2000, 101:1653)

ACEIs: Αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτασίνης, ARBs: Ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης-II, MAL: Μικρολευκωματινουρία, LVH: Υπερτροφία αριστερής κοιλίας

Συnergικές επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση έχουν παρατηρηθεί σε ποντίκια (SHR), όταν χορηγήθηκε ο συνδυασμός losartan και enalapril,¹⁷ αλλά και ευεργετικές καρδιαγγειακές επιδράσεις σε χοίρους.¹⁸

5.1. Ο συνδυασμός ACEIs και ARBs στην αντιμετώπιση της υπέρτασης

Τα κλινικά δεδομένα σε θεραπείες συνδυασμού ACEIs και ARBs είναι λίγα. Αρχικές μελέτες σε νατριοπενι-

κούς υγιείς εθελοντές και σε διαβητικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία έδειξαν μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης και υψηλότερες αυξήσεις στη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (PRA) μετά την προσθήκη losartan σε θεραπεία με enalapril, παρά μετά από διπλασιασμό της δόσης της enalapril.¹⁹ Σε μια άλλη μελέτη συνδυασμού ACEIs και ARBs σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, ο συνδυασμός 10 mg enalapril + 50 mg losartan ημερησίως προκάλεσε επιπλέον μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στην κλινική μέτρηση.²⁰

Πίνακας 3. Κλινικές μελέτες (συμπληρωθείσες και υπό εξέλιξη) με χρήση ACEIs έναντι ARBs και ARBs+ACEIs.

Κλινικές επιδράσεις	ARBs	ARBs έναντι ACEIs	ARBs + ACEIs
Αρτηριακή υπέρταση	TROPHY	RAAS	
Με LVH	LIFE		
Σε ηλικιωμένους	VALUE	ONTARGET	ONTARGET
Με παράγοντες κινδύνου	SCOPE		
Διαβητική αγγειοπάθεια	CSGTEI, ABCD-2V		
Νεφροπάθεια/MAL	RENAAL, IDTN, IRMA-2		
Ισχαιμική καρδιοπάθεια		VALIANT, OPTIMAAL	
Καρδιακή ανεπάρκεια			
Συστολική	CHARM, RAAS	ELITE II, RESOLVD, RAAS, Val-HeFT	FACET, RESOLVD, RAAS, Val-HeFT
Διαστολική δυσλειτουργία	PRELOS		
LVH		BANFF	

ACEIs: Αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτασίνης, ARBs: Ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 της αγγειοτασίνης-II, LVH: Υπερτροφία αριστερής κοιλίας, MAL: Μικρολευκωματινουρία

Η θεραπευτική επίδραση του συνδυασμού ACEI και ARB μελετήθηκε και σε μια ομάδα 18 ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, που ελάμβαναν 3 αντιυπερτασικά, μεταξύ των οποίων και ACEI. Στο θεραπευτικό σχήμα προστέθηκε valsartan (80 mg/ημέρα), που οδήγησε σε σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης, αλλά και σε καλύτερη καμπύλη πίεσης.²¹

Εξάλλου, σε μια πρόσφατη μελέτη των Stergiou et al,²² σε 20 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, των οποίων η διαστολική πίεση δεν ελεγχόταν μετά από 6 εβδομάδες θεραπεία με benazepril (20 mg/ημέρα), χορηγήθηκε valsartan (80 mg/ημέρα) ή placebo, ενώ συνεχίζονταν η αγωγή με benazepril, και έγινε διασταύρωση με εναλλακτικό σχήμα για άλλες 5 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η προσθήκη ενός ARB σε προηγούμενη μη αποτελεσματική μονοθεραπεία με ACEI μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμος θεραπευτικός συνδυασμός.

