



# Hipertansiyon Tedavisinde Anjiyotensin Reseptör Blokerlerinin Rolü ve Telmisartan

## Role of Angiotensin Receptor Blockers in Treatment of Hypertension and Telmisartan

Prof. Dr. İbrahim KELEŞ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

Anjiyotensin reseptör blokerleri sistolik ve diastolik kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü (MI) sonrası, metabolik sendrom, diabetik nefropati, proteinüri, mikroalbuminüri, ciddi kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyonda koruma gibi geniş kullanım endikasyonlarına sahiptir. ONTARGET ramipril, telmisartan ve ramipril+telmisartan tedavilerinin karşılaştırmalı çalışmasıdır. Primer sonlanım noktası kardiyovasküler ölüm, MI, inme ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatırılmadır. Telmisartan ramipril ile benzerdir. Hipertansiyonu daha iyi azaltmaktan başka kombinasyon kolunda yarar gözlenmedi. TRANSCEND ise ONTARGET çalışmasını takip eden, ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastaların alındığı çalışmadır. Telmisartan ve standart tedavi arasında primer sonlanım noktaları benzerdir. Diğer yandan telmisartan ile kardiyovasküler riski yüksek olan hastaların uzun dönem sonuçları standart tedaviye kıyasla daha iyi sağlandı.

**Anahtar Kelimeler:** Telmisartan, hipertansiyon, anjiyotensin reseptör blokerleri, ONTARGET

### SUMMARY

Angiotensin receptor blockers (have several indications with a large proportion of usage which are; systolic and diastolic heart failure, after myocard infarction, metabolic syndrome, diabetic nephropathy, proteinuria, microalbuminuria, severe heart failure, prevention in atrial fibrillation, ONTARGET was a comparative study with ramipril and telmisartan and ramipril and ramipril+telmisartan. Primary endpoint was cardiovascular death, myocard infarction, stroke and hospitalization due to heart failure. Telmisartan was similar to ramipril. Aside from better reduction in hypertension no benefit was seen on combination side. TRANSCEND is a follow up study of ONTARGET with patients who cannot tolerate ACE inhibitors. The primary endpoint was similar between standart therapy and telmisartan. On the other hand telmisartan achieved better results for long term compared with standart therapy in patients with higher cardiovascular risk.

**Key Words:** Telmisartan, hypertension, angiotensin receptor blockers, ONTARGET

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada ölümlerin en önemli nedenidir. Hipertansiyon ise, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, inme, koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, periferik damar hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıkların ve kronik böbrek hastalığının nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (1,2). Ülkemizde de kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölümler, tüm ölümlerin yaklaşık %48'ini oluşturmaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın 2004 yılı verilerine göre Türkiye'deki ölümlerin %25'inden hipertansiyon sorumludur (3). Arteriyel hipertansiyonda antihipertansif tedavinin temel amacı kardiyovasküler ve renal morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır. Kan basıncı yükseldikçe miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliği, inme ve böbrek hastalığı riski artmakta ve 40-70 yaşlarındaki bireylerde, 115/75 ve 185/115 mmHg sınırları içinde, sistolik kan basıncındaki (SKB) her 20 mmHg veya diyastolik kan basıncındaki (DKB) her 10 mmHg'lik artış KVH riskini iki katına çıkarmaktadır. SKB ve DKB'nin < 140/90 mmHg hedefinin altına düşürülmesi KVH komplikasyonlarında azalma ile ilişkilidir (4).

### Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

Hipertansiyon patogenezinde rol oynayan en önemli mekanizmalardan birisi renin anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonudur. RAAS sisteminin aktivasyonu ile birlikte anjiyotensin I, ACE enzimi ile anjiyotensin II'ye (AII) dönüşür (5,6). Anjiyotensin II vazokonstriksiyon, aldosteron salınımı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve diğer etkileriyle bu sistemin istenmeyen etkilerinin önemli bir kısmından sorumludur (7). AII istenmeyen bu etkilerinin çoğunu AII tip 1 reseptörleri (AT1) üzerinden gerçekleştirir. Anjiyotensin II oluşumu ACE dışı yollarla da meydana gelebilmektedir. ACE dışı yolların aktivitesinde artış, ACE'den bağımsız olarak AII düzeylerinde ve anjiyotensin II reseptör aktivasyonunda artışa neden olur. Ayrıca AII, hem AT1 hem de AT2 reseptörlerini aktive ettiğinden, ACE inhibitörleri ile AII inhibisyonu her iki reseptörün de aktivitesini azaltır. Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) selektif olarak AT1 reseptörlerinin aktivitesini azaltırlar. Fakat ARB'lerin kinin metabolizmasına karışmamaları ACE inhibitörlerinin önemli bir yan etkisi olan öksürüğün ARB'lerinin kullanımında

