

Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri ve Yeni Bir Ajan: Olmesartan Medoksomil

Uzm. Dr. Rahmi YILMAZ, Prof. Dr. Yunus ERDEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Ünitesi, ANKARA

Hipertansiyon; periferik damar hastalıkları, böbrek yetmezliği, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar gibi ölümcül komplikasyonların gelişimine neden olan ciddi bir risk faktörüdür. Bu hastalıkların gelişimi kan basıncı yüksekliği ile orantılı biçimde artmaktadır. Hipertansiyonu olan hastaların sadece %2-29'unda kan basıncı kontrolü sağlanabilmektedir (1). Yüksek kan basıncının etkin kontrolü, morbidite ve mortalitede belirgin azalmaya neden olur. Bu yüzden hayatı tehdit eden bu durumun etkin olarak tedavi edilmesi günümüzde modern tıbbın önceliği haline gelmiştir.

RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEMİ (RAS) ve RAS İNHİBİTÖRLERİ

Kan basıncı, birçok sayıda karmaşık ve iç içe geçmiş biyolojik sistemlerin kontrolü altındadır. Renin anjiyotensin sistemi (RAS), kan basıncı düzenlenmesinde yer alan bir kaskad oluşturan enzimler zinciridir. Anjiyotensin II, RAS'nin etkin hormonudur. Hipertansiyon gelişiminde vasküler tonusu, sıvı hacmini ve elektrolit dengesini düzenleyerek önemli rol oynamaktadır. Anjiyotensin II sentezi, karaciğerde bir α_2 globulin olan anjiyotensinojenin üretimi ile başlar. Anjiyotensinojen, böbrekten salgılanan bir enzim olan renin ile parçalanarak aktif olmayan decapeptid yapısındaki anjiyotensin I'e dönüşür. Anjiyotensin I ise karboksipeptidaz yapısındaki anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile RAS'nin etkin molekülü

olan oktapeptid yapısındaki anjiyotensin II'ye çevrilir. Anjiyotensin II, AT_1 ve AT_2 olarak adlandırılan iki tip reseptöre bağlanarak etki eder. Anjiyotensin II'nin fizyolojik etkileri çoğunlukla AT_1 üzerinden gerçekleşmektedir. Bu etkiler vazokonstriksiyon, aldosteron salınımı, antidiüretik hormon sentezi, sempatik aktivasyon ve böbrek tübüllerinden tuz emilimi olarak sayılabilir. Tüm bu etkiler, hipertansiyon gelişimine neden olmaktadır (2). Hipertansiyon gelişiminde en önemli etki, anjiyotensin II'nin arteryel düz kaslar üzerindeki direkt kontraksiyon etkisidir. Bunlara ek olarak kalp üzerindeki pozitif inotropik etkisi, kan basıncını yükseltmesinde az da olsa katkıda bulunmaktadır. Anjiyotensin II aynı zamanda endotel hücrelerinde düzensizlik, medial hipertrofi ve bağ dokusunda artışa sebep olarak ateroskleroza neden olur. Anjiyotensin II, kalp kasında miyozitlerde büyümeye, sol ventrikül hipertrofisine ve kalp yetmezliği gelişimine sebep olur. Böbrek yetmezliği gelişimi, glomerüler dolaşım bozuklukları ile anjiyotensin II ilişkisi yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. Yukarıda saydığımız nedenlerden de anlaşılacağı gibi anjiyotensin II'nin aktivasyonunun engellenmesi, kan basıncı tedavisinin ötesinde tüm fizyolojik sistemlerin korunması için anahtar hedeflerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anjiyotensin II'nin kan basıncı kontrolündeki önemi RAS inhibitörlerinin keşfinden sonra daha iyi anlaşılmıştır. RAS'yi bloke etmek için kullanılan inhibitörler üç başlık altında toplanmaktadır. Bunlar;