5.2. Ο συνδυασμός ACEIs και ARBs στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας

Εφόσον η αυξημένη παραγωγή AII παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας, αξιολογήθηκε η προσθήκη ARBs στη θεραπεία με ACEIs και μελετήθηκε αν ο συνδυασμός ACEI και ARB θα μπορούσε να διατηρήσει τα οφέλη της αναστολής του ACE (αύξηση βραδυκινίνης, NO και προσταγλανδινών), με παράλληλη περισσότερο αποτελεσματική αποφυγή των δυσάρεστων επιδράσεων της AII με τον αποκλεισμό των AT1-υποδοχέων μέσω του ARB.²³

Η άποψη της προσθήκης ενός ARB στη θεραπεία με ACEI ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια υποστηρίζεται από πειραματικά αλλά και κλινικά δεδομένα. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε ποντίκια Dahl-sensitive (DS), συγκρίθηκε η επίδραση της benazepril προς εκείνη της valsartan, αλλά και του συνδυασμού τους, στη διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια των ποντικών DS. Βρέθηκε ότι ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων είχε καλύτερο αποτέλεσμα από ό,τι το κάθε φάρμακο μεμονωμένα.²⁴ Σε μια άλλη πειραματική μελέτη, ο συνδυασμός fosinopril και valsartan ήταν πιο αποτελεσματικός απ' ό,τι κάθε φάρμακο ξεχωριστά στην καταστολή της διάμεσης μυοκαρδιακής ίνωσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.²⁵

Σε κλινικό επίπεδο, ο θεραπευτικός συνδυασμός ACEI και ARB υποστηρίχθηκε από τα δεδομένα της μελέτης SAVE,²⁶ στην οποία οι ομάδες captopril και placebo εμφάνισαν παράλληλο ρυθμό επιδείνωσης μετά από τους πρώτους 12 μήνες. Το γεγονός αυτό οδήγησε στη σκέψη της προσθήκης ενός ARB στη θεραπεία με τον ACEI, αφού η εξέλιξη της νόσου υποδείκνυε την παρουσία του φαινομένου της «διαφυγής της αναστολής του ACE» (escape from ACE inhibition). Έτσι, η προσθήκη losartan στους συμπτωματικούς ασθενείς που ελάμβαναν τις μέγιστες ή ανεκτές δόσεις του ACEI οδήγησε σε περαιτέρω βελτίωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ένδειξη περαιτέρω αγγειοδιαστολής), χωρίς μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας.²⁷

Και σε άλλες μελέτες συγκρίθηκαν οι επιδράσεις των ACEIs προς εκείνες των ARBs, αλλά και του συνδυασμού τους στην καρδιακή ανεπάρκεια. Μια τέτοια μελέτη είναι η Valsartan in Heart Failure Trial (Val-HeFT),²⁸

μια τυχαίοποιημένη με placebo μελέτη σε 5010 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV) και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <40%. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι, ενώ δεν υπήρχε διαφορά στην ολική θνητότητα μεταξύ των ομάδων valsartan και placebo, υπήρξε σημαντική διαφορά στο συνδυασμό ολικής θνητότητας και νοσηρότητας ($P=0,009$), ενώ η μικρή ομάδα που έλαβε το συνδυασμό ACEI και ARB είχε μεγαλύτερο όφελος. Επιπλέον, και άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η προσθήκη ARBs σε συμπτωματικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που λαμβάνουν ACEIs, προσφέρει περαιτέρω κλινική βελτίωση σε σύγκριση με placebo.^{29,30}

5.3. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των νεφροπαθειών με το συνδυασμό ACEIs και ARBs

Πιλοτική μελέτη σε 11 ασθενείς με χρόνιες νεφροπάθειες έδειξε μια κατά 30% επιπλέον μείωση της πρωτεϊνουρίας και κατά 6 mmHg της μέσης αρτηριακής πίεσης, χωρίς μεταβολή του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (GFR), 2 εβδομάδες μετά την προσθήκη losartan σε θεραπεία με ACEI.³¹ Επίσης, σημαντική μείωση στην πρωτεϊνουρία και την αρτηριακή πίεση παρατηρήθηκε σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με έκδηλη νεφροπάθεια, όταν προστέθηκε ένας ARB πριν από την αύξηση της δόσης του ACEI.³² Σε νορμοτασικούς ασθενείς με IgA νεφροπάθεια, η συνδυασμένη θεραπεία με ACEI+ARB παρουσίασε μεγαλύτερη αντιπρωτεϊνουρική δράση απ' ό,τι το κάθε φάρμακο ξεχωριστά και χωρίς την εμφάνιση πρόσθετων υποτασικών φαινομένων.³³