görülmemesine neden olmaktadır. Ayrıca ARB ile tedavi sırasında ortamda yükselen AII olumlu etkileri olduğu düşünülen AT2 reseptörlerini stimüle etmeye de devam eder. ARB'ler iyi tolere edilen ve metabolik yan etkileri az olan ilaç gruplarındandır. Etkilerini AT1 reseptörlerini selektif bloke ederek gösterirler. Yapılan birçok büyük klinik çalışmalarda bu ilaçların hipertansiyon tedavisinde etkili oldukları ortaya konulmuştur. ARB'lerin kardiyovasküler sistemde antihipertansif etkileri dışında daha bir çok olumlu etkileri mevcuttur. Bunlar kısaca şunlardır:

- Düz kas gevşemesi,
- Natriüretik ve diüretik etki,
- Plazma hacminde azalma,
- Ventrikül hipertrofinde azalma,
- Diyastolik disfonksiyonda iyileşme,
- Antiarritmik etki,
- Mikroalbuminüride azalma ve böbrek fonksiyonlarında iyileşme.

ARB'lerin kullanım endikasyonları:

- Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği
- Miyokart enfarktüsü sonrası
- Metabolik sendrom
- Diyabetik nefropati
- Proteinüri / mikroalbuminüri
- Ciddi Sol ventrikül hipertrofisi
- Atrial fibrilasyon (önleme)
- ACE inhibitörüne bağlı öksürük

ARB'lerin önemli bir olumlu özelliği kan basıncını düşürürken kalp hızı ve debisinde değişikliğe neden olmamalarıdır (8,9). İlk dozdan itibaren genellikle 2 saat içinde kan basıncında düşme gözlenir ve maksimum etki moleküle göre farklı olarak 1-6 haftada ortaya çıkar. Bu ilaçların etkisi genellikle 24 saat devam eder, bu nedenle günde tek doz alınmaları kullanım kolaylığı sağlamaktadır. ARB kullanımının diğer bir olumlu özelliği ise aniden bırakılması rebound hipertansiyona yol açmaması ve uzun süreli kullanımda nitratlarda görüldüğü gibi taşıflaksi ve tolerans görülmemesidir.

Ülkemizde klinik kullanıma sunulmuş olan ARB'ler; losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan, olmesartan ve eprosartandır. Aşağıda ARB'lerin özelliklerinin karşılaştırılması detaylı bir şekilde Tablo

Tablo 1. ARB'lerin özelliklerinin karşılaştırılması-1 (10)

ARB	Yiyecek etkileşimi	İlaç etkileşimi	Karaciğer yetersizliğinde doz	Böbrek yetersizliğinde doz	AT, - Reseptör bağlanması
Losartan	Biyoyararlanımında %10 azalma	Rifampin, flukonazol	Başlangıç dozunu azalt	Dozda değişiklik yok	Aşılabilir
Valsartan	AUC'de ≈ %50 azalma (AD)	Yok	Dozda değişiklik yok	Dozda değişiklik yok	Aşılmaz
Irbesartan	Hayır	Yok	Dozda değişiklik yok	Dozda değişiklik yok	Aşılmaz
Candesartan	Hayır	Yok	Orta derece yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozunu azalt	Dozda değişiklik yok	Aşılmaz
Telmisartan 80 mg	Biyoyararlanımında %60 - %20 azalma	Yok	Dikkatli kullan	Dozda değişiklik yok	Aşılmaz
Eprosartan	Emiliminde gecikme (AD)	Yok	Dozda değişiklik yok	Dozda değişiklik yok (Hafif, orta böbrek fonksiyonu olanlarda veri yok)	Aşılabilir
Olmesartan	Hayır	Yok	Dozda değişiklik yok	Dozda değişiklik yok	Aşılmaz

ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, AUC: İşlem karakteristik eğrisi altında kalan azalma, AD: Anlamalı değil.

