

## ORTA DERECEDE KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNİHİTÖRLERİ İLE ANJİOTENSİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

### THE COMPARISON OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS AND ANGIOTENSIN RECEPTOR ANTAGONISTS IN PATIENTS WITH MODERATE CHRONIC RENAL FAILURE

Alaattin Yıldız, Mansur Azarmir\*, Seyit Mehmet Kayacan, Şükrü Öztürk\*\*,  
Kıvanç Çefle\*\*, Lütfullah Altıntepe\*, Mehmet Şükrü Sever, Ergin Ark

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı,  
\* İç Hastalıkları Anabilim Dalı, \*\* İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Çapa, İSTANBUL

#### ÖZET

*Bu prospektif-randomize çalışmada, orta derecede kronik böbrek yetersizliği olan 27 hastada anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (enaiapril) ve anjiotensin reseptör antagonistlerinin (losartan) çeşitli laboratuvar parametreleri üzerine olan etkileri açısından güvenilirlik ve etkinliği karşılaştırılmıştır. İzleme süresi 6 aydı. Enaiapril kullanan 13 (E/K: 3/10, ortalama yaş: 41±5) ve losartan kullanan 14 (E/K: 4/10, ortalama yaş: 51±13) hasta çalışmaya alındı. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve primer renal hastalık açısından bir fark yoktu. Enaiapril grubunda (142±21 mmHg'dan 133±23 mmHg'ya, p<0.001) sistolik kan basıncında losartan grubuna (153±13 mmHg'dan 139±13 mmHg'ya, p<0.05) göre daha anlamlı düşme saptandı. Enaiapril grubunda serum potasyum düzeyleri tedavi sonrası anlamlı olarak artarken (4.7±0.6 inEq/L'den 5.4±0.5 mEq/L'ye, p<0.05), losartan grubunda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Serum ürik asit düzeyleri de losartan grubunda anlamlı olarak azalırken (6.2±1.8 mg/dl'den, 5.8±1.6 mg/dl'ye, p=0.01), enaiapril grubunda değişiklik görülmedi.*

*Sonuç olarak, losartanla karşılaştırıldığında enaiapril ile daha iyi kan basıncı kontrolü elde edilebilir. Renal fonksiyondaki bozulma her iki grupta da benzerdi. Ancak, serum potasyum düzeyleri enaiapril grubunda losartan grubuna göre daha fazla yükselmiştir. Losartan tedavisi sonrası serum ürik asit düzeylerindeki azalma enaiapril tedavisine göre bir üstünlük olarak kabul edilebilir.*

**Anahtar kelimeler:** Kronik böbrek yetersizliği, anjiotensin II, kan basıncı, ürik asit.

#### SUMMARY

*In this prospective-randomised study, the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors (enaiapril) and angiotensin receptor antagonists (losartan) use on various laboratory parameters in 27 patients with moderate chronic renal failure were compared regarding safety and efficacy of both. The follow-up time was 6 month. Thirteen patients (M/F:3/10, mean age:41 ± 15 years) for enaiapril and 14 patients (M/F:4/10, mean age:51±13 years) for losartan were included. There was no difference for age, gender and primary renal disease between two groups. More significant decrease in systolic blood pressure was observed in enaiapril group (from 142±21 mmHg to 133±23 mmHg, p<0.001) than losartan group (from 153±13 mmHg to 139±13 mmHg, p<0.05). No significant change after treatment was found between study groups. Serum K levels were significantly increased after treatment in enaiapril group (from 4.7±0.6 to 5.4±0.5 mmHg, p<0.05), but no significant change in losartan group was observed. Serum uric acid levels were significantly decreased (from 6.2 ± 1.8 to 5.8 ± 1.6, p=0.01) in losartan group, but no change in enaiapril group was found.*

*In conclusion, better blood pressure control could be obtained with enaiapril compared to losartan in this group of patients. Deterioration in renal function in both groups were similar. However, serum potassium levels elevated more in the enaiapril group than losartan. Decrease in serum uric acid levels after losartan may be a superiority compare to enaiapril treatment.*

