

Böbrek Hastalıklarının Tedavisinde Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin II Reseptör Blokerlerinin Kombinasyonu

H. Asuman Yavuz, Gültekin Süleymanlar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya

ÖZET

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) akut sistemik ve kronik lokal etkileri nedeniyle, renal ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Bu sistemin anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) ve/veya anjiyotensin II (A II) reseptör blokerleri (ARB) ile süpresyonunun çeşitli kardiyovasküler ve renal bozuklukların düzeltilmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Son çalışmalara göre ARB'ler de en az ACEI kadar, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diyabetik nefropati tedavisinde etkili bulunmuşlardır. ACEI tedavisi sırasında bradikinin ve anjiyotensin 1-7 seviyelerinde artma görülmektedir. ARB'ler ise A II seviyelerinde artışa neden olarak A II tip 2

reseptör stimülasyonuna neden olurlar. ARB'lerin ACEI'lere göre en önemli klinik avantajı, öksürük ve anjiyoödem gibi yan etkilerinin olmamasıdır. Serum kreatinin seviyesinde progresif artış ve hiperkalemi oluşması tedavinin sonlandırılması için bir endikasyon oluşturursa da, daha önceden bilinen renal hasarı olan hastalarda küçük, stabil artışlar tedavi sonlandırılmasını gerektirmez. ACEI ve ARB'lerin birlikte kullanımı kan basıncı regülasyonunda, kalp yetmezliği ve diyabetik nefropati tedavisinde tek başına kullanımına göre daha fazla avantaj sağlayabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, renin-anjiyotensin, anjiyotensin reseptör blokerleri, ACE inhibitörleri, renal proteksiyon

Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2004;13 (2) 55-62

Giriş

Renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) etkilerini süprese eden ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II (A II) reseptör antagonistlerinin renal ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde önemli avantajları vardır (1). Bu iki grup ilaç, ayrı ayrı veya birlikte, şu endikasyonlarda tercih edilmektedir: Sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliği (4), kronik böbrek hastalığı/yetmezliği (diyabetik veya diyabetik olmayan) (5), miyokard enfarktüsü sonrası (4) ve hipertansiyon (12).

Renin-Anjiyotensin Sistemi

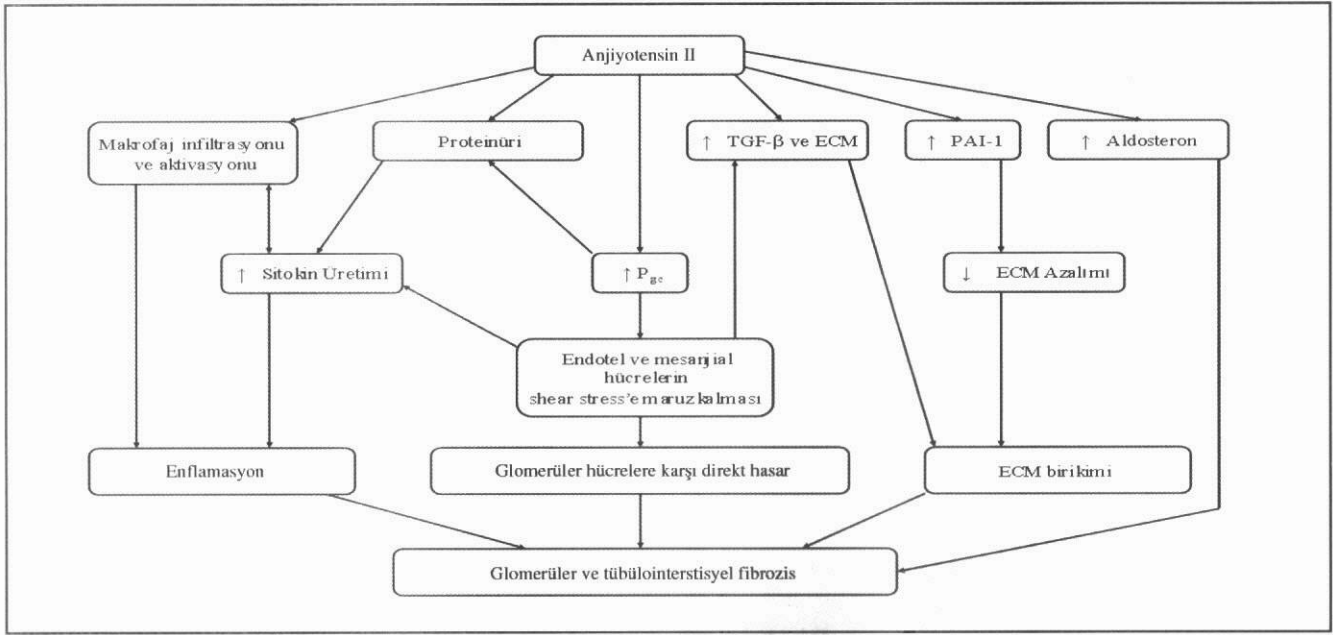
Anjiyotensin II, sekiz amino asitten oluşan bir oligopeptid olup anjiyotensinojenden iki enzimatik ayrılma ile ortaya çıkmaktadır. Anjiyotensinojen dolaşıma karaciğer tarafından verilmektedir. Renin böbreklerde jukstaglomerüler aparat tarafından