Tablo 2. ARB'lerin özelliklerinin karşılaştırılması-2 (10)

ARB	Yarı ömrü (Saat)	KB etki zamanı (Haftalar)	P450 metabolizma	Eliminasyon (Yaklaşık)	Biyoyararlanım (%)	T maks (saatler)	24 saat AKBM ile SKB/DKB'de azalma (mmHg)
Losartan	6-9	3-6	Evet (CYP 2C9 ve 3A4)	%35 R, %60 H	33	I (metaboliti 3-4)	11-9/7-5
Valsartan	6	4	Bilinmiyor	%13 R, %83 H	10-35	2-4	19-8/12-5
Irbesartan	11-15	2	Evet (CYP 2C9)	%20 R, %80 H	60-80	1.5-2	11-10/7-6
Candesartan	9	2-4	Belirgin değil	%33 R, %67 H	15	3-4	13-11/9-8
Telmisartan 80 mg	24	4	Hayır	<%1R, >%97 H	42-58	0.5-1	15-11/11-7
Eprosartan	20	2-3	Hayır	%7 R, %90 H	13	1-2	-
Olmesartan	13	1-2	Hayır	%35 - %50 R, %50 - %65 H	26	1-3	15-13/11-9

ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, AKBM: Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, CYP: Sitokrom, R: Renal, H: Hepatobilyer, T maks: Zirve konsantrasyona ulaşma.

1 ve 2'de gösterilmiştir (10).

### Hipertansiyon Tedavisinde Telmisartanın Rolü

Telmisartan yağda çözülebilir, tetrazol olmayan anjiyotensin II tip 1 reseptör blokörüdür. Telmisartan insüline duyarlılığı artıran ilaçların hedefi olan peroksizom proliferatörünce aktive edilen reseptör- $\gamma$ 'yı akti-

ve ettiği gösterilmiştir (PPAR- $\gamma$ ) (11). Antihipertansif etkisinin yanında, insülin duyarlılığını artırarak, hipertansiyon oluşum mekanizması, hedef organ hasarı ve mortalite, morbiditede önemli rol oynayan lipid ve glikoz metabolizması üzerine olumlu etkisi bulunmaktadır. Telmisartan yarılanma ömrü en uzun antihipertansif ajandır (24 saat). Büyük oranda karaciğer

ve safra yollarından elimine olmakta iken az oranda renal yoldan da elimine olmaktadır. Aşırı duyarlılık, gebelik, laktasyon, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve safra yolu tıkanıklığı durumlarında kullanımı önerilmemektedir. Yapılan farmakokinetik çalışmalarda telmisartanın digoksin, varfarin, hidroklorotiyazid, glibenklamid, ibuprofen, parasetamol ve amlodipin molekülleri ile etkileşime girebileceği gösterilmiştir. Ayrıca telmisartan ile yapılan tüm çalışmalarda nadiren bronşit, uykusuzluk, artralji, anksiyete, depresyon, palpasyon, kramp (ayaklarda), döküntü, anjiödem, hiperkalemi gibi yan etkiler görülmüştür. Bu etkilerin telmisartan ile nedensel ilişkisi saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmalarda yine nadiren plaseboya nazaran telmisartan tedavisi sırasında kreatinin, potasyum veya karaciğer enzimlerinde artış gözlenmiş olup laboratuvar bulgularındaki bu değişiklikler plaseboya benzer veya daha az sıklıkta meydana gelmiştir (12,13).