1. Renin inhibitörleri,
2. ACE inhibitörleri,
3. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri

Angiotensin II Receptor Blockers and a New Agent: Olmesartan Medoxomil

Anahtar Kelimeler: Anjiyotensin, blokerler, ilaçlar

Key Words: Angiotensin, blockers, drugs

olarak sıralanabilir. AT₁ reseptör antagonistleri, AT₁ antagonistleri, sartanlar veya anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) olarak adlandırılmaktadır. Anjiyotensin II'nin oluşumunun engellenmesi için substrata yüksek oranda spesifik bir aspartik proteaz olan reninin inhibisyonu ilk akla gelebilecek yoldur. Oral olarak kullanılan renin inhibitörlerinin biyoyararlanımındaki düşüklük ve üretimindeki yüksek maliyet kullanımını güçleştirmektedir (3). ACE inhibitörleri, anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü engeller. ACE aynı zamanda bir kininaz olarak rol oynamakta ve bradikinin benzeri kininlerin yıkımını sağlamaktadır. ACE inhibitörlerinin kullanımı ile kinin serum düzeyleri yükselmektedir. Kininler vazodilatasyon yaparak kan basıncının düşmesine yardımcı olur. Fakat kinin düzeylerinin artması, allerjik reaksiyonların oluşumuna ve ölümcül anjiyoödem tablosunun gelişimine neden olabilir (4).

Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri

Hipertansiyon tedavisinde henüz ACE inhibitörleri kullanıma girmeden önce anjiyotensin II reseptör blokeri saralasinin kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (5). Bu ilacın intravenöz (IV) oluşu ve düşük renin düzeyi olan hastalarda kısmi agonist etkisi nedeniyle kan basıncını artırıcı etkisi yaygın kullanımını engellemiştir. 1990'lı yıllarda anjiyotensin II'nin en azından iki esas reseptörü olduğu bulunmuştur. Tip I (AT₁) reseptör subtipi anjiyotensin II'nin fizyolojik etkilerinin büyük çoğunluğunu gerçekleştirdiği reseptördür. Bu reseptörlerin sinyal mekanizmalarında ve fonksiyonlarında farklılık vardır. Hücre çoğalması ve kan basıncı üzerine etkileri birbirleri ile zıt etkiler taşımaktadır. Bu etkiler gözönüne alınarak hipertansiyon tedavisinde seçici AT₁ reseptör antagonistleri geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur.

Anjiyotensin II reseptör blokerleri; ACE inhibitörleri ile karşılaştırıldığında RAS'nin blokajında daha etkin ve daha özgün olarak düşünülmektedir. Son yıllarda anjiyotensin II sentezinin ACE dışı bazı enzimlerle de olduğu gösterilmiştir. ACE dışı enzimlerle anjiyotensin II sentezi, normal fizyolojik koşullarda tartışmalı olmakla birlikte, ilaç tedavisi esnasında ve nefrektomi sonrasında ön plana çıkmaktadır. Cathepsin G, tonin ve doku plazminojen aktivatörü anjiyotensinojeni anjiyotensin II'ye direkt olarak dönüştürmektedir. Cathepsin G tonin, kimaz ve kimostatin-hassas anjiyotensin II oluşturan enzimler aynı zamanda anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü sağlamaktadır. ACE inhibitörleri ile anjiyotensin II'nin sentezi ve etkileri tam olarak engellenememektedir. Bu nedenlerle ARB kullanımı ile reseptör-

ler tam bloke edildiğinden ACE inhibitörleri kullanımına göre anjiyotensin II'nin daha etkin engelleneceği öne sürülmektedir (6). Anjiyotensin reseptör blokerleri, ACE inhibitörlerine benzer şekilde anjiyotensin II'nin vazokonstriktör etkisini azaltarak periferik vasküler direnci düşürür (7). Bu hipotansif etki kardiyak atım hacminde, kalp hızında ve glomerüler filtrasyon hızında azalmaya yol açmaz (8). Anjiyotensin II'nin doku düzeyinde reseptörlere bağlanmasının engellenmesi vazodilatasyon etkinin ötesinde diğer kardiyovasküler ve renal etkilerin ortaya çıkmasını sağlar. Bu etkiler;