**Key words :** Chronic renal failure, angiotensin II, blood pressure, uric acid.

## GİRİŞ

Kronik böbrek yetersizlikli hastalarda böbrek hastalığının progresyonu üzerine en etkili yaklaşım kan basıncı kontrolüdür (1). Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin-II tipi reseptör (ATİ) antagonistleri, kan basıncını kontrol etmede kullanılan ilaçlardan önemli bir grubu oluşturmaktadır. Bu grup ilaçların kan basıncı kontrolü yanında renal hemodinami, proteinüri ve fibroz doku gelişimi üzerine yararlı etkileri olduğu düşünülmektedir (2, 3, 4). Etkilerinin benzer olduğu düşünülen bu iki grup ilacın, kronik böbrek yetersizlikli hastalarda kullanımının etkinlik ve tolerabilite yönünden karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (5, 6). Bu çalışmada kronik böbrek yetersizlikli hastalarda her iki grup ilacın etkilerinin prospektif-randomize bir çalışma ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYEL VE METOD

Bu çalışmaya orta derecede böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi 20-50 ml/dk arasında) 27 hasta alındı. Hastalara randomize olarak ACE inhibitörü (enalapril) veya ATİ reseptör antagonisti (losartan) tedavisi başlandı. Çalışma kapsamına alınan hastaların diyabetik olmamasına, son 3 aylık takibi boyunca hiperpotasemik olmamasına, hipotansif olmamasına ve diüretik kullanmamış olmasına özen gösterildi. Çalışma grubundaki 13 hastaya (E/K: 3/10, ortalama yaş: 41.2+15.0 yıl) enalapril, kan basıncına göre 5-10 mg/gün dozunda, 14 hastaya (E/K: 4/10, ortalama yaş: 51.1 + 13.0 yıl) losartan 50 mg/gün dozunda verildi. Her iki çalışma grubu arasında yaş, cins ve primer böbrek hastalıkları dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 1**). Hastaların kan basınçları ilaç öncesi ve sonrası dönemde 4 haftalık aralıklarla manuel yöntemle Erka marka sfigomanometre kullanılarak 15 dakika istirahat döneminden sonra ölçüldü ve 3 ölçüm alınıp ortalamaları kabul edildi.

Çalışma kapsamına alınan tüm hastalardan ilaç öncesi serum glukoz, BUN, kreatinin, elektrolitler, ürik asit, Ca, P, total protein, albumin, **hemogram**, 24 saatlik idrarda protein, Na, K, ürik asit tayini için gerekli bazal kan ve idrar örnekleri alındı. Hastaların tedavi başladıktan bir hafta sonra serum üre, kreatinin, Na ve K tayinleri yapıldı. İlk ay içinde bu değerler haftada bir kez kontrol edildi. Serum kreatinin düzeyi % 25'den fazla artan veya serum K düzeyi >6 mEq/L olan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu. İzlenen hastalarda 4., 12. ve 24. haftalarda yukarıdaki tüm laboratuvar incelemeleri tekrarlandı. Kreatinin klirensleri Cockcroft Gault (7) formülüne göre hesaplandı. Proteinüri miktarı Esbach yöntemi ile tayin edildi.

İstatistik analiz SPSS for Windows Version 3.1 paket program kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama+standart sapma olarak verildi. İki grup arası karşılaştırmalarda, dağılım uygun olduğunda gereğinde eşlenmiş veya eşlenmemiş t-testi, uygun dağılım olmadığında nonparametrik Mann Whitney-U veya Wilcoxon testi kullanıldı. Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

## BULGULAR

Hastaların bazal ortalama kan basıncı enalapril grubunda 104+15 mmHg, losartan grubunda 110±12 mmHg idi ve her iki grup arasında bazal ortalama kan basınçları açısından fark yoktu. Çalışma öncesi dönemde enalapril ve losartan grubu arasında BUN, serum kreatinin, total protein, albümin, Na, K, ürik asit, Hb ve Hct değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 1**).