Πρόσφατα, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης CALM (The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study).³⁴ Στόχος της μελέτης αυτής ήταν η σύγκριση των επιδράσεων του συνδυασμού candesartan και lisinopril, αλλά και ενός εκάστου χωριστά, στην πρωτεϊνουρία σε ασθενείς με μικρολευκωματινουρία, υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η διάρκεια της μελέτης [με αρχική περίοδο έκπλυσης (wash-out) 4 εβδομάδων] ήταν 12 εβδομάδες για τη μονοθεραπεία (με candesartan ή lisinopril) και 12 εβδομάδες για το συνδυασμό ACEI και ARB. Η μελέτη περιέλαβε 199 ασθενείς (30-75 ετών) και από τα αποτελέσματά της δείχθηκε ότι η candesartan (16 mg/ημέρα) είναι το ίδιο δραστική όπως τα 20 mg lisinopril στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και της μικρολευκωματινουρίας στους ασθενείς με υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ότι ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων ήταν καλά ανεκτός και πιο αποτελεσματικός στη μείωση της αρτη-

ριακής πίεσης.³¹ Ωστόσο, υπήρξε αμφισβήτηση τόσο της μεθοδολογίας, όσο και των αποτελεσμάτων της εν λόγω μελέτης.³⁵

Πολλοί ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια έχουν επίπεδα λευκωματινουρίας >1 g/ημέρα και αρτηριακή πίεση >135/85 mmHg, παρά τη συνδυασμένη αντιυπερτασική θεραπεία, που περιλαμβάνει και τις συνιστώμενες δόσεις ACEIs, π.χ. lisinopril/enalapril 20 mg/ημέρα. Οι Rossing et al³⁶ θεώρησαν ότι τέτοιοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από το διπλό αποκλεισμό του RAAS και γι' αυτό προχώρησαν σε μια διπλή-τυφλή, δισταυρούμενη με placebo μελέτη διάρκειας 2 μηνών σε 18 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στους ασθενείς αυτούς χορηγήθηκε candesartan cilexetil (8 mg/ημέρα) ή placebo, επιπλέον της προηγούμενης αντιυπερτασικής αγωγής. Στο τέλος κάθε θεραπευτικής περιόδου γινόταν μέτρηση του GFR, 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (24ωρη-ABPM) και προσδιορισμός IgG, ουρίας και λευκωματινουρίας. Η προσθήκη της candesartan στη συνήθη αντιυπερτασική αγωγή οδήγησε σε μείωση της λευκωματινουρίας κατά 25% (95% CI, 2-58) ($P=0,036$), μείωση της 24ωρης συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 10 mmHg ($P=0,019$) και μείωση του GFR κατά 5 mL/min/1,73 m² ($P=0,045$). Τα συμπεράσματα από αυτή τη μελέτη ήταν ότι ο διπλός αποκλεισμός του RAAS μειώνει τη λευκωματινουρία και την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι δεν είχαν ανταπόκριση σε προηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία που περιελάμβανε ACEI.

Σε μια άλλη, πολύ πρόσφατη μελέτη, διερευνήθηκε το κατά πόσο ο συνδυασμός fosinopril (20 mg/ημέρα) και irbesartan (150 mg/ημέρα) εμφανίζει μεγαλύτερη αντιπρωτεϊνουρική δράση απ' ό,τι το κάθε φάρμακο ξεχωριστά σε υπερτασικούς ασθενείς με σπειραματονεφρίτιδα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, πράγματι, ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων αποδίδει καλύτερα απ' ό,τι το κάθε φάρμακο μεμονωμένα, ενώ το αποτέλεσμα αυτό δεν εξαρτάται από τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης ή της κάθαρσης κρεατινίνης.³⁷

Η Ευρωπαϊκή Ομάδα για τη μελέτη της valsartan στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA), σε μια πρόσφατη μελέτη, εξέτασε την ασφάλεια του συνδυασμού benazepril και valsartan σε ασθενείς με XNA (κάθαρση κρεατινίνης 20-45 mL/min) με ή και χωρίς πρωτεϊνουρία και υπέρταση. Πρωτογενής στόχος της μελέτης ήταν η διερεύνηση της ασφάλειας και της ανοχής του συνδυασμού valsartan και benazepril. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι η θεραπεία με το συνδυασμό προκάλεσε