glomerüler hipoperfüzyon sonucu üretilmektedir. Renin anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e dönüşümünü katalize etmektedir. Anjiyotensin I aktif olmayan bir decapeptiddir. Anjiyotensin I, anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından anjiyotensin II'ye (A II) dönüşmektedir. A II özel reseptörlerine bağlanarak beyin, böbrek, adrenal, damar duvarı ve kalpte etkilerini göstermektedir.

Anjiyotensin II ve Renal Hasar

Anjiyotensin II kronik renal hasar patogenezinde glomerüler hemodinamik etkileri ve hemodinamik olmayan etkileri ile santral rol oynamaktadır (**Şekil 1**). İzole edilerek perfüzyonu sağlanan böbreklerde A II infüzyonu glomerüllerde moleküllerin büyüklüğüne bağlı selektif geçirgenliğini bozmakta ve proteinüriye neden olmaktadır. Bu A II'nin hemodinamik etkisinin sonucudur ve P_{gc} 'de artışa neden olmaktadır (34-41). *In vitro* çalışmalarda, A II'nin mezangial hücre proliferasyonuna neden olduğu ve *transforming growth factor-β* (TGF-β) ekspresyonunu artırdığı ve sonuçta hücreler arası matriks artışına (ECM) neden olduğu gösterilmiştir

Yazışma adresi: Prof. Dr. Gültekin Süleymanlar
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, Arapsuyu, Antalya
Tel: (0242) 227 43 43
Faks: (0242) 227 44 90
E-posta: gulteksu@superonline.com



Şekil 1.

(42-44). *In vivo* çalışmalarda rat böbreklerinin renin ve anjiyotensinojen ile transfeksiyonunun ECM miktarında yedi gün içinde artışa yol açtığı görülmüştür (45). A II ayrıca endotel hücrelerinden ve vasküler düz kas hücrelerinden plazminojen aktivatör inhibitör salınımını (PAI-1) da artırmaktadır (46-48). Bu ayrıca ECM yıkımını matriks metaloproteinaz ile inhibe ederek ECM artışına neden olmaktadır. Matriks metaloproteinazı aktif forma dönüştürmek için plazmine ihtiyaç duymaktadır (49). A II kronik renal hasarın enflamatuvar bölümünü makrofaj aktivasyonunu uyarak (50) ve fagositozu artırarak (51-53) yapmaktadır. Son olarak, A II adrenal aldosteron üretimini uyarmakta ve aldosteron A II'nin etkilerinden bağımsız olarak renal hasara neden olmaktadır (54).

Plazma Renin Aktivitesi ile Doku Anjiyotensin II İlişkisi

Plazma renin aktivitesi her zaman A II aktivitesinin bir göstergesi olmayabilir; lokal doku A II oluşumunun hipertansiyon patogenezinde önemli yeri vardır. Lokal A II oluşumu ayrıca, neden genç hipertansiyonu olan ve yüksek plazma renin aktivitesine sahip olan hastalarda ACE inhibitörleri en etkili tedavi yöntemi olmasına rağmen, yaşlı hipertansif hastalarda ve düşük plazma renin aktivitesi varlığında da ACE inhibitörü tedavisine yanıtın iyi olduğu

gözlemini de açıklamaktadır. Bu bulgular, intrarenal renin-anjiyotensin sisteminin artmış aktivitesi olduğunu düşündürmektedir. A II'nin glomerüler filtrata ve peritübüler kapillerde lokal konsantrasyonunun plazmadaki konsantrasyonundan 1000 kat daha fazla oluşu bu hipotezi destekler. Bu nedenle RAS sistemi böbrek içinde daha aktiftir ve bu plazma renin seviyesi ölçülerek karşılaştırılmaz.