1. Böbrek kan akımında artış, aldosteron düzeyinde düşmeye bağlı natriürezis,
2. Direkt etki ile tübüler sodyum emiliminde azalma,
3. Nitrik oksite bağlı endotel fonksiyonlarında iyileşme,
4. Vasküler hipertrofide gerileme,
5. Sempatik sinir sistemi aktivasyonunda ve presinaptik noradrenalin salınımında azalma,
6. Noradrenalin veya anjiyotensin II'nin postjunctional kan basıncını artırıcı etkisinde inhibisyon,
7. Santral anjiyotensin II'ye bağlı sempatik uyarı artışında inhibisyon ve vazopressin salınımında azalma,
8. Santral baroreseptörlerde inhibisyon,
9. Santral sinir sistemi (SSS) noradrenalin sentezinde azalma,
10. Susama merkezinde inhibisyon,
11. RAS'ye bağlı endotelin 1 aktivasyonunda inhibisyon olarak sayılabilir.

ARB'lerin antihipertansif etkisi, RAS sisteminin aktivasyonuna bağlıdır. ARB'ler, AT₁ reseptörüne anjiyotensin II'nin bağlanmasını engellediğinden, bu molekül zıt etkilere neden olan AT₂ reseptörlerine yönelir. Sonuç olarak, AT₂ reseptörlerinin uyarılması vazodilatasyonun artmasına neden olacaktır (bre 215). ARB'ler aynı zamanda anjiyotensin 1-7, AII, AIII ve AIV benzeri serum anjiyotensin peptidlerinin artmasına neden olmaktadır. Bu peptidler bağlandıkları reseptörlerle uyumlu olarak vazokonstriksiyonu, böbrek kan akımını ve vasküler hipertrofiyi etkilemektedir (9).

ARB'ler, peptid ve peptid olmayan yapıları, metabolizmaları ve potansiyel etkileri farklılık gösteren analoglardır. Günümüzde klinik kullanımda olan yedi tür ARB bulunmaktadır. Oral olarak biyoyararlanımı olan ilk ARB, losartandır. Birçok diğer ARB losartandan üretilmiştir. ARB'ler; yapısındaki moleküler yapılarına göre bifenil tetrazol türevleri (kandesartan

sileksetil, eprosartan, irbesartan, losartan potasyum, olmesartan medoksomil), nonbifenil tetrazol türevleri (telmisartan) ve nonheterosiklik türevler (valsartan) olarak kategorize edilebilir. ARB'leri aynı zamanda AII'yi antagonize etme yeteneklerine göre kompetif (losartan, eprosartan) ve nonkompetif (kandesartan sileksetil, irbesartan, valsartan, telmisartan, olmesartan) olarak sınıflandırılır (Tablo 1,2,3).

Anjiyotensin II AT₁ reseptör blokerleri hafif, orta ve şiddetli hipertansiyon tedavisinde etkin ve güvenli olarak kullanılan ajanlardır. Yapılan çalışmalarda, ilk tedavi basamağında tek başına veya diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılabilirler. ACE inhibitörleri ile karşılaştırıldığında etkinlik açısından benzerdirler (10). Böbrek yetmezliği, diyabeti, kalp yetmezliği, renal transplantasyon, koroner arter hastalığı ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda hipertansiyona bağlı son organ hasarını engelleyici etkileri gösterilmiştir (11). Başka antihipertansif ilaç gruplarındaki ajanlar ile ARB'ler karşılaştırıldığında benzer kan basıncı düşüşü sağlamaktadırlar (bre 313).