αξιόλογη αύξηση της κρεατινίνης του ορού ($P=0,030-0,00060$), αλλά και του καλίου ($P=0,02-0,0008$). Παρά ταύτα, συμπεραίνεται ότι ο βραχυχρόνιος συνδυασμός ACEI και ARB είναι ασφαλής και καλώς ανεκτός σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.³⁸

Μια από τις πλέον καλά σχεδιασμένες μελέτες για τη μείωση της πρωτεϊνουρίας είναι αυτή του Agarwal,³⁹ όπου 16 ασθενείς με πρωτεϊνουρική ΧΝΑ συμπλήρωσαν μια διασταυρούμενη 2 περιόδων τυχαιοποιημένη-ελεγχόμενη μελέτη. Κάθε περίοδος διαρκούσε ένα μήνα, με 2 εβδομάδων έκπλυση μεταξύ των δύο περιόδων. Στην πρώτη περίοδο, οι ασθενείς ελάμβαναν 40 mg lisinopril, μαζί με τη λοιπή αντιυπερτασική αγωγή, ενώ στην άλλη γινόταν προσθήκη losartan (50 mg/ημέρα) στο προηγούμενο σχήμα. Αιμοδυναμικοί προσδιορισμοί, που περιλάμβαναν 24ωρη-ABPM, προσδιορισμό GFR με κάθαρση iothalamate και μέτρηση καρδιακής παροχής, καθώς και προσδιορισμός PRA, αλδοστερόνης πλάσματος και 24ωρη μέτρηση της πρωτεϊνουρίας, γίνονταν σε όλους τους ασθενείς. Από τα αποτελέσματα συμπεραίνεται ότι η προσθήκη losartan δεν βελτίωσε την πρωτεϊνουρία ή την αρτηριακή πίεση κατά τον ένα μήνα της πρόσθετης θεραπείας. Όμως, η βελτίωση του GFR και η μείωση της PRA δείχνουν ότι η νεφρική αιμοδυναμική και οι ενδοκρινικές μεταβολές είναι πιο ευαίσθητες παράμετροι του αποκλεισμού των AT1-υποδοχέων.

Σε μια πολύ πρόσφατη δημοσίευση⁴⁰ μελετήθηκε ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και διαβητική νεφροπάθεια. Η μελέτη αυτή ήταν τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή και διασταυρούμενη με δίμηνη θεραπεία με irbesartan 300 mg/ημέρα ή placebo, τα οποία προστίθεντο στην προηγούμενη αντιυπερτασική αγωγή. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 21 ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, που δεν είχαν ανταποκριθεί επαρκώς σε διουρητικά και ACEI. Στο τέλος κάθε περιόδου θεραπείας γινόταν μέτρηση της λευκωματινουρίας, της 24ωρης αρτηριακής πίεσης και του GFR. Από τα αποτελέσματα της μελέτης δείχθηκε ότι η προσθήκη irbesartan 300 mg/ημέρα σε προηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία με ACEI (αλλά όχι επιτυχή) οδήγησε σε μείωση της λευκωματινουρίας κατά 37% ($P<0,001$), της συστολικής 24ωρης αρτηριακής πίεσης κατά 8 mmHg και της διαστολικής κατά 5 mmHg, ενώ ο GFR παρέμεινε αμετάβλητος. Το κάλιο αυξήθηκε από 4,3 σε 4,6 mEq/L ($P=0,02$). Συμπεραίνεται ότι ο διπλός αποκλεισμός του RAAS μπορεί να προσφέρει πρόσθετη νεφροπροστασία και καρδιοπροστασία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και διαβητική νεφροπάθεια, οι οποίοι δεν

ανταποκρίνονται επαρκώς στη συμβατική αντιυπερτασική θεραπεία που περιλαμβάνει και ACEI.