Böbrek Hastalarında ACE İnhibitörleri Kullanımı

ACE inhibitörlerinin böbrek koruyucu etkisinin klinik çalışmalarda başarılı bir şekilde ortaya çıkması aslında A II'nin kronik renal hasar patogenezindeki merkezi rolünü desteklemektedir. ACE inhibitörlerinin böbrek koruyucu etkisini gösteren ilk klinik çalışma >500 mg/gün'ün üzerinde proteinürisi olan insüline bağlı *diabetes mellitus*'u (IDDM) olan hastalarda yapılmıştır. ACE inhibitörü ile tedavi anlamlı olarak renal klirensteki azalmayı yavaşlatmış ve %50 oranında son nokta olan ölüm, diyaliz veya renal transplantasyonda azalmaya neden olmuştur (55). Bundan sonra devam eden çalışmalarda IDDM ve mikroalbuminürisi olan hastalarda ACE inhibitörü tedavisi aşikâr proteinüriye progresyonu anlamlı derecede azaltmıştır (56). İnsüline bağımlı diyabeti olmayan (NIDDM) ve mikroalbuminürisi olan hastalarda, pek çok çalışmada ACE inhibitörü

tedavisi albüminüri oluşumunu azaltmış veya önlemiştir (57-62). Tip I *diabetes mellitus*'u olan hastalarda ACE inhibitörleri renal korunma ve hipertansiyon kontrolü açısından en önemli tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. RENAAL ve IDNT çalışmalarına göre tip II diyabetik nefropati progresyonunun önlenmesinde ARB'lerin daha etkili olduğu gösterilmiştir. Buna zıt olarak HOPE çalışmasında ACE inhibitörü özellikle ramipril tedavisinin renal yetmezliği olan, diyabetik olan veya olmayan hastaların kardiyovasküler zararlı sonuçlarının önlenmesinde oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (13). Ancak, ALLHAT çalışmasında ACE inhibitörlerinin tiyazid diüretiklerine göre daha az kardiyak koruyucu etkilerinin olduğu gözlenmiştir. Diyabetik olmayan kronik böbrek yetmezliğinde de ACE inhibitörlerinin böbreği koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. İlk çalışma, diyabetik olmayan, ancak böbrek hasarı bulunan geniş bir hasta grubunda yapılmıştır. Bu çalışmada, hastalarda son dönem olan kreatinin seviyesinde iki kat artış ve diyaliz tedavisine ulaşmada %53 oranında azalma saptanmıştır. Ancak plasebo ile ACE inhibitörü kullanan grup arasında kan basıncında anlamlı düşme olması (ACE inhibitörü kullanan grup), bu %53 oranındaki azalmanın kan basıncı regülasyonuna mı, yoksa ACE inhibitörünün diğer yararlı etkilerine mi bağlı olduğu ayırımına yardımcı olmamıştır (63). Buna ters olarak, *Ramipril Efficacy In Nephropathy* (REIN) çalışmasında, diyabetik olmayan, kronik renal hasarı olan hastalarda ACE inhibitörü veya plasebo kullanan gruplar arasında tansiyon regülasyonu açısından fark saptanmamıştır. Başlangıçta >3g/gün'ün üzerinde proteinüri olan hastalarda ACE inhibitörü tedavisi alan grupta GFR'de daha yavaş bir azalma olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır (64). Çalışmanın ikinci fazında plasebo grubuna da ACE inhibitörü tedavisi verilmiş ve daha önceden ACE inhibitörü alan grup mevcut tedavilerine devam etmiştir. Daha önceden de belirtildiği gibi, ACE inhibitörü alan hastalarda renal klirensteki azalma yaşanmıştır.

Diyabete bağlı olan ve olmayan kronik böbrek yetmezliği formlarında da RAS'ın ACE inhibitörleri ile blokajı böbrek fonksiyonlarındaki kaçınılmaz bozulmayı yavaşlatmasına sebep olmuştur (17-22). Artık renal fonksiyonun korunmasına yönelik standart tedavi yöntemlerinin içine ACE inhibitörleri de dahil edilmektedir. Bu bulgular, RAS'ın kronik böbrek yetmezliği patogenezindeki önemini ortaya koymaktadır.

Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri

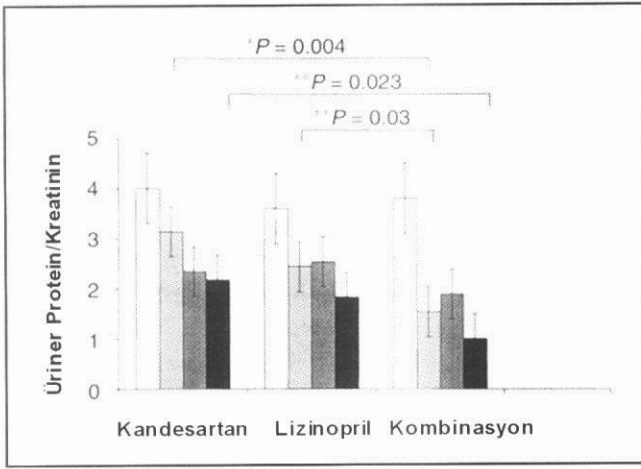
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve AT(1)R blokerleri RAS'ın farklı bölümlerine etki ederek RAS inhibisyonuna yol açmaktadırlar. ACE inhibisyonu A I'den A II oluşumunu önlemektedir ve sonuçta renin seviyesinde artışa yol açmaktadır. Çünkü A II jukstaglomerüler aparatından (JGA) renin üretimini *feedback* etki ile önlemektedir. Buna zıt olarak AT(1)R blokerleri hem renin hem de A II seviyelerinde artışa yol açmaktadır. Bu farklı seviyelerdeki RAS inhibisyonunun en az iki alanda önemli terapötik etkinliği olabilir.

İlki, ACE inhibitörleri sadece ACE bağımlı A II üretimini bloke etmektedir; ancak AT(1)R blokerleri ise reseptör düzeyinde RAS inhibisyonuna neden olmaktadır. ACE inhibisyonu varlığında, A II'nin diğer proteazlarla üretildiği gösterilmiştir (65-67). ACE'den bağımsız A II üretimi pek çok organda gösterilmiş olmakla birlikte, böbrekte kimaz seviyesi ölçülemeyecek kadar azdır (68-70). Bu bulgunun ACE inhibitörü kullanan hastalardaki etkisi henüz bilinmemektedir.

İkincisi, iki AT reseptör alttipi olduğu bilinmektedir. Alt tip 1'in blokajı [AT(1)R] A II seviyelerinde artışa neden olarak AT(2)R stimülasyonuna neden olmaktadır (2). A II'nin bütün bilinen etkileri AT(1)R tarafından yapılmaktadır. Bunlar; vazokonstriksiyon, aldosteron sentezi ve salınımının uyarılması, renal tübüllerde su ve sodyum reabsorpsiyonudur (71-73). AT(2)R rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. A II'nin ana etkilerinde rol almamakla birlikte, AT(2)R fetal böbrek gelişiminde (74-75), basınca bağlı natriürez düzenlenmesinde (68-70), A II'ye bağlı renal nitrik oksit üretiminde (76), renal prostaglandin E₂'nin prostaglandin F_{2α} dönüşümünde (77) rol oynamaktadır. Ek olarak, AT(2) reseptörleri AT(1) reseptörlerinin bazı etkilerini dengelemektedir. AT(2)R uyarılmasının antiproliferatif, antifibrotik ve antihipertansif etkileri ve belki de kronik renal hastalıkta koruyucu etkileri bulunmaktadır.

Böbrek Hastalıklarında Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri

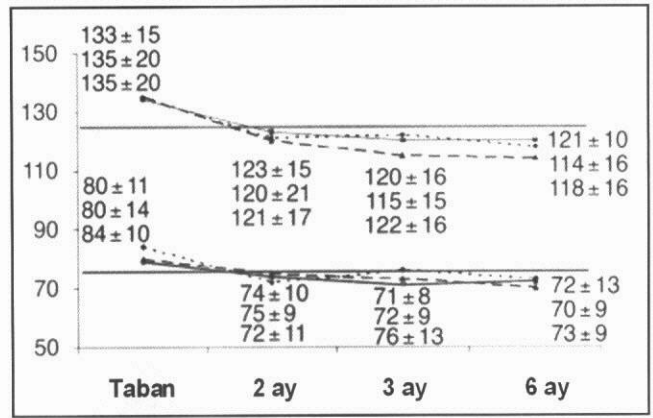
ACE inhibitörleri hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diyabetik nefropati tedavisinde ilk seçenek ajan olarak kullanılmaktadır. Son dönemlerde AT(1)R selektif antagonistleri de (ARB) klinikte sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (1). Çalışmalara ve klinik gözlemlere göre ARB'ler de, en az ACE inhibitörle-



Şekil 2. Mean \pm SD idrar protein/kreatinin oranı (g/gün). Semboller: (□)bazal; (▨)2 ay; (▩)3 ay; (■)6 ay.

ri kadar, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diyabetik nefropati tedavisinde etkilidir (3). Her iki grup ilaç aynı sistemi bloke etmelerine rağmen, ACE inhibitörlerinde bradikinin ve anjiyotensin 1-7 seviyelerinde artma görülmektedir. ACE inhibitörlerinde görülen bradikinin ve anjiyotensin 1-7 artışının bu grup ilaçların antihipertansif etkilerine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (1). AT(1)R antagonistlerinin ACE inhibitörlerine göre en önemli klinik avantajı bradikinin artışına bağlı olarak gelişen ACE inhibitörlerinde görülen öksürük yan etkisinin olmamasıdır.