Tek doz ilaç ile 24 saat kan basıncı kontrolü sağlanabilmektedir. ARB'ler ile hipertansiyon tedavi yanıtı %40-60 arasında değişmektedir. Normal kan basıncı döngüsünü etkilememektedirler (12). Tedavi etkinliği dört-altı haftada başlamaktadır. İlk-doz hipotansiyonu ve rebound hipertansiyon etkileri yoktur. Bazı ARB'ler ile tedaviye yanıt doza bağlı olarak artış gösterir. Özellikle bu etki kompetif olanlarda belirgindir. Kandesartan, irbesartan ve olmesartan ile kompetif olmayan reseptör bağlantıları sebebiyle daha uzun süreli etki sağlanır (13). ARB'ler etkin şekilde tiazid diüretikler, ACE inhibitörleri ve beta-blokerler ile kombine edilebilir. ACE sadece anjiyotensin I'i aktive etmemekte, öksürüğe neden olan substance P, vazodilatasyon ve anjiyoödemden neden olan bradikinin benzeri peptidlerin yıkımında da görev almaktadır. ARB kullanımı ile ACE inhibitörlerinin kinin peptidlerinin birikimine bağlı yan etkileri görülmemektedir. ARB'lerin renovasküler hipertansiyonu olan hastalarda kullanılması kontrendikedir. Gebelerde özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde ARB kullanımı fetal veya neonatal ölümlere sebep olabilir

Tablo 1. Reseptör antagonistleri ile AT₁ reseptörleri arasındaki farmakokinetik ilişki*.

AT ₁ reseptör antagonisti	Dissosiasyon oranı	Afinite	AT ₁ antagonizma tipi
Kandesartan	Yavaş	280	Nonkompetif
İrbesartan	Yavaş	5	Nonkompetif
Valsartan	Yavaş	10	Nonkompetif
Telmisartan	Yavaş	10	Nonkompetif
Losartan	Hızlı	50	Kompetif
Eprosartan	Hızlı	100	Kompetif
Olmesartan	Yavaş	10	Nonkompetif

* Weir MR, Hanes SD, Klassen DK. Antihypertensive drugs. The Kidney 2004; chapter 55: 2390.

Tablo 2. Anjiyotensin reseptör blokerlerinin farmakokinetik özellikleri*.

İlaç	Atılım (%)	Biyoyararlanım	Tepelenme süresi (saat)	Yarılama ömrü	Emilim
Eprosartan	> 80	%13	4	6 saat	K
İrbesartan	> 80	%60-80	1.5-2	10-14 saat	K/B
Losartan	> 80	%25	1	4-9 saat	K/B
Valsartan	> 80	%25	2-4	6-9 saat	K/B
Kandesartan	-	%15	2-4	9 saat	-
Telmisartan	-	%42	0.5-1	24 saat	K
Olmesartan	-	%26	1	12-18 saat	Bağırsak

* Weir MR, Hanes SD, Klassen DK. Antihypertensive drugs. The Kidney 2004; chapter 55: 2391.

K: Karaciğer, B: Böbrek.

Tablo 3. Anjiyotensin reseptör blokerlerinin farmakodinamik özellikleri*.

İlaç	Maksimum yanıt süresi (saat)	Etki süresi (saat)	Doz (mg/gün)	Sıklık/gün
Eprosartan	4	24	200-400	1 veya 2
İrbesartan	4-6	24	150-300	1
Losartan	6	12-24	50-100	1 veya 2
Valsartan	4-6	24	80-160	1
Kandesartan	6	24	8-32	1
Telmisartan	3-6	24	40-80	1
Olmesartan	1.4-2.8	24	20-40	1

* Weir MR, Hanes SD, Klassen DK. Antihypertensive drugs. The Kidney 2004; chapter 55: 2391.

(14). Karaciğer enzimleri olan transaminazlar nadiren artırdıkları fakat bu yüksekliğin ilaç alımına rağmen geçici olduğu tespit edilmiştir.

ARB kullanımına bağlı hiper-hiponatremi görülmez. Hiperkalemi %1.5 hastada görülmektedir. Hiperkalemi özellikle diyabeti, böbrek yetmezliği olan veya potasyum tutucu ilaç alan hastalarda daha fazla görülür. Lipidler üzerine etkisi nötral olmakla birlikte, proteinürik hastalarda lipid profili üzerine olumlu etkileri saptanmıştır (15). Bazı ARB'lerin kullanımının diyabet gelişimini engellediğini gösteren çalışmalar bildirilmektedir (11). Örneğin; beta-blokere ilave olarak losartan verilen hipertansiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda %25 oranında diyabet gelişimi azalmış olarak bulunmuştur (16). Yan etkileri arasında baş ağrısı (%14), bulantı (%2.4) ve yorgunluk (%2) sayılabilir (17). ACE inhibitörlerine benzer şekilde hemoglobin üzerinde hafif azalma etkileri vardır. Tuz kısıtlaması yapılan hastalarda ARB'ler ile tedavinin geri dönüşümlü böbrek yetmezliğine neden olduğunu bildiren çalışmalar literatürde vardır. Bu yüzden hipovolemik hastalarda veya aktif diürezin olduğu hastalarda ARB kullanımından kaçınılmalıdır.

