

Angiotensina II e hipertensión arterial: consecuencias del antagonismo de sus receptores

V. Lahera, S. Vázquez-Pérez, N. de las Heras, E. Cediél, J. Navarro-Cid y V. Cachofeiro

Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

Introducción

La angiotensina II (AII) es uno de los principales factores vasoactivos implicados en el desarrollo y las complicaciones de diversas patologías cardiovasculares y renales como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal, la nefropatía diabética, etc.¹. Por ello, la inhibición de las acciones de la AII ha sido y continúa siendo de los objetivos primordiales de la terapéutica cardiovascular. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) han demostrado una gran eficacia en el tratamiento de las alteraciones cardiovasculares anteriormente mencionadas. La búsqueda de formas de inhibición de las acciones de la AII más selectivas y específicas han conducido al desarrollo de antagonistas específicos de los receptores de la AII exentos de efectos agonistas y activos por vía oral. En las páginas siguientes se revisarán aspectos de la AII como sus tipos de receptores, sus mecanis-

mos de acción, sus acciones fisiológicas y fisiopatológicas, así como las consecuencias de su antagonismo.

Biosíntesis de la angiotensina II

La cadena enzimática del sistema renina-angiotensina es la principal vía de síntesis de la AII (fig. 1). Aunque tradicionalmente se consideró la existencia de un sistema renina-angiotensina único circulante y de acción endocrina, posteriormente con la identificación de todos los componentes de este sistema y sus ARNm en diversos tejidos (cerebro, glándulas adrenales, corazón, vasos sanguíneos y órganos reproductores) se ha llegado al concepto de la existencia de sistemas renina-angiotensina tisulares que ejercerían sus acciones de forma autocrina y paracrina². Recientemente se ha destacado la existencia de vías enzimáticas alternativas de síntesis de AII distintas del sistema renina-angiotensina. Se puede generar AII directamente

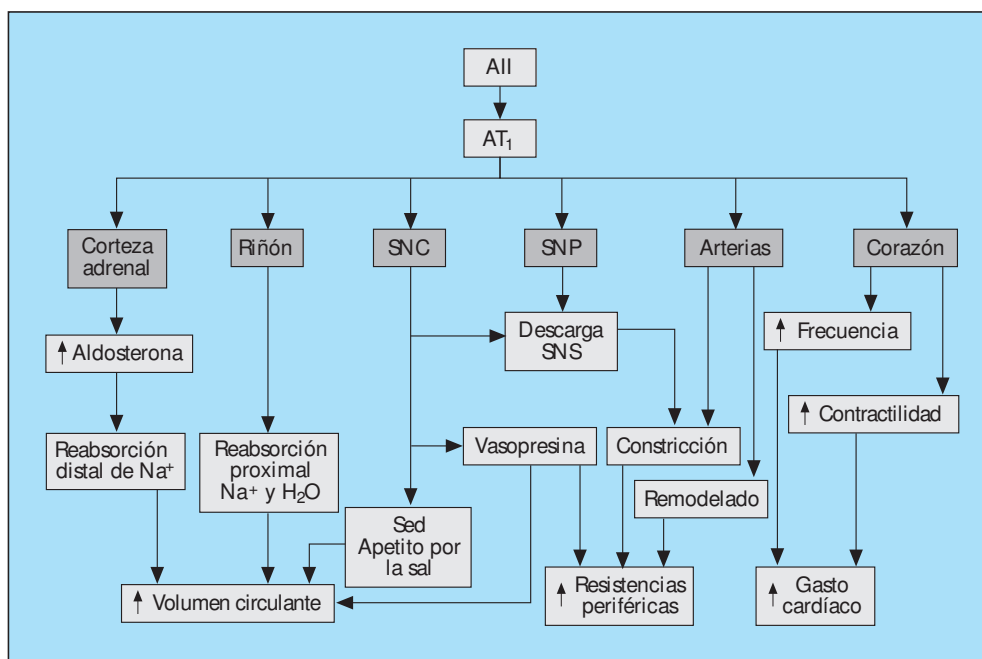


Fig. 1. Acciones mediadas por los receptores AT₁. AT₁: receptores tipo 1; AII: angiotensina II; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso parasimpático; SNS: sistema nervioso simpático.

a partir del angiotensinógeno mediante la acción de la catepsina G, la tonina y el activador de plasminógeno tisular³. Además de la enzima de conversión de angiotensina se ha demostrado que la catepsina G, la quimasa y la enzima generadora de AII sensible quimostatina (CAGE) también tienen capacidad de sintetizar AII a partir de AI. De todas estas vías alternativas, las vías de la quimasa y la CAGE parecen tener importancia como origen de la AII en el corazón y en la pared vascular mediante acciones funcionales y alteraciones estructurales de estos órganos⁴.