Anjiyotensin I reseptör antagonistlerinin böbreği koruyucu etkileri hipertansiyonu ve renal hastalığı olan hastalarda yapılan çalışmalarda renal klirens ve proteinüride düzelme ile gösterilmiştir. Bu çalışmalardan ilki, orta derecede bozulmuş böbrek fonksiyonları olan 11 hastada (hipertansiyonu ve proteinürisi olan) yapılmış olan bir çalışmadır. ACE inhibitörleri ve AT(1)R blokerleri ayrı ayrı kullanılmış ve her iki tedavi grubunda da ortalama arteriyel basınçlarında benzer azalma saptanmıştır (78). Seksen dört hastada yapılan, daha ciddi renal hasar olduğu bir başka çalışmada ise, losartan sistemik kan basıncı regülasyonunda etkili bulunmuş, ancak kreatinin klirensinde değişiklik olmadığı gözlenmiştir (79). ELITE çalışmasında 722 hastaya (sınıf II-IV kardiyak yetmezlik, serum kreatinin $<2,5$ mg/dl, yaş >65) randomize olarak losartan veya kaptopril tedavisi 8 hafta süresince verilmiştir. Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası serum kreatinin seviyesin-



Şekil 3. Tedavi gruplarında çalışma dönemi boyunca olan kan basıncı değişiklikleri (mmHg); p değeri çalışmanın herhangi bir döneminde anlamlı değil. Semboller: (—) kandesartan; (- - -) lisinopril; (.....) kandesartan+lisinopril.

de $>0,3$ mg/dl artış olmasıdır. Her iki tedavi grubunda da primer sonlanım açısından farklılık (%10,5 her iki grupta) bulunmamaktadır. Ayrıca kardiyak yetmezlik düzelmesinde veya sistemik ve renal etkiler açısından gruplar arası farklılık saptanmamıştır (80). Renal transplant alıcılarında hipertansiyon ve minimal düzeyde renal etkilenmede kullanılan AT(1)R blokerleri serum kreatinin düzeylerinde küçük, stabil artışlara neden olmuştur (81). Serum kreatinin seviyelerinde benzer artışlar ACE inhibitörü tedavisi başlangıcından sonra da gözlenmiştir. Serum kreatinin seviyesinde progresif artış olması tedavi sonlandırılması için bir endikasyon teşkil ederken, daha önceden bilinen renal hasarı olan hastalarda küçük, stabil artışlar tedavi sonlandırılması için endikasyon değildir. Bir çalışmada antihipertansif tedaviye başlandıktan sonra GFR'deki azalmanın tedavi devamında GFR'nin progresif olarak kötüleşmesini önlediği gösterilmiştir (82). Bu nedenle ACE inhibitörü veya AT(1)R antagonisti başlandıktan sonra serum kreatinin seviyesinde olan küçük, stabil artışlar hemodinamik sebeplerden kaynaklanmaktadır ve intraglomerüler basınç düşüklüğünün bir yansımasıdır. Bu uzun dönem renal korunmanın başlangıcını göstermektedir. Elde edilen klinik bilgilere göre, AT(1)R antagonist tedavisi ACE inhibitörü tedavisine benzer şekilde sistemik ve renal vazodilatasyona neden olmaktadır; her iki grup ilaç renal hemodinamik etkilerinden dolayı renal hasarın önlenmesine sebep olmaktadır.

Kombinasyon Tedavisi: ACE İnhibitörleri ve Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri

ACE inhibitörü ve ARB'lerin birlikte kullanımı kan basıncı regülasyonunda, kardiyak yetmezlik ve diyabetik nefropati tedavisinde tek başına kullanımına göre daha fazla avantaj sağlamaktadır (6-11). İdrar protein atılımının azalması ve kan basıncı kontrolünün daha iyi olması, bağımsız olarak renal fonksiyondaki bozulmayı önlemektedir (23-27). ACE inhibitörü ve ARB kombinasyonunun Kincaid-Smith ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ACE inhibitörünün tek başına kullanımına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (16). Bu çalışmada, orta derecede kronik böbrek yetmezliği ve proteinürisi olan ve ACE inhibitörü kullanan 60 hastaya 8 mg kandesartan tedavisi eklenmiştir. Sonuçta hastaların kan basıncı regülasyonu, renal hasarın progresyonu ve proteinüride anlamlı düzeyde düzelmeye saptanmıştır. Luno ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çok merkezli çalışmada (lisinopril 40 mg/gün ve kandesartan 32 mg/gün) proteinüride (**Şekil 2**) ve antihipertansif (**Şekil 3**) etkide, kombine tedavide belirgin farklılık saptanmıştır (33). Fakat başka bir çalışmada (28), orta derecede kronik böbrek yetmezliği olan ve lisinopril 40 mg kullanan 16 hastaya 50 mg losartan eklenmesiyle, ne kan basıncında ne de proteinüride değişiklik olduğu gösterilmiştir. Kronik böbrek yetmezliğinde valsartan ve benzepril kombinasyonu kullanılarak yapılan çalışmada, hastaların serum kreatinin seviyelerinde anlamlı yükselme olduğu gösterilmiştir (29). Ancak hastaların proteinüri düzeylerindeki değişiklik dikkate alınmamıştır. Randomize olmayan, iki küçük ek çalışmada, ACE inhibitörü ve AARB kombinasyonu kullanılmıştır. Çalışmanın birinde sekiz IgA glomerülonefriti olan hasta, diğerinde ise 11 kronik böbrek yetmezliği olan hasta bulunmaktadır. Her iki çalışmada da losartan ACE I tedavisine eklendiği zaman proteinüride azalma olduğu gösterilmiştir (30-31). Mogensen ve arkadaşlarının diyabetik hastalarda yaptığı bir çalışmada ise (32) kandesartan ve lisinopril kombinasyonunun her iki ilacın tek başına kullanımına göre mikroalbuminüri seviyesinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.

ACE İnhibitörlerinin ve Anjiyotensin II Blokerlerinin Yan Etkileri

Yapılan çalışmalara göre, ACE inhibitörlerinin ve ARB'lerin yan etki profili diğer grup ilaçlara göre da-

ha düşüktür ve beta blokerlere göre sol ventrikül hipertrofinin gerilemesinde daha etkilidirler. Bu grup ilaçlar ürik asit, glukoz ve lipid düzeylerinde değişikliklere yol açmamakta ve insülin direncinde azalmaya neden olmaktadır. Erkeklerde erektil disfonksiyona yol açmamaktadırlar. Öksürük, ACE inhibitörlerinin en önemli yan etkisidir; bu ilaçları kullanan hastaların yaklaşık olarak %9'unda görülmektedir. Anjiyoödem, potansiyel olarak hayatı tehdit eden ve 3/1000 oranında görülen önemli bir komplikasyondur. ACE inhibitörü veya ARB kullanan hastalarda hiperkalemi oranı %1'den azdır. Ancak, renal yetmezliği, *diabetes mellitus*'u olan, NSAID tedavisi alan ve potasyum tutucu diüretik kullanan ve heparin tedavisi alan hastalarda hiperkalemi gelişme oranı yüksektir (14,15). ACE inhibitörleri ve ARB'ler bilateral renal arter darlığı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Tek taraflı renal arter darlığı olan hastalarda da iyatrojenik renal yetmezliğe yol açabilmesi nedeniyle kullanımı kontrendikedir. Ayrıca bu iki grup ilacın gebelikte kullanımı kontrendikedir.

Sonuç

Bütün çalışmalardan anlaşıldığı üzere, ACE inhibitörleri ve AT(1)R blokerleri RAS sisteminin etkilerini farklı düzeylerde bloke etmekte ve her iki grup ilaç, renal koruyucu etkilerini primer olarak bu mekanizma aracılığı ile yürütmektedir. ACE inhibitörleri ile olan bu başarılı etki AT(1)R antagonistlerinin de başarılı olacağına bir göstergesidir. AT(1)R blokerleri ile ilgili yeterli klinik bilgi henüz oluşmamıştır. Ancak, şu ana kadar yapılan çalışmalara göre, ACE inhibitörlerine eşit etkileri bulunmakta olduğu gösterilmiştir. Halen ACE inhibitörleri renal korumada birinci sırada olan bir tedavi yöntemidir ve ancak ACE inhibitörüne bağlı yan etkiler ortaya çıktığı zaman tercih edilmesi gereken ilaç grubu AT(1)R blokerleri olmalıdır.