Sistolik kan basıncında tedavinin 4. haftasında hem losartan (153.7+13.0 mmHg'dan 139+13 mmHg' ya, p<0.05), hem de enalapril grubunda (142.1+21.3 mmHg' dan 133+23 mmHg' ya, p<0.001), bazal değerlere göre anlamlı olarak düşme saptandı. Ancak sistolik kan basıncında düşme açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Diyastolik kan basıncında ise losartan grubunda 4. haftada anlamlı değişiklik (**88.2+11.5 mmHg' dan 85.5±9.6 mmHg' ya, p>0.05**), saptanmazken; enalapril grubunda (85.0+11.7 mmHg' dan 77.5+4.5 mmHg' ya, p=0.05), anlamlı düşme saptandı. Diyastolik kan basıncındaki düşme, enalapril grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Serum kreatinin düzeylerinde losartan grubunda 1 ay sonra anlamlı yükselme oldu

(2.45+1.16 mg/dl'den 2.66±1.28 mg/dl'ye, p=0.04). Daha sonraki izlemde 1. aydan 6. aya kadar artış oldu; ancak bu artış istatistiki anlamlılığa ulaşmadı. Enalapril grubunda serum kreatinin düzeyleri birinci ayda yükseldi (2.57+0.65 mg/dl'den 2.88±0.86 mg/dl'ye, p=0.05). Serum kreatinin düzeyindeki yükselme, enalapril grubunda daha belirgin idi ve bu fark birinci aydan sonra altıncı aya kadar devam etti (2.88±0.86 mg/dl'den 3.23±0.76 mg/dl' ye, p=0.003).

Serum K düzeylerinde çalışma boyunca losartan grubunda anlamlı değişim (4.75+0.52 mEq/L' den 5.06+0.75 mEq/L' ye) olmaz iken, enalapril grubunda anlamlı derecede yükselme oldu (4.73+0.57 mEq/L' den 5.39±0.54 mEq/L' ye, p<0.05).

Plazma ürik asit miktarında çalışmanın 12. haftasında losartan grubunda anlamlı azalma (6.18+1.81 mg/dl' den 5.77+2.22 mg/dl' ye, p=0.05) oldu. Çalışmanın 3. ayı ile 6. ayları arasında anlamlı değişim

saptanmadı. Enalapril grubunda ise- çalışma süresi boyunca plazma ürik asit seviyesinde anlamlı değişiklik olmadı ( $6.61 \pm 1.49$  mg/dl' den  $6.52 \pm 0.96$  mg/dl' ye,  $p > 0.05$ ). İdrar ürik asit değerlerinde ise losartan grubunda yükselme oldu ancak bu yükselme istatistik

anlamliğa ulaşamadı ( $19.31 \pm 8.34$  mg/dl' den  $27.25 \pm 6.0$  mg/dl' ye,  $p > 0.05$ ). Enalapril grubunda ise anlamlı değişiklik olmadı ( $22.08 \pm 6.9$  mg/dl' den  $21.33 \pm 0.6$  mg/dl' ye).

**Tablo-1** : Her iki çalışma grubunda, tedavi öncesinde demografik özellikler,arteryel kan basıncı ve bazı laboratuvar parametrelerinin değerleri

Bazal değerler	LOSARTAN (n:14)	ENALAPRİL (n:13)	istatistik
Yaş	51 ± 13	41 ± 15	A.D.
Cins	4E/10K	3E/10K	A.D.
Primer Hastalık	3NBKBY, 3KGN, 4KPN,4PNS	2NBKBY, 1ADPKD, 4KGN, 3KPN, 3PNS	A.D.
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	153,8±13,0	142,1±21,3	A.D.
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	88,18±11,5	85±11,7	A.D.
BUN (mg/dl)	40,57±7,57	43,31 + 11,97	A.D.
Kreatinin (mg/dl)	2,45 ± 1,16	2,57 + 0,65	A.D.
GFR (ml/dk)	36,04 ± 25,92	37,69 ± 17,73	A.D.
Total protein (gr/dl)	7,39 ± 0,65	7,28±0,84	A.D.
Albumin (gr/dl)	3,68 ± 0,51	3,84±0,78	A.D.
Na (mEq/L)	139,36±2,87	<b>140,33±3,11</b>	A.D.
K (mEq/L)	4,75±0,52	4,73±0,57	A.D.
Ürik asit (mg/dl)	6,18±1,81	6,61 ± 1,49	A.D.
Hb (gr/dl)	13,10±2,72	<b>11,12±1,70</b>	A.D.
Hct (%)	40,28±7,57	34,78±5,47	A.D.
Proteinim (gr/giin)	0.80 ± 0.42	1,10±0,85	A.D.
U Na (mEq/L)	62,31±21,65	50,80±22,40	A.D.
U K(mEq/L)	16,05±7,91	17,19±4,79	A.D.
U UA (mg/dl)	19,31±8,34	22,08±6,92	A.D.