OLMESARTAN

Olmesartan, son dönemde geliştirilmiş bir anjiyotensin II reseptör blokeridir. Diğer aynı sınıftan olan ajanlar gibi anjiyotensin II reseptörlerini bloke ederek kan basıncını düşürür. Olmesartana bağlı azalan anjiyotensin II aktivitesi vasküler yatakta direnci düşürmektedir. Yapılan çalışmalarda, olmesartanın AT₁ reseptörlerine yüksek düzeyde spesifik olduğu AT II reseptörleri üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür. Olmesartanın losartana göre etkisinin daha geç başladığı ve daha uzun etkinliğinin olduğu bildirilmektedir. Oral yoldan tek doz 10 mg ve üzerindeki dozlarda (10-40 mg) verilen olmesartan medokso-

milin %75'in üzerinde hastada etkin olarak kan basıncını düşürdüğü tespit edilmiştir (18).

Farmakokinetik Özellikler

Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin diğer türevlerine benzer şekilde (valsartan hariç) olmesartan bir imidazol türevidir. Aktif bileşik olan olmesartan (RNH-6270)'ın oral biyoyararlanımı çok düşüktür (%4.5). Bu bileşiğe medoksomil dalı bağlanarak biyoyararlanımı artırılmıştır (%28.6). Oral alımı takiben olmesartan medoksomil asıl metabolite olan olmesartana dönüştürülmektedir. Olmesartan plazmada albumine bağlı olarak dolaşır (> %99). İlacın yarı ömrü 11.8-14.7 saattir. Oral alımı takiben 48 saat içerisinde %7.8-11.9 idrar atılımı ve %64.5-89.5 feçesle atılım olur (19). Bu sonuçlar olmesartan atılımında hepatobiliyer sistemin daha baskın olduğunu göstermektedir. Hafif (40-59 mL/dakika) ve orta (20-39 mL/dakika) derecede böbrek hasarı olan hastalarda doz ayarlaması gerekmezken ileri düzeyde (< 20 mL/dakika) böbrek hasarı olan hastalarda olmesartanın dozu 20 mg/gün'ü geçmemelidir. Hafif karaciğer hasarı olan hastalarda (child-plug skoru ≤ 6) doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur, fakat orta ve ileri düzeyde karaciğer hasarı (child-plug skoru > 7) varsa doz azaltılmalıdır (19).

Klinik Çalışmalar

Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda plasebo kontrollü yapılan Faz II-III çalışmalarda, olmesartanın antihipertansif etkisinin bir hafta sonra başladığı ve iki hafta sonunda maksimum düzeye ulaştığı gözlenmiştir. Bu çalışmalarda olmesartan medoksomil dozu oral tek doz olarak 2.5-80 mg arasında değişmektedir. İlaç dozu arttıkça tedaviye yanıtın daha iyi olduğu bildirilmektedir. Özellikle 10 mg alan hastalarla daha düşük doz ilaç alan hastalar arasında fark belirgin olarak görülmektedir. Etkinlik açısından yaşlı-genç ve kadın-erkek arasında fark saptanma-

maktadır. 10 mg ve üzeri doz alan hastalar karşılaştırıldığında tedaviye yanıt oranı benzer bulunmaktadır (yaklaşık %70). İki bin beş yüz kırk hastanın verilerinin değerlendirildiği bu çalışmalarda, hastaların yaklaşık yarısında hedef kan basıncı (< 140/90 mmHg) değerlerine ulaşıldığı gözlenmektedir. Yan etkiler açısından bakıldığında %2.8 oranında bulantı tespit edilmiştir (20).