### Hipertansiyon Tedavisinde Telmisartanın Klinik Çalışmaları

#### ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)

ONTARGET çalışmasında, 40 ülkedeki 733 merkezden toplam 25620 hastanın 8576'sı 10 mg/gün ramipril, 8542'si 80 mg/gün telmisartan ve 8502'si her iki ilacı almak üzere üç gruba randomize edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri 55 yaş ve üzeri koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık veya hedef organ hasarı bulunan yüksek riskli diyabet gibi majör kardiyovasküler olay için yüksek risk taşıyanlar çalışmaya alındı. Çalışmanın dışlanma kriterleri ise ACE inhibitörleri veya ARB'ye aşırı duyarlılık ya da intolerans, semptomatik konjestif kalp yetmezliği, anlamlı primer valvüler ya da dışı akış kanal tıkanıklığı, konstriktif perikardit, nedeni bilinmeyen senkop, son üç ay içerisinde geçirilmiş koroner baypas operasyonu (CABG) veya perkütan koroner girişim (PCI), kontrol edilemeyen hipertansiyon, anlamlı renal arter stenozu ve karaciğer fonksiyon bozukluğu. Bu çalışmada kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan bir hasta popülasyonunda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önlenmesi üzerine telmisartanın ramiprile benzerliği ve telmisartan-ramipril kombinasyonunun tek başına ramiprilden daha etkili olması gibi iki hipotez test edildi. Ortalama 56 aylık takip sonucunda bileşik sonlanım noktası (kardiyovasküler

nedenli ölüm, Mİ, inme ya da kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış) telmisartan grubunda 1412 kişide (%16.5), ramipril grubunda ise 1423 kişide (%16.7) gerçekleşti. Telmisartan grubunda primer son noktanın rölatif riski 1.01 idi (%95 GA, 0.94-1.09). Buna göre primer sonlanım noktası açısından telmisartan ramiprile benzerdi. Cinsiyet, yaş, hipertansiyon ve diyabete bağlı alt grup analizlerinde de fark görülmedi. Renal bozukluğun rölatif riski yine telmisartan grubunda ramipril grubuyla benzerdi (RR 1.04, %95 GA, 0.96-1.14). Sonuç olarak, ramiprilin sağladığı kardiyovasküler ve renal yararlarının hemen tamamını telmisartan da karşılamaktaydı. Kombinasyon grubu ve ramipril grubundaki toplam olay oranı benzerdi (%16.3'e karşı %16.5). Daha fazla kan basıncı düşürmesi dışında ( $\Delta$ 2.4/1.4 mmHg) kombinasyonun ramiprile herhangi bir üstünlüğü saptanamadı. Dahası, kombinasyon tedavisi ile daha fazla istenmeyen olay (hipotansiyon semptomları, senkop, diyare, renal bozulma) görüldü. Kombinasyon tedavisinde renal bozulma oranı %13.5 iken ramipril grubunda %10.2 idi ( $p < 0.001$ ). Sonuç olarak, kardiyovasküler ölüm, Mİ, inme ve kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışı açısından kombinasyon tedavisi ramipril grubuna eşdeğer bulundu.

ONTARGET, öncelikle hasta sayısı, veri kalitesi ve izlem süresi açısından çok önemli ve değerli bir çalışmadır. Telmisartan yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler korumada klinik yararları kanıtlanmış olan ve 10 mg ramiprile karşılaştırılan ilk ve tek ARB'dir. Bu çalışma sonunda iki önemli soruya yanıt verilmiştir. İlk olarak, 80 mg telmisartan yüksek vasküler riskli hastaların KV olaylardan korunmasında birçok sonlanım noktasında 10 mg ramipril kadar etkili, yan etkiler açısından ise daha güvenli bulunmuştur. İkinci olarak da, kombinasyon tedavisinin ramiprile üstünlüğü bulunmamış, aksine advers olaylar kombinasyon tedavisinde daha fazla görülmüştür. Kombinasyon tedavisinden sağlanabilecek küçük yarar, tedavinin getireceği potansiyel zararların gölgesinde kalabilir. Bu çalışma sonuçları analiz edildiğinde ARB ve ACE inhibitörü beraber kullanıldığında gelişebilecek yan etkilere dikkat edilmesi gerektiği unutulmamalıdır (12).

#### TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease)

ONTARGET programının alt grubu olan TRANSCEND çalışmasında, ONTARGET'taki dahil edilme kriterlerine