A.D.: Anlamlı değil, NBKBY: Nedeni bilinmeyen kronik böbrek yetersizliği, KGN: Kronik glomerülonefrit, KPN: kronik piyelonefrit, PNS: Primer nefroskleroz, ADPKD: Erişkin tipi polikistik böbrek hastalığı, UNa:İdrar sodyumu, UK: İdrar potasyumu, UUA: İdrar ürik asit düzeyi

## TARTIŞMA

Anjiyotensin reseptör blokerlerinin etkilerinin ACE inhibitörlerine çok benzer olmaları nedeni ile teorik olarak eşdeğer düzeyde renal koruyucu etki beklenmesine rağmen, henüz karşılaştırmalı yeterli çalışma yoktur. Deneysel hayvan modellerinde proteinüri ve glomerülosklerozun geriletilmesinde benzer etkinlikte olduğu bildirilmiştir (2, 3, 4). Kliniğimizde kısa bir süre önce yapılan bir çalışmada immunosupressif tedaviye dirençli nefrotik sendromlu

olgularda losartan ve enalapril tedavileri proteinüri üzerine olan etkileri açısından karşılaştırılmıştır (8). Altı aylık izlem süresi sonunda, proteinüri miktarı losartan grubunda  $8.3 \pm 3.8$  gr/gün'den  $3.2 \pm 3.1$  gr/gün'e, enalapril grubunda ise  $6.5 \pm 4.1$ 'den  $6.1 \pm 4.2$  gr/gün'e azalmıştır. Antiproteinürik etki açısından losartan, enalapril üstün bulunmuştur. Böbrek yetersizliği olan hastalarda losartan kullanılan bir çalışmada proteinüri düzeylerinde ortalama % 23 bir azalma saptanmıştır (6).

Çalışmamızda ise iki grupta da anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu durumun muhtemelen hastaların bazal durumda iken proteinüri düzeylerinin düşüklüğü ile ilgili olduğu düşünüldü.

İnsanlardaki böbrek hastalığında ACE inhibitörlerinin ve ATİ reseptör antagonistlerinin etkilerini karşılaştıran çok kısıtlı sayıda bildiri yayınlanmıştır (5, 6). Bir çalışmada nondiyabetik proteinüri ve hipertansiyonlu hastalarda losartan veya enalapril tedavisi proteinüride aynı derecede azalmaya neden olurken, benzer oranda arteriyel basınçta ve filtrasyon fraksiyonunda düşüş, efektif plazma akımında artmaya sebep olmuş; glomerüler filtrasyon değeri ise etkilenmemiştir (5). Kısa bir süre önce böbrek yetersizlikli hastalarda losartan kullanımının etkinliği ve tolerabilitesi ile ilgili bir çalışma yayınlanmıştır (6). Bu çalışmada 112 kronik böbrek yetersizlikli hasta prospektif-kontrolsüz bir şekilde kan basıncı kontrolü, böbrek fonksiyonlarındaki değişiklik ve yan etkiler açısından 12 hafta süre ile izlenmiştir. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçlarında 1. haftadan itibaren anlamlı düşme tespit edilmiştir. Çalışmamızda 4. haftada sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki düşme losartan grubunda, enalapril grubuna göre daha düşük bulundu. Bu durumun çalışmamızdaki tüm hastalara losartan 50 mg/gün dozunda verilmesine bağlı olduğu düşünüldü. Nitekim Toto ve arkadaşlarının (6) çalışmasında olguların yalnızca %28'inde losartan 50 mg/gün dozu ile kan basıncı kontrol altına alınabilmiştir. Daha yüksek dozlarda losartan kullanımı ile hastaların %50'sinde kan basıncı kontrol altına alınabilmiştir. Kronik böbrek yetersizlikli hipertansif hastaların, en azından yarısında losartan daha yüksek dozda ve/veya başka bir ilaç ile birlikte verilmelidir.