Literatürde olmesartan medoksomili diğer ARB'ler ile karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Oparil ve arkadaşları tarafından 588 esansiyel hipertansiyonu olan hastada yapılan bir çalışmada; olmesartan medoksomil (20 mg/gün), losartan potasyum (50 mg/gün), valsartan (80 mg/gün) ve irbesartan (150 mg/gün) ile karşılaştırılmıştır (13). Sekiz hafta sonunda yapılan ambulator sistolik/diyastolik kan basıncı ölçümlerinde olmesartan medoksomilin 11.3/11.5 mmHg, losartan potasyumun 9.5/8.2 mmHg, valsartanın 8.4/7.9 mmHg ve irbesartanın 11/9.9 mmHg düşüşü saptanmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir. Üç yüz on altı esansiyel hipertansiyon hastasının çalışma kapsamına alındığı bir başka çalışmada olmesartan medoksomil losartan potasyum ile karşılaştırılmıştır (21). On iki tedavi haftası sonunda yapılan değerlendirmede sistolik ve diyastolik kan basıncı düşüşünde olmesartanın losartana göre daha fazla kan basıncını düşürdüğü bildirilmektedir (14.9/10.6-11.6/8.5 mmHg).

Olmesartan medoksomilin etkinliği başka ilaç grupları ile de karşılaştırılmıştır. Bir beta-bloker olan atenolol olmesartan ile karşılaştırıldığında orta ve ileri derecede hipertansiyonu olan hastalarda (tedaviye her iki ilaç grubunda 25 mg tiazid eklenmiş) benzer sistolik/diyastolik kan basıncı düşüşü (20.4/17.3-19.6/17.2 mmHg) saptanmıştır (22). Hafif ve orta derecede hipertansiyonu olan hasta grubunda ise olmesartan atenolola göre daha etkin bulunmuştur (sırası ile kan basıncı düşüşü; 18.6/14.2-15.8/13.9 mmHg). Benzer şekilde olmesartan medoksomil (5-10 mg/gün) bir ACE inhibitörü olan kaptopril (12.5-25 mg/gün) ile karşılaştırıldığında, olmesartan daha fazla sistolik/diyastolik kan basıncı düşüşü sağlamış görülmektedir (14.7/9.9-7.1/6.6 mmHg) (21). Aynı çalışmada, olmesartan medoksomil bir kalsiyum kanal blokleri felodipin ile karşılaştırılmış, sistolik/diyastolik kan basıncı üzerindeki etkileri benzer tespit edilmiştir (19.9/17.5-19.1/17.0 mmHg). Olmesartan medoksomil bir diğer kalsiyum kanal blokleri olan amlodipin besilat ile de 440 hafif-orta derecede hipertansiyon hastasının dahil edildiği bir başka çalışmada

karşılaştırılmıştır (23). Sekiz hafta sonundaki sistolik/diyastolik kan basıncındaki düşüş benzer olarak ölçülmüştür (12.2/7.7-12.3/7.0 mmHg).

Vasküler koruyucu etkisi: Yapılan sıçan çalışmalarında, olmesartan medoksomil tedavisi ile endotelial fonksiyon bozukluğuna yol açan vazokonstriktör eikosanoid ve süperoksitlerin üretiminde baskılanma saptanmıştır (24). Aterosklerotik maymunlarda ve tavşanlarda ise olmesartan medoksomil tedavisinin doz ile ters orantılı olarak aterosklerotik lezyon alanlarını küçülttüğü bildirilmektedir (25). Olmesartan medoksomil ile damar duvarında intima tabakasında makrofajların birikiminin engellendiği, damar düz kas hücrelerinde çoğalmanın azaldığı, “transforming growth faktör-beta 1 (TGF- β 1)”, makrofaj koloni stimulan faktör ve adezyon moleküllerinin serum düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (26).