Kaynaklar

1. Stergiou GS, Skeva II. Renin-Angiotensin system blockade at the level of the Angiotensin converting enzyme or the Angiotensin type-1 receptor: similarities and differences. *Curr Top Med Chem.* 2004;4(4):473-81.
2. Ferraro CM, Chappell MC, Dean RH, et al. Novel angiotensin peptides regulate blood pressure, endothelial function, and natriuresis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1716-1722.
3. Stanton A. Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3(6):389-94.
4. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular

- dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575.
5. Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G. ACE inhibitors to prevent end-stage renal disease: when to start and why possibly never to stop: a post hoc analysis of the REIN trial results. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2832-2837.
 6. Russo D, Pisani A, Balletta MM, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999;33: 851.
 7. Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C, et al. 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.
 8. Laverman GD, Navis G, Henning RH, et al. Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int* 2002;62:1020.
 9. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117.
 10. Campbell R, Sangalli F, Peticucci E, et al. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 2003;63:1094.
 11. Thurman JM, Schrier RW. Comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on blood pressure and the kidney. *Am J Med* 2003; 114:588.
 12. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
 13. Abbott KC, Bakris GL. What have we learned from the current trials? *Med Clin North Am* 2004;88(1):189-207.
 14. Pollare T, Lithell H, Berne, C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321:868.
 15. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;286:1882.
 16. Kincaid-Smith P, Kenneth Fairley, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002 (17):597-601.
 17. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial: Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN): Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998;352:1252-1256.
 18. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981;241:F85-F93.
 19. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982;307:652-9.
 20. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, et al. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1985;76:612-619.
 21. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986;77:1993-2000.
 22. Blantz RC, Konnen KS, Tucker BJ. Angiotensin II effects upon the glomerular microcirculation and ultrafiltration coefficient of the rat. *J Clin Invest* 1976;57:419-434.
 23. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: From ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000;57:1803-1817.
 24. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to Type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2001;345:851-860.
 25. Brenner B, Cooper M, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 2001;345: 861-869.
 26. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2001; 345:870-878.
 27. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995; 123:754-762.
 28. Agarwal R. Add-on angiotensin receptor blockade with maximised ACE inhibition. *Kidney Int* 2001;59:2282-2289.
 29. Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C, et al. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. *J Hypertension* 2000;18:89-95.
 30. Russo D, Pisani A, Balletta MM, 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.
 31. Zoccali C, Valvo E, Russo D, et al. Antiproteinuric effect of losartan in patients with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:234-235.
 32. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-1444.
 33. Luño J, Barrio V, Goicoechea MÁ, et al. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int* 2002;62(s82):47-52.
 34. Myers B, Deen WM, Brenner BM. Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat. *Circ Res* 1975;37:101-110.
 35. Miller PL, Rennke H, Meyer TW. Glomerular hypertrophy accelerates hypertensive glomerular injury in rats. *Am J Physiol* 1991;261:F459-F465.
 36. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, et al. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986;77: 1925-1930.
 37. Westenend PJ, Nooyen YA, Van der Krogt JA, et al. The effect of a converting enzyme inhibitor upon renal damage in