6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ACEIs ΚΑΙ ARBs

Η χορήγηση της συνδυασμένης θεραπείας με ACEIs και ARBs είναι δυνατό να συνοδεύεται από ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι συνθετέστερες των οποίων είναι (α) η σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης, (β) η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ιδιαίτερα όταν υπάρχει έκπτωση αυτής, και (γ) η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας, συνήθως σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή και σύγχρονη θεραπεία με καλιοσυντηρητικά φάρμακα. Ωστόσο, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια των ACEIs είναι ο ξηρός βήχας, ενώ σπανιότερα μπορεί να παρατηρηθεί αγγειονευρωτικό οίδημα.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τις υπάρχουσες κλινικές μελέτες δεν μπορεί να συναχθεί οριστικό συμπέρασμα για την αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού συνδυασμού ACEIs+ARBs, όχι τόσο αναφορικά με την αντιυπερτασική του δράση, όσο κυρίως για την προφύλαξη και αντιμετώπιση των επιπλοκών της υπέρτασης από τα όργανα-στόχους (ισχαιμική καρδιοπάθεια, LVH, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κ.λπ.). Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει για τη χρησιμοποίηση του θεραπευτικού αυτού συνδυασμού σε χρόνιες νεφροπάθειες με πρωτεϊνουρία και υπέρταση (διαβητικές και μη νεφροπάθειες), όπου τα αποτελέσματα είναι μάλλον ικανοποιητικά.

Φαίνεται λοιπόν ότι για την καλύτερη (αν όχι οριστική) εκτίμηση της ενδεχόμενης μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας του συνδυασμού ACEIs+ARBs, συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ACEIs/ARBs, απαιτούνται ελεγχόμενες, τυχαιοποιημένες μελέτες. Μια τέτοια μελέτη, που βρίσκεται ακόμα στα αρχικά στάδια, είναι η ONTARGET.⁴¹ Στόχος της είναι η εκτίμηση της καρδιαγγειακής προστασίας (καρδιαγγειακά επεισόδια: έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιαγγειακός θάνατος, καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, νοσηλεία για καρδιολογικό πρόβλημα), αλλά και της αντιπρωτεϊνουρικής δράσης και νεφροπροστασίας, που μπορεί να προσφέρει ο συνδυασμός ενός ARB (telmisartan 80 mg/ημέρα) και ενός ACEI (ramipril 10 mg/ημέρα), σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία telmisartan 80 mg/

ημέρα και ramipril 10 mg/ημέρα. Η μελέτη θα συμπεριλάβει 23.400 ασθενείς από 38 χώρες και η διάρκεια

της θα είναι 5,5 έτη. Στην πραγματικότητα, είναι μια άλλη προέκταση της γνωστής μελέτης HOPE.²

ABSTRACT

Blockade of the renin-angiotensin system and protection from hypertensive target organ damage: From angiotensin converting enzyme inhibitors to angiotensin AT1 receptors blockers

A.D. EFSTRATOPOULOS,¹ S.M. VOYAKI²

¹Hypertension Unit, 3rd Department of Internal Medicine, "G. Gennimatas" General Hospital of Athens,

²Hypertension Office, "Thriassion" General Hospital of Elefsis, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(6):583-593

The critical role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in cardiovascular homeostasis and the pathophysiology of cardiovascular diseases is well known. Of great importance, also, are the cardioprotective properties of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor blockers (ARBs) in human disease states. Clinical studies have demonstrated the beneficial effects of ACEIs on the cardiovascular system; the distinct mechanism of action of the ARBs may have additional advantages, but clinical benefits have not yet been conclusively demonstrated, although relevant clinical studies are in progress. Although both ACEIs and ARBs antagonize the biological effects of angiotensin-II, they cannot be considered to be interchangeable pharmacological drugs. Their mechanism of action is different in several important aspects, and these differences may account for the observed and theoretical distinctions in their therapeutic properties. In the question of whether the therapeutic combination of ACEIs and ARBs is possible and clinically useful, there are no good data yet for a positive or negative answer. The rationale of such a combination is based on the theoretical assumption of the complete blocking of RAAS, since ACEIs and ARBs act in different points of the system and, furthermore, on the fact that a plus benefit may result from the accumulation of bradykinin. Current experimental and clinical data related to the therapeutic capabilities of combined treatment with ACEIs and ARBs are inconclusive and conflicting. Further information on the matter is expected to be provided by large, prospective, randomized trials (such as the ONTARGET trial, i.e. the combined treatment with telmisartan and ramipril, and the CHARM trial) the results of which are expected in the coming years.