Kardiyak koruyucu etkisi: Yapılan hayvan çalışmalarında, olmesartan medoksomil ile tedavinin miyokard infarktüsü sonrası ACE inhibitörlerine benzer şekilde kan basıncını düşürücü etkilerinden bağımsız olarak kardiyak yeniden yapılanma üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanmıştır. Olmesartan medoksomil tedavisi, sol ventrikül fenotipinde olumlu değişikliklere neden olur. Kollajen birikimini engeller. Sistolik/diyastolik fonksiyonları düzeltir. Miyokardiyal fibrozisi, kardiyak hepatosit büyüme faktörünü, atriyal natriüretik faktör ve beyin natriüretik faktör düzeylerini baskılar. Uzun dönem tedavi sonucunda kalp/vücut ağırlığını azaltır (27,28).

Böbrek koruyucu etkisi: “Zucker” diyabetik sıçanlarında yapılan bir çalışmada, tip 2 diyabete bağlı nefropati gelişiminde ve tedavisinde olmesartan medoksomil ile tedavinin olumlu sonuçları bildirilmiştir. Glomerülosklerozun ve tübüler hasarın gerilediği ve proteinürinin baskılandığı gösterilmiştir (29). Benzer şekilde, parsiyel nefrektomize sıçanlarda yapılan çalışmalarda olmesartan medoksomil ACE inhibitörlerine benzer şekilde proteinüri ve glomerüloskleroz üzerine olumlu etkileri tespit edilmiştir (30).

Diğer organlar üzerinde koruyucu etkisi: Karaciğer fibrozisi gelişmiş olan sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, olmesartan medoksomil tedavisinin karaciğerdeki fibrotik alanda küçülmeye yol açtığı saptanmıştır. Karaciğer hidroksprolin miktarında ve kollajen birikiminde azalmaya yol açtığı, kollajen I mRNA, alfa düz kas aktin ve TGF- β 1 düzeylerinde düşüş sağladığı görülmüştür. Bu etkinin anjiyotensin

II'nin baskılanarak sağlandığı ifade edilmektedir (31). Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda, olmesartan tedavisinin motor nöron hasarı üzerinde olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir (32).

SONUÇ

Olmesartan medoksomil, oral yoldan tek doz kullanılan etkin anjiyotensin reseptörüne özgü bir ARB'dir. Vücuttan atılımı böbrek ve daha fazla oranda karaciğerden olmaktadır. İleri derecede böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar hariç, doz ayarlaması yapılmaksızın iyi tolere edilebilen güvenle kullanılabilir bir ajandır. Diğer antihipertansiflerle karşılaştırıldığında kan basıncı düşüşü üzerinde benzer etkiye sahiptir. Hayvan çalışmaları ACE inhibitörlerine ve diğer ARB'lere benzer şekilde olmesartan medoksomilin kalp ve böbrek üzerinde koruyucu etkilerinin olduğunu göstermektedir. Bu alanda daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. ARB'ler, hayatı tehdit eden hipertansiyonun etkin olarak tedavi edilmesinde günümüzde kullanılan önemli ajanlardır. Yapılan çalışmalar, ARB'lerin yeni bir üyesi olan olmesartan medoksomilin, hipertansiyonun tedavisinde kullanılabilir etkin bir ajan olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Smith DHG. Strategies to meet lower blood pressure goals with a new standard in angiotensin II reseptör blockade. *Am J Hyper* 2002; 15: 108-14.
- Unger T. Neurohormonal modulation in cardiovascular disease. *Am Heart J* 2000; 139: 2-8.
- Brunner HR, Nussberger J, Waeber B, et al. Inhibitors of the renin-angiotensin system. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 274-8.
- Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, et al. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998; 351: 1693-7.
- Brunner HR, Gavras H, Laragh JH, et al. Angiotensin blockade in man by Sar-Ala-angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. *Lancet* 1973; 2: 1045-8.
- Campbell DJ. Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest* 1987; 79: 1-6.
- Timmermans PB, Wong PC, Chui AT. Angiotensin II receptors and angiotensin receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 205-51.
- Fridman K, Andresson OK, Wysocki M, et al. Acute effects of candesartan cilexetil (a new angiotensin II antagonist) on systemic and renal haemodynamics in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 497-501.
- Shibasaki Y, Mori Y, Tsutsumi Y, et al. Differential kinetics of circulating angiotensin IV and II after treatment with angiotensin II type 1 receptor antagonist and their plasma levels in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1999; 51: 83-91.
- Weir MR, Weber MA, Neutel JM, et al. Efficacy of candesartan cilexetil as add on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: A clinical experience trial. *ACTION Study Investigators. Am J Hypertens* 2001; 14: 567-72.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- Heuer HJ, Schondorfer G, Hogemann AM. Twenty-four hour blood pressure profile of different doses of candesartan cilexetil in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl 2): 55-6.
- Oparil S, Williams D, Chrysant SG, et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 283-91.
- Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor fetopathy. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1575-82.
- Sakemi T, Baba N. Effects of antihypertensive drugs on the progression of renal failure in hyperlipidemic Imai rats. *Nephron* 1993; 63: 323-9.
- Sica DA, Weber M. The Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE) trial-How angiotensin receptor blockers come of age? *J Clin Hypertens* 2002; 4: 301-5.
- Wienen W, Haezel N, Van Meel JC, et al. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, BIBR 277. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 245-52.
- Mizuno M, Sada T, Kato M, et al. Pharmacology of CS-866, a novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1995; 285: 181-8.
- Laeis P, Püchler K, Kirch W, et al. The pharmacokinetic and metabolic profile of olmesartan medoxomil limits the risk of clinically relevant drug interaction. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl 1): 21-32.
- Neutel JM. Clinical studies of CS-866, the newest angiotensin II receptor antagonist. *Am J Cardiol* 2001; 87 (Suppl): 37-43.
- Stumpe KO, Ludwig M. Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (Suppl 2): 24-8.
- Ball KJ, Williams PA, Stumpe KO. Relative efficacy of an angiotensin II antagonist compared with other antihypertensive agents. Olmesartan medoxomil versus antihypertensives. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl 1): 49-56.