Receptores de la angiotensina II

Actualmente se conoce la existencia de dos tipos de receptores específicos para la angiotensina II en el ser humano: los receptores tipo 1 o AT_1 y los receptores tipo 2 o AT_2 ^{5,6}. La activación del receptor AT_1 promueve la liberación del calcio almacenado en el retículo sarcoplásmico y la posterior entrada de calcio extracelular a través de canales de calcio dependientes de voltaje, produciendo contracción de las células musculares lisas, liberación de aldosterona de la zona glomerulosa suprarrenal o liberación de noradrenalina de los terminales simpáticos periféricos. Además estimula la expresión de diversos factores de transcripción (c-myc, c-fos, c-jun), favoreciendo la síntesis de ADN y proteínas y con ello el crecimiento y la proliferación celular^{5,6} (fig. 1).

El receptor AT_2 presenta una homología de sólo un 34 % con el receptor AT_1 ⁷. La activación de los receptores AT_2 conduce a la estimulación de la enzima tirosina fosfatasa que regula la actividad de diversas proteínas relacionadas con la expresión de protooncógenes⁸. En cultivos celulares donde se expresan los receptores AT_2 se ha demostrado también que la estimulación de estos receptores por la AII puede afectar a la actividad guanilato ciclasa y a la producción de GMP cíclico⁷ (figs. 2 y 3).

Acciones fisiológicas y fisiopatológicas de la angiotensina II

Acciones sobre el sistema nervioso central y periférico

Se ha demostrado la existencia de receptores AT_1 en diversas zonas del sistema nervioso central⁹. La función de la AII en estas áreas desencadena acciones relacionadas con la regulación de la presión arterial y del equilibrio hidroelectrolítico, ya que la administración intracerebroventricular de AII aumenta la presión arterial, la liberación de vasopresina y pro-

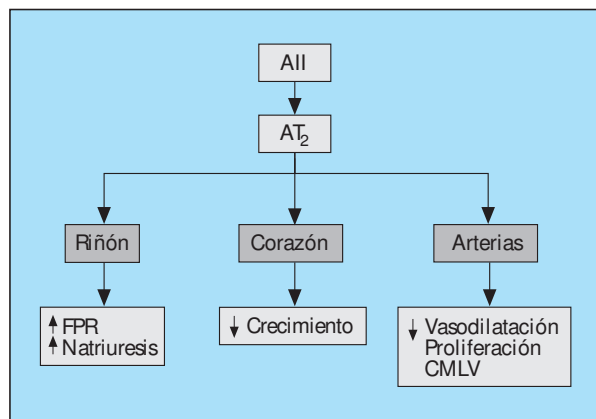


Fig. 2. Acciones mediadas por los receptores AT_2 . AT_2 : receptores tipo 2; AII: angiotensina II; FPR: flujo plasmático renal; CMLV: células musculares lisas vasculares.

duce sed⁹. Asimismo, la AII actúa sobre diversos centros relacionados con la actividad del sistema nervioso simpático, produciendo una activación de éste¹⁰. A nivel periférico la AII a través de los receptores AT_1 amplifica y facilita la actividad del sistema nervioso simpático, por lo que este mecanismo contribuye a la acción vasoconstrictora de la AII. Esta acción facilitadora actúa a nivel presináptico mediante un incremento de la biosíntesis y liberación de catecolaminas en los terminales nerviosos, una reducción de su recaptación y aumento de la biosíntesis de catecolaminas por la médula adrenal^{11,12}. A nivel postsináptico la AII potencia el efecto contráctil de la noradrenalina mediante la "sensibilización" de los receptores a esta amina (fig. 1).

Acciones sobre el corazón

La AII tiene efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos y facilita las acciones de la estimulación simpática¹³. Estos efectos tienen lugar a concentraciones de AII que carecen de efecto vasoconstrictor y se realizan a través de la estimulación de los receptores AT_1 . Recientemente

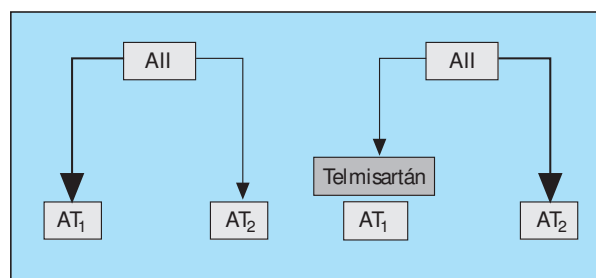


Fig. 3. Estimulación de los receptores AT_2 durante el antagonismo de los receptores AT_1 . AT_1 : receptores tipo 1; AT_2 : receptores tipo 2; AII: angiotensina II.

se ha propuesto además, que la AII generada localmente en el corazón participa en la regulación de la comunicación entre cardiomiocitos y en la propagación del impulso cardíaco¹⁴. Además de estas acciones directamente relacionadas con la función miocárdica, la AII participa en la regulación del flujo coronario mediante un efecto vasoconstrictor similar al que produce en el territorio arterial en general.