Key words: Angiotensin converting enzyme inhibitors, Angiotensin receptors blockers, Arterial hypertension, Renin-angiotensin system, Target organ damage

Βιβλιογραφία

- GIBBONS GH, PFEFFER MA. The role of angiotensin in cardiovascular disease: Pathophysiologic insights and therapeutic implications. In: Tpol E (ed) *Textbook of Cardiovascular Medicine Updates*. Vol. 1. New York, Lippincott Williams & Wilkins Health-care, 1998:1-12
- THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS. Effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000, 342:145-153
- TABIBIAZAR R, JAMAL AH, ROCKSON SG. Formulating clinical strategies for angiotensin antagonism: A review of preclinical and clinical studies. *Am J Med* 2001, 110:471-480
- DZAU VJ. The renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med* 1993, 153:937-942
- KOKKONEN JO, SAARINEN J, KOVAREN PT. Regulation of local angiotensin-II formation in the human heart, in the presence of interstitial fluid. Inhibition of chymase by protease inhibitors of interstitial fluid and of ACE by Ang-(1-9) formed by heart carboxypeptidase A-like activity. *Circulation* 1997, 95:1455-1463
- GRADMAN AH. Evolving strategies for combination therapy: A closer look at the RAS blockade. New Dimensions in Hypertension Management: Beyond JNC-VI. American Society Hypertension Congress, S. Francisco, 2001. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982: 956-972
- UNGER T, CHUNG O, CSIKOS T, CULMAN J, COLLINAT S, GOHLKE P ET AL. Angiotensin receptors. *J Hypertens* 1996, 14(Suppl):95-103
- GOHLKE P, PEES C, UNGER T. AT2 receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSP by a kinin-dependent mechanism. *Hypertension* 1998, 31:349-355