23. Chrysant SG, Marbury TC, Robinson TD, et al. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil, compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 425-32.
24. Mukai Y, Shimokawa H, Higashi M, et al. Inhibition of renin-angiotensin system ameliorates endothelial dysfunction associated with aging rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1445-50.
25. Koike H, Sada T, Mizuno M. In vitro and in vivo pharmacology of olmesartan medoxomil, an angiotensin type AT1 receptor antagonist. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl 1):3-14.
26. Miyazaki M, Takai S. Anti-atherosclerotic efficacy of olmesartan. *J Hum Hypertens* 2002; 16 (Suppl 2): 7-12.
27. Jia N, Okamoto H, Shimizu T, et al. A newly developed angiotensin II type I receptor antagonist, CS866, promotes regression of cardiac hypertrophy by reducing integrin beta 1 expression. *Hypertens Res* 2003; 26: 737-42.
28. Taniyama Y, Morishita R, Nakagami H, et al. Potential contribution of a novel antifibrotic factor, hepatocyte growth factor, to prevention of myocardial fibrosis by angiotensin II blockade in cardiomyopathic hamsters. *Circulation* 2000; 102: 246-52.
29. Mizuno M, Sada T, Kato M, et al. Renoprotective effects of blockade of angiotensin II AT1 receptors in an animal model of type 2 diabetes. *Hypertens Res* 2002; 25: 271-8.
30. Yoshida K, Xu HL, Kawamura T, et al. Chronic angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism in rats with chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 533-42.
31. Kurikawa N, Suga M, Kuroda S, et al. An angiotensin II type I receptor antagonist, olmesartan medoxomil improves experimental liver fibrosis by suppression of proliferation and collagen synthesis in activated hepatic stellate cells. *Br J Pharmacol* 2003; 139: 1085-94.
32. Iwasaki Y, Ichikawa Y, Igarashi O, et al. Trophic effect of olmesartan, a novel AT1R antagonist, on spinal motor neurons in vitro and in vivo. *Neurol Res* 2002; 24: 468-72.

YAZIŞMA ADRESİ

Uzm. Dr. Rahmi YILMAZ
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Ünitesi
06100 Hacettepe-ANKARA