La hipertrofia ventricular izquierda es un fenómeno frecuentemente asociado a la hipertensión arterial, que se debe a una hipertrofia de los miocitos producida por un aumento de la síntesis de proteínas contráctiles y a una expansión intersticial producida por una síntesis anormal de fibras de colágeno por los fibroblastos. La sobrecarga dinámica como consecuencia de la hipertensión es el principal factor mecánico que afecta al miocardio, por lo que en cierta medida, y en estadios iniciales de desarrollo, el crecimiento cardíaco en respuesta a la presión arterial elevada puede considerarse un proceso adaptativo. Además de este origen mecánico algunos agentes vasoactivos como la AII ejercen una función trófica sobre los cardiomiocitos, que es independiente de su acción presora. Tanto los factores mecánicos como la AII promueven señales intracelulares que aumentan la expresión de los protooncógenos que estimulan la síntesis ulterior de proteínas, lo que conduce a una hipertrofia de los cardiomiocitos y a la aparición de fibrosis intersticial¹⁵ (fig. 1).

Acciones vasculares

La AII facilita la regulación del tono vascular mediante su acción vasoconstrictora del músculo liso vascular, según se ha mencionado anteriormente¹⁶. Indirectamente, la AII incrementa el tono vascular mediante su acción facilitadora de la transmisión adrenérgica y también por la estimulación de factores endoteliales constrictores como la endotelina-1 (ET-1) y el tromboxano A₂ (TXA₂)^{17, 18}. De hecho, la ET-1 parece mediar algunos de los efectos hipertróficos cardíacos de la AII y está implicada en la hipertensión dependiente de AII. La AII además aumenta la producción de TXA₂ cuyas acciones vasoconstrictora y proagregante plaquetaria contribuyen a mediar parcialmente sus efectos sistémicos¹⁸. Asimismo hay que destacar que la AII es uno de los principales estímulos para la producción de radicales libres de oxígeno por las distintas tunicas de la pared vascular mediante la estimulación de diversas actividades enzimáticas como la NADH/NADPH oxidasa¹⁹. Dichos radicales libres, y en especial el anión superóxido, son capaces de oxidar al NO, que es el principal factor relajante regulador del tono vascular, favoreciendo con ello el predomi-

nio de un tono vascular más elevado. Todas las acciones y mecanismos mencionados anteriormente indican el importante papel de la AII, a través de la activación de los receptores AT₁, en la regulación de la presión arterial.

La AII, junto con el estrés hemodinámico que tiene lugar en la hipertensión arterial, es uno de los principales factores causantes de las alteraciones estructurales de la pared vascular^{20, 21}. Las acciones de la AII sobre el crecimiento de la pared vascular dependen de la estimulación de los receptores AT₁ que activan señales intracelulares que modifican la expresión de genes reguladores del crecimiento promoviendo la síntesis de ADN y de proteínas. La AII también es capaz de estimular el crecimiento de la pared vascular estimulando a su vez la producción y la acción de factores mitogénicos como el bFGF, el PDGF, el VEGF o el factor de crecimiento tumoral (TGFβ) que estimulan la proliferación de las células musculares lisas y la síntesis de proteínas²². Como consecuencia se produce un engrosamiento en el espacio subintimal y en la capa media, así como la acumulación de colágeno en la adventicia. Las modificaciones estructurales de la pared arterial tienen importantes repercusiones funcionales ya que contribuyen al mantenimiento de las resistencias periféricas elevadas²³ (fig. 1).