uyan ama ACE inhibitörlerini tolere edemeyen 5926 hasta takibe alınmıştır. Üç haftalık alıştırma döneminin sonunda 2954 hasta telmisartan 80 mg/gün, 2972 hasta standart tedavi (plasebo) grubuna randomize edilmiştir. Standart tedavi grubundaki hastaların ACE inhibitörü ve ARB dışında kardiyovasküler koruma amacıyla kullanabilecekleri tüm ilaçları almaları serbest bırakılmıştır. Kırk ülkeden 633 merkezin katılımıyla gerçekleştirilen çalışmada izlem süresi ortalama 56 ay idi. Plasebo grubunda, çalışma grubuna göre RAAS blokeri olmayan antihipertansif kullanımı daha fazlaydı. Statin ve antiagregan tedavi oranları benzerdi. Çalışma sonunda telmisartan grubunda ilacı bırakma oranı daha az görüldü (1090 vs 1143,  $p=0.215$ ). ACE inhibitörü kullanırken öksürük nedeniyle bırakmış olan bu hasta grubunda aynı şikayet nedeniyle ilacı bırakma oranı her iki grupta benzer ve düşüktü. Primer birleşik sonlanım noktasına (kardiyovasküler nedenli ölüm, Mİ, inme ve kalp yetmezliğine bağlı hastane yatış oranı) ulaşma telmisartan grubunda daha az olsa da, iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.216$ ). HOPE çalışmasındaki sonlanım noktalarının gerçekleşmesi açısından ise telmisartan grubunda daha az olay mevcuttu ( $p=0.048$ ).

TRANSCEND çalışmasında, günümüzde kullanılan tüm etkin tedavileri alan yüksek riskli hastalara bir de ARB (telmisartan 80 mg) verilmesinin ek bir fayda sağlayıp sağlamayacağı araştırılmıştır. TRANSCEND çalışması sonucunda, kardiyovasküler nedenli ölüm, Mİ, inme ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranları açısından telmisartan ve standart tedavi grubu arasında fark bulunmamıştır. Yine bu çalışmanın kombine analizinde, telmisartan ile kardiyovasküler nedenli ölüm, Mİ ve inme açısından anlamlı azalma sağlandığı görülmüş ama kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışı üzerine etki saptanamamıştır. Zamana göre ayarlama yapıldığında, telmisartanın ilk altı ay içinde etkisi görülmezken, altı aydan sonra yararı başlamıştır. Bu da ARB grubu ilaçların kardiyovasküler korumada kısa dönemde değil uzun dönemde etkili olabileceklerini düşündürmektedir. Ayrıca TRANSCEND'te olay sıklığı diğer birçok çalışmaya göre oldukça azdır. HOPE çalışmasında standart tedavi grubunda olay sıklığı %17.8 iken, ramipril grubunda %14'tür. TRANSCEND'te ise olay sıklığı standart tedavi grubunda bile %14.8 kalırken, telmisartan kolunda %13'te kalmıştır. Yani TRANSCEND çalışmasında her iki grup da kardiyovasküler

açısından güncel tedavi ile oldukça iyi korunmuştur. Bu veriler ışığında TRANSCEND sonuçlarına göre kardiyovasküler olay geçirme riski yüksek hastalarda standart tedaviye bir ARB (telmisartan 80 mg) eklenmesinin özellikle uzun dönemde olumlu etkiler sağlayabilme olasılığı vardır denebilir. Nitekim böyle bir hasta grubunda HOPE çalışmasında kullanılan sonlanım noktalarına göre değerlendirme yapıldığında telmisartanın %13 oranına istatistiksel olarak anlamlı bir risk azalması sağladığı görülmektedir. Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, kardiyovasküler olay sıklığı bu kadar düşük olan ve bu kadar iyi korunan bir hasta topluluğunda bile telmisartanın olumlu etkilerinin özellikle uzun tedavi süresi sonrasında ortaya çıkabileceğini göstermektedir (14).

#### KAYNAKLAR

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
3. <http://www.tusak.saglik.gov.tr/pdf/kitaplar/200704061339590.NBDtr.pdf>.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
5. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 121-8.
6. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens* 2006; 24: 983-91.
7. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 3-10.
8. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637-45.
9. Zaiken K, Hudd TR, Cheng JW. A review of the use of angiotensin receptor blockers for the prevention of cardiovascular events in patients with essential hypertension without compelling indications. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 686-93.
10. Kabakci G. Güncel kılavuzlar eşliğinde hipertansiyon tedavisi ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin gelişen rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2013; 41 (Suppl 5): S1-S9.

11. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004; 22: 2253-61.
12. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
13. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174-83.
14. Oğuz A. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonu ve kardiyovasküler koruma. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009; 37 (Suppl 6): S4-S12.