- spontaneously hypertensive Fawn Hooded rats. *J Hypertens* 1992;10:417-422.
38. Sakemi T, Baba N, Yoshikawa Y. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates hypercholesterolemia and glomerular injury in hyperlipidemic Imai rats. *Nephron* 1992; 62: 315-321.
 39. Moulder JE, Fish BL, Cohen EP. Treatment of radiation nephropathy with ACE inhibitors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:93-99.
 40. Anderson S, Rennke HG, Zatz R. Glomerular adaptations with normal aging and with long-term converting enzyme inhibition in rats. *Am J Physiol* 1994;267:F35-F43.
 41. Lapinski R, Perico N, Remuzzi A, et al. Angiotensin II modulates glomerular capillary permselectivity in rat isolated perfused kidney. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:653-660.
 42. Kagami S, Border WA, Miller DE, et al. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994;93:2431-2437.
 43. Ray PE, Bruggeman LA, Horikoshi S, et al. Angiotensin II stimulates human fetal mesangial cell proliferation and fibronectin biosynthesis by binding to AT1 receptors. *Kidney Int* 1994;45:177-184.
 44. Wolf G, Haberstroh U, Neilson EG. Angiotensin II stimulates the proliferation and biosynthesis of type I collagen in cultured murine mesangial cells. *Am J Pathol* 1992;140:95-107.
 45. Arai M, Wada A, Isaka Y, et al. In vivo transfection of genes for renin and angiotensinogen into the glomerular cells induced phenotypic change of the mesangial cells and glomerular sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;206:525-532.
 46. Feener EP, Northrup JM, Aiello LP, et al. Angiotensin II induces plasminogen activator inhibitor-1 and -2 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1995;95:1353-1362.
 47. van Leeuwen RT, Kol A, Andreotti F, et al. Angiotensin II increases plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue-type plasminogen activator messenger RNA in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circulation* 1994;90:362-368.
 48. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells: A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995;95:995-1001.
 49. Baricos WH, Cortez SL, el-Dahr SS, Schnaper HW. ECM degradation by cultured human mesangial cells is mediated by a PA/plasmin/MMP-2 cascade. *Kidney Int* 1995; 47:1039-1047.
 50. Hahn AW, Jonas U, Buhler FR, et al. Activation of human peripheral monocytes by angiotensin II. *FEBS Lett* 1994;347: 178-180.
 51. Foris G, Dezso B, Medgyesi GA, et al. Effect of angiotensin II on macrophage functions. *Immunology* 1983;48:529-535.
 52. Keane WF, Raij L. Relationship among altered glomerular barrier permselectivity, angiotensin II, and mesangial uptake of macromolecules. *Lab Invest* 1985;52:599-604.
 53. Weinstock JV, Kassab JT. Angiotensin II stimulation of granuloma macrophage phagocytosis and actin polymerization in murine schistosomiasis mansoni. *Cell Immunol* 1984;89:46-54.
 54. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996;98:1063-1068.
 55. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
 56. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996;39:587-593.
 57. Sano T, Kawamura T, Matsumae H, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent micro-albuminuria in well-controlled hypertensive and normotensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:420-424.
 58. Trevisan R, Tiengo A. Effect of low-dose ramipril on microalbuminuria in normotensive or mild hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients: North-East Italy Microalbuminuria Study Group. *Am J Hypertens* 1995;8:876-883.
 59. Sano T, Hotta N, Kawamura T, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: Results of a 4-year, prospective, randomized study. *Diabet Med* 1996;13:120-124.
 60. Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B, et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 1996;10:185-192.
 61. Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997; 20:1576-1581.
 62. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
 63. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency: The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:939-945.
 64. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-1863.
 65. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, et al. Antihypertensive therapy with MK 421: Angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4:966-972.
 66. Arakawa K. Serine protease angiotensin II systems. *J Hypertens* 1996;14(Suppl 5):S3-S7.
 67. Mento PF, Wilkes BM. Plasma angiotensins and blood pressure during converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1987;9:III42-III48.
 68. Nishimura H, Hoffmann S, Baltatu O, et al. Angiotensin I converting enzyme and chymase in cardiovascular tissues. *Kidney Int* 1996;49(Suppl 55):S18-S23.
 69. Urata H, Boehm KD, Philip A, et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest* 1993;91:1269-1281.
 70. Urata H, Strobel F, Ganten D. Widespread tissue distribution of human chymase. *J Hypertension* 1994;12(Suppl 9):S17-S22.
 71. Clark KL, Robertson MJ, Drew GM. Role of angiotensin AT1 and AT2 receptors in mediating the renal effects of angiotensin II in the anaesthetized dog. *Br J Pharmacol* 1993;109:148-156.

72. Ardaillou R. Angiotensin II receptors. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(Suppl 11):S30-S39.
73. Chung O, Kuhl H, Stoll M, et al. Physiological and pharmacological implications of AT1 versus AT2 receptors. *Kidney Int* 1998;54(Suppl 67):S95-S99.
74. Shanmugam S, Llorens-Cortes C, Clauser E, et al. Expression of angiotensin II AT2 receptor mRNA during development of rat kidney and adrenal gland. *Am J Physiol* 1995; 268: F922-F930.
75. Nishimura H, Yerkes E, Hohenfellner K, et al. Role of the angiotensin type 2 receptor gene in congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT, of mice and men. *Mol Cell* 1999;3:1-10.
76. Siragy HM, Carey RM. The subtype 2 (AT2) angiotensin receptor mediates renal production of nitric oxide in conscious rats. *J Clin Invest* 1997;100:264-269.
77. Siragy HM, Carey RM. The subtype 2 angiotensin receptor regulates renal prostaglandin F2 alpha formation in conscious rats. *Am J Physiol* 1997;273:R1103-R1107.
78. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1999;445:861-867.
79. Toto R, Shultz P, Raij L, et al. Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment: Collaborative Group. *Hypertension* 1998;31:684-691.
80. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-752.
81. del Castillo D, Campistol JM, Guirado L, et al. Efficacy and safety of losartan in the treatment of hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1998;54(Suppl 68):S135-S139.
82. Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int* 1997;51:793-797.