Acciones sobre el riñón

La AII, vía receptores AT₁, ejerce una acción vasoconstrictora selectiva sobre la arteriola eferente que puede producir la disminución del flujo sanguíneo renal (FSR), pero también un mantenimiento de la tasa de filtración glomerular (TFG). La vasoconstricción de la arteriola eferente es un mecanismo indirecto por el que la AII disminuye la natriuresis. El descenso del FSR sin cambios marcados en la TFG hace que aumente la fracción de filtración, por lo que disminuye la presión hidrostática y aumenta la presión oncótica de los capilares peritubulares, facilitando una mayor reabsorción de agua y electrolitos en los túbulos proximal²⁴⁻²⁶ y distal. La AII participa de forma decisiva en la autorregulación del FSR y da la TFG cuando se producen cambios de la presión de perfusión renal. La disminución de la presión de perfusión renal produce una reducción de la presión hidrostática glomerular y la TFG. Ello supone que la concentración de sodio y cloruro que alcanza la mácula densa disminuye y como consecuencia se activa la secreción de renina y la generación de AII, la cual produce vasoconstricción eferente y ayuda a mantener la TFG.

Además de los efectos hemodinámicos anteriormente citados, la AII aumenta de forma directa la reabsorción de sodio en varias porcio-

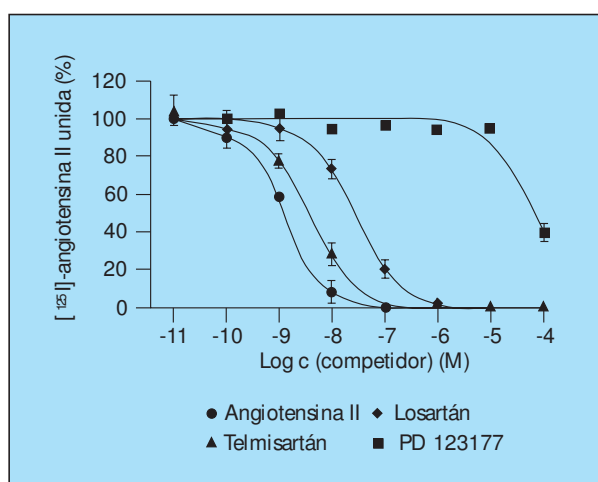


Fig. 4. Inhibición de la unión [125 I]-angiotensina II en el pulmón de rata.

nes de la nefrona como el túbulo proximal y el asa ascendente de Henle²⁵. La AII también ejerce un efecto antinatriurético indirecto mediante la estimulación de la síntesis y liberación de la aldosterona por la zona glomerulosa de la corteza adrenal que tiene lugar a través de la activación de los receptores AT₁ allí situados⁶. Esta acción antinatriurética indirecta parece ser menos importante, desde un punto de vista cuantitativo, que las acciones tubulares que ejerce directamente la AII, ya que la aldosterona ejerce su acción en el túbulo distal, donde la cantidad de sodio y fluido que es susceptible de regulación es mucho menor que en el túbulo proximal. Por último, cabe señalar que la AII participa de forma decisiva en los mecanismos de daño renal y en la progresión de insuficiencia renal mediante sus acciones sobre las arteriolas aferente y eferente. La constricción de la arteriola eferente favorece la hipertensión glomerular que conduce al desarrollo

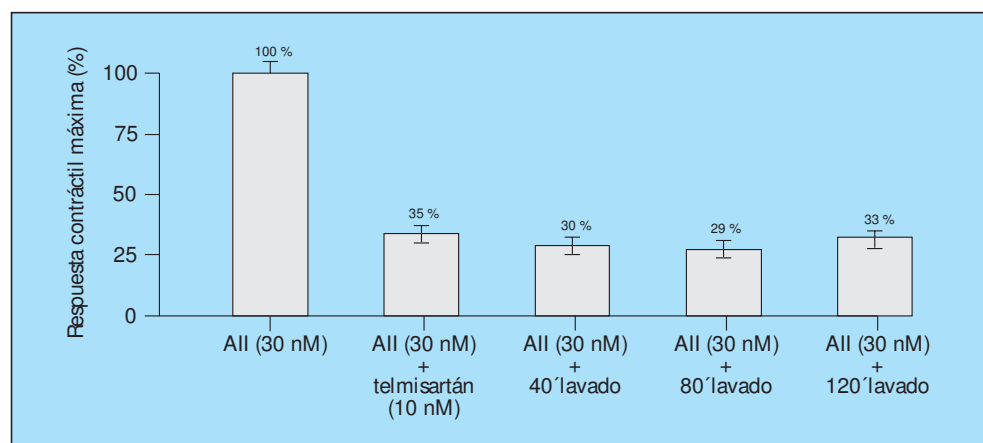
de glomerulosclerosis, proteinuria y al deterioro progresivo de la función renal (fig. 1).