Hastaların serum kreatinin düzeyleri her iki çalışma grubunda anlamlı olarak yükselmiştir ancak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Toto ve arkadaşlarının (6) çalışmasında yalnızca 10 hastada serum kreatinin düzeylerinde 0.5-2 mg/dl artış saptanmıştır.

Böbrek yetersizlikli hastalarda renin-angiotensin sisteminin blokajının korkulan bir yan etkisi hiperpotasemidir. Serum K düzeyleri ilk 4 haftada her iki grupta anlamlı farklılık göstermemesine karşın, enalapril grubunda 12. ve 24. haftalarda anlamlı artış gösterdi. Losartan grubunda ise anlamlı fark saptanmadı. Hastaların hiçbirinde serum K düzeylerinde ilacın kesilmesine gerek duyulacak yükselme olmadı. Literatürde de ACE inhibitörleri ile böbrek yetersizlikli hastalarda böbrek yetersizliğinin şiddeti ile orantılı olarak hiperpotasemi geliştiği bildirilmiştir (9). Bu komplikasyon gelişimi açısından, özellikle böbrek

fonksiyon bozukluğu ciddi olan hastaların serum elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir. Klinik olarak losartan kullanımı ile serum K düzeylerinde minör değişiklik olduğu bildirilmiştir (6).

Nakashima ve arkadaşlarının (10) sağlıklı kişilerde yaptıkları bir çalışmada ilk kez losartanın idrar ürik asit atılımını artırdığı ve böylece serum ürik asit seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu etkinin doza bağlı olduğu saptanmıştır. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda losartan kullanımının idrarla ürik asit atılımını artırdığı bildirilmiştir (11). Losartanın böbrek yetersizlikli hastalarda serum ürik asit düzeylerini 1.153 mg/dl civarında düşürdüğü bildirilmiştir (6). Çalışmamızda serum ürik asit düzeyleri, enalapril grubunda anlamlı değişiklik saptanmazken, losartan grubunda 3. ayın sonunda anlamlı olarak düştü. Bu azalma muhtemelen idrar ürik asit düzeylerindeki artış ile ilgilidir. Ancak çalışmamızda görülen bu artış istatistiki anlamlılığa erişmedi.

Azalmış eritropoietin yapımına bağlı gelişen anemi ileri böbrek yetersizliğinin iyi bilinen bir komplikasyondur (12). Transplantasyon sonrası gelişen eritrositöz tedavisinde hem ACE inhibitörleri, hem de losartan etkin bulunmuştur (13, 14, 15). Ayrıca, ACE inhibitörlerinin kullanımının hemodiyaliz hastalarında eritropoetin ihtiyacını arttırdığı ileri sürülmektedir (1, 16, 17). Tüm bu bulgular Ali'nin eritropoietin sentezinde rolü olduğu görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda da hastaların hematokrit düzeylerinde her iki grupta istatistiki olarak anlamlı düşmeler gözlenmiştir.

Hastalarımız yan etkiler açısından çalışma süresi boyunca izlendiğinde, losartan grubunda bir hastada baş ağrısı yakınması gözlemlendi. Bir hastada ise tedavi sırasında 2. ayda böbrek fonksiyonlarında hızlı bir kötüleşme ortaya çıktı ve ilacın kesilmesine rağmen böbrek fonksiyonlarında kötüleşme devam edip 4. ayda hemodiyalize başlanmıştır. Hastanın takibinde bu durumu açıklayacak herhangi bir predispozan faktör (enfeksiyon, obstrüksiyon, nefrotoksik ilaç öyküsü veya renal arter stenozu gibi) saptanmamıştır. Losartan tedavisi sırasında bu şekilde böbrek fonksiyonlarında hızlı kötüleşme izole olgular olarak bildirilmiştir (18, 19). Enalapril grubunda ise 4 hastada kuru nonproduktif öksürük yakınması olmuştur. Ancak hastalar bu yan etki konusunda bilgilendirildikten sonra, hiç bir hastada ilacın kesilmesi gerekmemiştir.