9. UNGER T. Pharmacological properties of AllAs: Examining all the therapeutic implications. Symposium on AllAs: Their role in influencing outcomes. 4th International Symposium on AllAs, London, 2001
10. KRAMAR EA, HARDING JW, WRIGHT JW. Angiotensin-II and -IV induced changes in cerebral blood flow. Roles of AT1, AT2, and AT4 receptor subtypes. *Regul Peptides* 1997, 68:131–138
11. BUCZKO W, KUCHARWICZ I. Angiotensin-(1-7). One step forward? *Pol J Pharmacol* 2000, 52:75–81
12. MACHADO RD, SANTOS RA, ANDRADE SP. Mechanisms of angiotensin-(1-7)-induced inhibition of angiogenesis. *Am J Physiol Regular Integr Comp Physiol* 2001, 280:R994–R1000
13. FERRARIO CM. Does angiotensin-(1-7) contribute to cardiac adaptation and preservation of endothelial function in heart failure? *Circulation* 2002, 105:1548–1550
14. FERREIRA AJ, SANTOS RA, ALMEIDA AP. Angiotensin-(1-7): Cardioprotective effect in myocardial ischemia/reperfusion. *Hypertension* 2001, 38(3Pt2):665–668
15. JUILLERAT L, NUSSBERGER J, MENARD J, MOOSER V, CHRISTEN Y, WEABER B ET AL. Determinants of angiotensin-II generation during converting-enzyme inhibition. *Hypertension* 1990, 16:564–572
16. GAINER JV, MORROW JO, LOVELAND A, KING OJ, BROWN NJ. Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med* 1998, 339:1285–1292
17. MENARD J, CAMPBELL DJ, AZIZI M, GONZALES MF. Synergistic effects of ACE inhibition and All antagonism on BP, cardiac weight, and renin in SHR. *Circulation* 1997, 96:3072–3078
18. SPINALE FG, MUHERJEE R, IANNINI JP, WHITEBREAD S, HEBBAR L, CLAIR MJ ET AL. Modulation of the renin-angiotensin pathway through enzyme inhibition and specific receptor blockade in pacing-induced heart failure: Effects on myocyte contractile processes. *Circulation* 1997, 96:2397–2406
19. AZIZI M, CHATELLIER G, GUYNES TT, MURIETA-GEOFFREY D, MENARD J. Additive effects of converting-enzyme inhibition and angiotensin-II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives. *Circulation* 1995, 92:825–834
20. AZIZI M, LINHART A, ALEXANDER J, GOLDBERG A, MENTEN J, SWEET C ET AL. Pilot study of combined blockade of the renin-angiotensin system in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2000, 18:1139–1147
21. MAHMUD A, FEELEY J. Favourable effects on arterial wave reflection and pulse pressure amplification of adding angiotensin II receptor blockade in resistant hypertension. *J Hum Hypertens* 2000, 14:514–516
22. STERGIU G, SKEVA II, BAIBAS NM, ROUSSIAS LG, KALKANA CB, ACHIMASTOS AD ET AL. Additive hypotensive effect of angiotensin converting-enzyme inhibition and angiotensin-receptor antagonism in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000, 35:937–941
23. GILES TD, SANDER GE. Angiotensin II receptor antagonists in heart failure after Val-HeFT—Quo vadis? *Am J Geriatr Cardiol* 2001, 10:60–63
24. KIM S, YOSHIYAMA M, IZUMI Y, KAWANO H, KIMOTO M, ZHAN Y ET AL. Effects of combination of ACE inhibitor and ARB on cardiac remodeling, cardiac function, and survival in rat heart failure. *Circulation* 2001, 103:148–154
25. YU CM, TIPOE GL, WING-HON LAI K, LAU CP. Effects of ACEI and ARB on inflammatory cellular infiltration and myocardial interstitial fibrosis after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001, 38:1207–1215
26. PFEFFER MA, BRAUNWALD E, MOYE LA, BASTO L, BROWN EJ Jr, CUDDI TE. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992, 327:669–677
27. HAMROFF G, BLAUFARB I, MANCINI D, KATZ SD, BIZOU R, JONDEAU G ET AL. Angiotensin II receptor blockade further reduces afterload safely in patients maximally treated with ACEIs for heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997, 30:458–470
28. COHN JN, TOGNONI G, VALSARTAN HEART FAILURE STUDY INVESTIGATORS. A randomized trial of the ARB valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001, 345:1667–1675.
29. HAMROFF G, KATZ SD, MANCINI D, BLAUFARB I, BIJOU R, PATEL R ET AL. Addition of angiotensin II blockade to maximal ACEI improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1999, 99:990–992
30. COATS AJ. Addition of angiotensin II blockade to maximal ACEI improves exercise capacity in patients with severe congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002, 44:231–242
31. ZOCCALI C, VALVO E, RUSSO D, PANICHI V, ZUCCALA A. Antiproteinuric effect of losartan in patients with chronic renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12:234–235
32. HOVING P, ROSSING P, TARNOW L, TOFT H, PARVING J, PARVING H-H. Remission of nephritic range proteinuria in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11:1161 (Abstr)
33. RUSSO D, PISANI A, BALLETTA MM, DeNICOLA L, SAVINO FA, ANDREUCCI M ET AL. Additive antiproteinuric effect of converting-enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999, 33:851–856
34. MOGENSEN CE, NELDAM S, TIKKANEN I, OREN S, VISKOPER R, WATTS RW ET AL. Randomized-controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) Study. *Br Med J* 2000, 321:1440–1444
35. McCORMACK J, LEVINE M. Dual blockade of renin-angiotensin system: Data do not support claimed benefit of combination over single treatment. *Br Med J* 2001, 322:1183
36. ROSSING K, CHRISTENSEN P, JENSEN B, PARVING HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2002, 25:95–100
37. FERRARI P, MARTI HP, PFISTER M, FREY FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and ARB. *J Hypertens* 2002, 20:125–130

38. RUILOPE LM, ALDIGIER JC, PONTICELLI C, ODDOU-STOCK P, BOTTERI F, MANN JF. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. *J Hypertens* 2000, 18:89–95
39. AGARWAL R. Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition. *Kidney Int* 2001, 59:2282–2289
40. JACOBSEN P, ANDERSEN S, ROSSING K, HANSEN B, PARVING HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17:1019–1024
41. YUSUF S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND Studies: Challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002, 89(Suppl):18A–26A

Corresponding author:

A.D. Efstratopoulos, Hypertension Unit, 3rd Department of Internal Medicine, “G. Gennimatas” General Hospital of Athens, Greece