Antagonistas de los receptores AT₁

Propiedades farmacológicas

En el último decenio los IECA han sido, probablemente, los fármacos que han demostrado mayores beneficios en el tratamiento de la hipertensión y sus complicaciones. Recientemente se ha desarrollado una nueva familia de antagonistas de los receptores de la angiotensina II que actúan antagonizando selectivamente la unión de este péptido a sus receptores AT₁. Estos fármacos, a diferencia del antagonista no específico, la saralasina, son activos por vía oral y de naturaleza no peptídica, por lo que carecen de propiedades agonistas^{5, 6}. El último miembro de la familia de antagonistas de los receptores AT₁ es el telmisartán, que a diferencia de otros anteriores es un compuesto activo cuya acción no depende de la transformación en un metabolito activo ni es un profármaco²⁷⁻²⁹. La especificidad del telmisartán se ha comprobado por la ausencia de efecto sobre las contracciones producidas por KCl o por noreadrenalina. En cuanto a las características de su unión al receptor AT₁, el telmisartán ha demostrado una elevada afinidad por éste, mayor que otros miembros de la serie (fig. 4). El modo de antagonismo ejercido por el telmisartán es de tipo no remontable; ello indica que aunque las concentraciones de AII se eleven no conseguirán bloquear la acción del antagonista (fig. 5). Otros fármacos de la serie que actúan de manera remontable desplazan a la AII de su unión al receptor, pero si la concentración de AII aumenta lo suficiente se puede llegar a bloquear la acción del antagonista. Un aspecto importante es la duración de la unión del antagonista al receptor AT₁; cuanto más tiempo permanez-

Fig. 5. Efectos del telmisartán y losartán sobre la respuesta contráctil inducida por angiotensina II en anillos de aorta de conejo. Adaptada de Wienem et al. Br J Pharmacology, 1991, y Wong et al. Pharmacol Exp Therap, 1990.



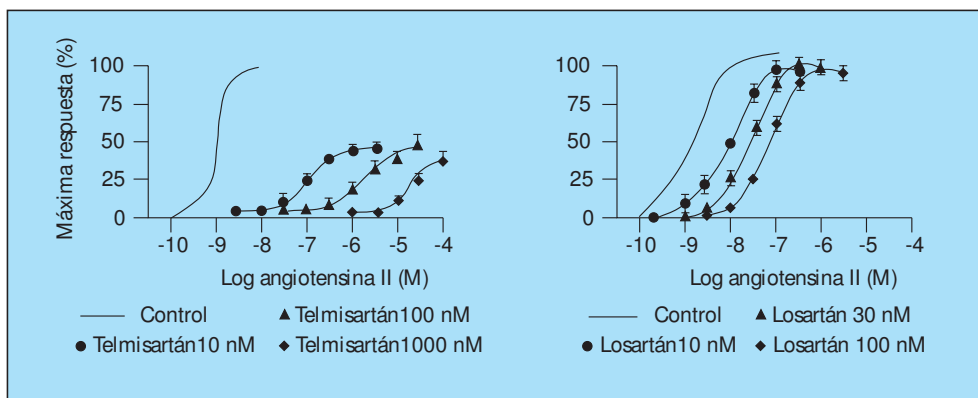


Fig. 6. Persistencia de la inhibición de las acciones de la AII con telmisartán. AII: angiotensina II. Adaptada de Wienen W²⁹.

ca unido, mayor será la duración del antagonismo. En este sentido los estudios farmacológicos con telmisartán han demostrado una persistente inhibición de las acciones de la AII, que se derivan de una fuerte y difícilmente desplazable unión al receptor AT₁. El telmisartán fue capaz de antagonizar de manera dosisdependiente el efecto presor de la AII, con una duración del efecto mayor de dos horas para cada una de las dosis²⁹ (fig. 6). Comparado con otros antagonistas de los receptores AT₁, el telmisartán ha demostrado tener la vida media más prolongada de todos los de su clase, cercana a 24 horas, lo que se traduce en un control duradero de la hipertensión, que incluye especialmente el aumento matutino de la presión arterial cuando se produce el mayor índice de accidentes cardíacos y cerebrales^{30, 31} (fig. 7).