Sonuç olarak, ACE inhibitörleri ile kan basıncında daha etkin bir kontrol sağlanabileceği ve losartan ile etkin bir kan basıncı kontrolü sağlamak için yüksek dozlara veya ilave tedavilere gereksinim duyulabileceği

düşünülmüştür. Böbrek fonksiyonlardaki erken dönemde gelişen hemodinamik bozulma açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Losartan grubundaki böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma gösteren bir hasta dışında her iki grupta önemli bir yan etki gözlenmemiştir. Serum potasyum düzeyleri enalapril grubunda daha fazla yükselme göstermektedir. Serum ürik asit düzeylerinde ise losartan grubunda görülen anlamlı azalma muhtemelen idrarla artmış ürik asit atılımına bağlıdır ve bu etkinin renal hastalığın progresyonu açısından losartan için bir üstünlük olabileceği kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Klahr S, Levey S, Beck GJ, et al. The effect of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994;330:877-884.
2. Anderson S, Jung FF, Ingelfinger JR: Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. *Am J Physiol* 1993, 265:F477-F486.
3. Kohara K, Mikami H, Okuda N, Higaki J, Ogihara T: Angiotensin Blokade and the progression of renal damage in the spontaneously hypertensive rates. *Hypertension* 1993, 21:975-979.
4. Pollock DM, DivishBJ, Polakowski JS, Opgenorth TJ: Angiotensin II receptor blokade improves renal function in rates with reduced renal mass. *Pharmacol Exp Ther* 1993, 267:657-663.
5. Gansevoort RT, De Zeeuw D, De Jong P, Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system; *Kidney Int* 1994,4S:861-867.
6. Toto R, Shultz P, Raj L, Mitchell H, Shaw W, Ramjit D, Toh J, Shahinfar S. Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment. Collaborative Group. *Hypertension* 1998 Feb;31(2):684-91.
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1975; 16:31.
8. Altıntepe L. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AB.D. (Uzmanlık Tezi), İmmunosupressif tedaviye dirençli nefrotik sendromlu hastalarda losartan ve enalapril tedavilerinin karşılaştırılması. 1998.
9. Tannen RL. Disorders of potassium balance. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *The kidney*. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co 1998;999-1037.
10. Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Kanamura M, Pilot study of the uricosuric effect of Dup 753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992, 42:333-335.
11. Mallion JM, Bradstreet DC, Makris L, Goldberg Al, Halasz S, Sweet CS, Lim NY, Madonna O. Antihypertensive efficacy and tolerability of daily losartan potassium compared with captopril in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13:S35-S41.
12. Eschbach JW, Hematologic consequences of renal failure. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *The kidney*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders Co 1991 ;pp:2019-2035.
13. Navarro JF, Garcia J, Macia M, Mora C, Chahin J, Gallego E, Mendez ML, del Castillo N. Effects of losartan on the treatment of posttransplant erythrocytosis. *Clin Nephrol* 1998 Jun;49(6):370-2.
14. Ok E, Akçiçek F, Toz H et al. Comparison of the effect of enalapril and theophylline on polycythemia after renal transplantation, *Transplantation* 1995; 15:59(11): 1623-6.
15. Suhan BA, Brently RR, Borher CV et al. Losartan, an angiotensin II type I receptor antagonist, lower hematocrit in posttransplant erithrocytosis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(6): 1104-8.
16. Matsumura M, Nomura H, Koni I, Mabuchi H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors are associated with the need for increased recombinant human erythropoietin maintenance doses in hemodialysis patients. Risks of Cardiac Disease in Dialysis Patients Study Group. *Nephron* 1997;77(2): 164-8.
17. Schwarzbeck A, Wittenmeier KW, Hallfritsch U. Anaemia in dialysis patients as a side-effect of sartanes. *Lancet* 1998 Jul 25;352(9124):286.
18. Lamb RV, Walton T. Acute renal failure after administration of losartan. *Letter. W V Med J* 1996 Sep-Oct;92(5):241.
19. Ostermann M, Goldsmith DJ, Doyle T, Kingswood JC, Sharpstone P. Reversible acute renal failure induced by losartan in a renal transplant recipient. *Postgrad Med J* 1997 Feb;73(856): 105-7.