Efecto antihipertensivo del telmisartán

El efecto antihipertensivo del telmisartán y la duración de este efecto se ha estudiado en dife-

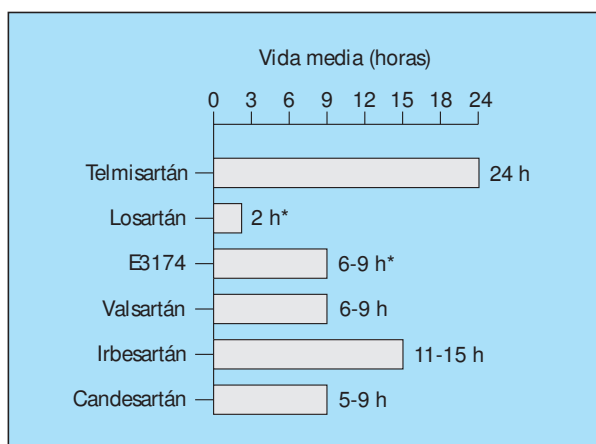


Fig. 7. Vida media de los bloqueantes de los receptores AT₁. Adaptada de Bakris GL, et al. Angiotensin II receptor blockers in hypertension and renal disease. Hosp Prac 1998; 33:19. * Ficha técnica losartán.

rentes modelos experimentales de hipertensión como la hipertensión renovascular por ligadura de la arteria renal en ratas, la rata transgénica hipertensa TGR (mREN2)²⁷, que lleva el gen REN-2 de renina de ratón en su genoma, la rata espontáneamente hipertensa (SHR), modelo que tiene un origen de la hipertensión multifactorial en cierta medida parecido a la hipertensión esencial, y la rata SHR con tendencia al ictus. En todos estos estudios se observó que el tratamiento con telmisartán producía un descenso dosisdependiente de la presión arterial, evaluada de forma ocasional o continuamente por telemetría³²⁻³⁴. En ratas SHR también se ha estudiado si el efecto antihipertensivo del fármaco se ve afectado por la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos. No se ha observado efecto alguno de la indometacina sobre la acción antihipertensiva del fármaco, indicando que la inhibición de la ciclooxigenasa y por tanto de los prostanoideos derivados del ácido araquidónico no afectaba los mecanismos de acción del telmisartán sobre la presión arterial³⁴.

Los efectos antihipertensivos del telmisartán se han puesto de manifiesto también en diversos estudios clínicos en pacientes hipertensos esenciales. Un estudio multicéntrico aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo en 433 pacientes con hipertensión leve a moderada comparó la eficacia antihipertensiva de dosis únicas diarias del telmisartán, enalapril y placebo. Las determinaciones de las presiones arteriales sistólica y diastólica se realizaron después de 24 horas después de la dosis última con objeto de evaluar el efecto antihipertensivo antes de la toma de la siguiente dosis. Se observaron disminuciones de presión una semana después de iniciar el tratamiento con telmisartán a todas las dosis, que fueron más evidentes a medida que avanzaba el período de tratamiento. Las tasas de respuesta media fueron del 55 % con telmisartán y 44 % para enalapril, considerándose respuesta adecuada la disminu-

ción de al menos 10 mmHg de la presión sistólica en decúbito supino y/o una presión diastólica mínima < 90 mmHg³⁵. No se observaron diferencias entre los grupos con tratamientos activos y placebo en la frecuencia cardíaca. Tampoco se observó ningún efecto significativo por subgrupos en relación con la edad o el género. En general, los pacientes de raza blanca mostraron una mejor respuesta al tratamiento en comparación con los pacientes de raza negra o hispana. Los pacientes con una actividad de renina plasmática baja durante el tratamiento con telmisartán mostraron también una menor respuesta al tratamiento en comparación con los pacientes con niveles más elevados de renina³⁵.

En el subgrupo de pacientes que fue sometido a seguimiento durante tres semanas después de interrumpir el tratamiento con telmisartán, la presión arterial volvió a nivel basal en el 75 % de los pacientes en el plazo de una semana. No se observaron signos de hipertensión de rebote, ni se encontraron diferencias entre el grupo placebo y los grupos sometidos a tratamiento activo en la valoración de la calidad de vida por parte de los pacientes. La incidencia global de acontecimientos adversos fue baja y similar en todos los grupos y no se observó en el caso del telmisartán una relación dosis-respuesta³⁶.

Recientemente se han presentado resultados del estudio FACTS (*French and Canadian Telmisartan Study*) que compara el perfil de la presión arterial entre telmisartán (40 y 80 mg) y losartán (50 mg) entre 18 y 24 horas después de la última dosis medida por monitorización ambulatoria³⁷. Es un estudio multicéntrico randomizado, doble ciego y comparado con placebo, realizado en pacientes con hipertensión ligera a moderada. Los cambios medios de presión ambulatoria sistólica y diastólica evaluadas en la sexta semana de tratamiento en los intervalos de 18 a 24 horas y 20 a 24 horas después de la última toma de los fármacos fueron significativamente mayores en los grupos tratados con telmisartán que en el grupo tratado con losartán. La medida clínica en decúbito supino realizada antes de la siguiente dosis reveló una mayor eficacia de telmisartán frente a losartán. Igualmente, los cambios medios de presión ambulatoria sistólica y diastólica en 24 horas durante el día, durante la noche y durante la mañana fueron mayores con ambas dosis de telmisartán que con losartán. Las tasas de respuesta fueron del 37 % al 52 % con telmisartán y 28 % para losartán³⁷.

Es actualmente bien conocido que la hipertensión produce daño en el miocardio, el riñón y los vasos sanguíneos. Como se ha mencionado anteriormente, la AII a través de los receptores AT₁ es uno de los principales agentes respon-

sables de las complicaciones de los órganos diana de la hipertensión. Por tanto cuando se trata de un fármaco antihipertensivo no sólo hay que enfatizar su capacidad para reducir la presión arterial, sino también la de proteger sus órganos diana. A continuación se resumen algunos resultados experimentales obtenidos con telmisartán referentes a las consecuencias del antagonismo de los receptores AT₁ en el riñón y en el corazón.

Efectos renales en modelos experimentales

Los estudios realizados en riñones de rata aislados y perfundidos³⁸ han demostrado que el telmisartán actúa directamente sobre la función renal, sugiriendo una interacción con la AII generada dentro del riñón. El fármaco produjo vasodilatación y elevó la filtración glomerular, el flujo urinario y la excreción de sodio. Estos efectos no se bloquearon en presencia de indometacina, sugiriendo que las acciones del telmisartán sobre la hemodinámica renal y la excreción urinaria no son dependientes de prostaglandinas³⁸.

Como se ha mencionado anteriormente, la AII ejerce su acción antinatriurética no sólo por sus acciones tubulares o hemodinámicas directas, sino a través de la aldosterona. El tratamiento crónico con telmisartán en ratas TGR(mREN2)27 redujo de manera dosisdependiente la excreción urinaria de aldosterona, deoxicorticosterona y 18-hidroxi-corticosterona. Estos resultados sugieren que parte de los efectos natriuréticos observados tras la administración de telmisartán en ratas podrían ser debidos no sólo a la inhibición de los receptores AT₁ a nivel renal, sino a la inhibición de los mineralocorticoides adrenales. Hay que destacar que la rata TGR(mREN2)27 expresa el gen de renina en la glándula adrenal, probablemente la síntesis de mineralocorticoides pudiera estar aumentada en este modelo de hipertensión, y el efecto de telmisartán sería más evidente en este caso³⁹.

La AII a través de sus receptores AT₁ participa en el desarrollo de daño renal asociado a la hipertensión o la diabetes. La rata TGR(mREN2)27 desarrolla entre otras alteraciones orgánicas un severo daño renal que incluye glomerulosclerosis acompañada de proteinuria⁴⁰. Es de destacar que el tratamiento prolongado con una dosis de telmisartán sin efecto antihipertensivo redujo la microalbuminuria y el número de glomerulos escleróticos en este modelo experimental. El tratamiento con una dosis de telmisartán con efecto antihipertensivo redujo aún más la microalbuminuria y la glomerulosclerosis. Estos efectos se acompañaron de reducciones importantes de la atrofia tubular y de las oclusiones fibrinoides en las arterias renales. Similares

efectos beneficiosos se ha encontrado en ratas diabéticas y espontáneamente hipertensas diabéticas⁴¹.

Efectos sobre la hipertrofia cardíaca

La rata TGR(mREN2)27 desarrolla, entre otras alteraciones cardiovasculares, la hipertrofia cardíaca⁴⁰. Ello parece ser debido en gran medida a la sobreexpresión cardíaca del gen ren-2 que puede dar lugar a una producción exagerada de AII en el corazón de estos animales. En estudios previos se ha observado que el tratamiento antihipertensivo con IECA y otros fármacos antihipertensivos es capaz de reducir la hipertrofia cardíaca en este modelo experimental⁴². El tratamiento prolongado con telmisartán a dosis antihipertensivas también redujo la hipertrofia cardíaca en estos animales. Incluso el tratamiento con dosis de telmisartán sin efecto sobre la presión arterial también fueron capaces de reducir el peso relativo del corazón⁴³. Se han obtenido resultados similares en ratas SHR⁴². Estos resultados indican una vez más que la hipertrofia cardíaca depende de mecanismos moleculares independientes de los efectos hemodinámicos, en los que la activación de los receptores AT₁ están involucrados de manera importante. Hay que recordar además que los mineralocorticoides también participan en el desarrollo de la hipertrofia cardíaca fundamentalmente por su efecto estimulador de la fibrosis intersticial⁴³. Teniendo en cuenta que en párrafos anteriores se ha señalado que el telmisartán es capaz de reducir la excreción urinaria de varios mineralocorticoides en la rata TGR(mREN2)27, cabría proponer que la reducción en la síntesis o liberación de dichos corticosteroides podría ser un mecanismo adicional del fármaco para disminuir la hipertrofia cardíaca. En resumen, existen numerosas evidencias que apoyan el importante papel de la AII a través de los receptores AT₁ no sólo como vasoconstrictor, colaborando en el mantenimiento de las resistencias periféricas elevadas en la hipertensión, sino en las alteraciones producidas en sus órganos diana. El nuevo antagonista de los receptores AT₁, telmisartán, supone una nueva herramienta terapéutica que augura un mejor tratamiento de la hipertensión y sus complicaciones.

Bibliografía

- Laragh JH, Baer L, Brunner HR, Buhler FR, Sealey L, Vaughan ED. Renin, angiotensina and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. *Am J Med* 1972; 52:633-652.
- Samani NJ, Swales JD, Brammar WJ. Expression of the renin gene in extra-renal tissues of the rat. *Biochem J* 1988; 254:907-910.
- Dzau VJ, Sasamura H, Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. *J Hypertens* 1993; 11 (suppl 3):S13-S18.
- Husain A. The chymase-angiotensin system in humans. *J Hypertens* 1993; 11:1.155-1.159.
- Smith RD, Chiu AT, Wong PC, Herling WF, Timmermans PBMWM. Pharmacology of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *Annual Rev Pharmacol Toxicol* 1992; 32:135-165.
- Timmermans PBMWM, Carini DJ, Chiu AT, Duncia JV, Price WA, Wells GJ et al. Angiotensin II receptor antagonists: from discovery to antihypertensive drugs. *Hypertension* 1991; 18 (suppl II):136-142.
- Mukoyama M, Nakagima M, Horiuchi M, Sasamura H, Pratt RE, Dzau VJ. Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. *J Biol Chem* 1993; 268:24.539-24.542.
- Bottari SP, King IN, Reichlin S, Dahlstroem I, Lydon N, DeGasparo M. The angiotensin AT₂ receptor stimulates protein tyrosine phosphatase activity and mediates inhibition of particulate guanylate cyclase. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 183:206-211.
- Phillips MI. Functions of angiotensin in the central nervous system. *Am J Physiol* 1987; 49:413-435.
- Stadler T, Veltmar A, Qadri F, Ynger T. Angiotensin II evokes noradrenaline release from the paraventricular nucleus in conscious rats. *Brain Res* 1992; 569:117-122.
- Westfall TC. Local regulation of adrenergic neurotransmission. *Physiol Rev* 1977; 57:659-728.
- Maeso R, Rodrigo E, Muñoz-García R, Navarro-Cid J, Ruilope LM, Lahera V, Cachafeiro V. Losartan reduces constrictor responses to endothelin-1 and the thromboxane A₂ analogue in aortic rings from spontaneously hypertensive rats: role of nitric oxide. *J Hypertens* 1997; 15:1.677-1.684.
- Dzau VJ, Re RN. Evidence for the existence of renin in the heart. *Circulation* 1987; 75:1131-1136.
- De Mello WC. Is an intracellular renin-angiotensin system involved in control of cell communication in heart? *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23:640-646.
- Komuro I, Yazaki Y. Control of cardiac gene expression by mechanical stress. *Annu Rev Physiol* 1993; 55:55-75.
- Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension* 1986; 8:553-559.
- Dohi Y, Hahn AWA, Boulanger CM, Bühler FR, Lüscher TF. Endothelin stimulated by angiotensin II augments contractility of spontaneously hypertensive rat resistance arteries. *Hypertension* 1992; 19:131-137.
- Wilcox CS, Welch WJ. Angiotensin II and thromboxane in the regulation of blood pressure and renal function. *Kidney Int* 1990; 38 (suppl 30):S81-S83.
- Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, Harrison DG. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. *J Clin Invest* 1996; 97:1.916-1.923.
- Heagerty AM. Angiotensin II: vasoconstrictor or growth factor? *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (suppl 2):S14-S19.
- Mulvany MJ. Vascular growth in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (suppl 1):S7-S11.
- Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor B expression in rat glomerular expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994; 93:2.431-2.437.
- Mulvany MJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol Rev* 1990; 79:921-961.
- Hall JE. Regulation of glomerular filtration rate and sodium excretion by angiotensin II. *Federation Proc* 1986; 45:1.431-1.437.
- Hall JE, Guyton AC, Smith MJ, Coleman TG. Long-term regulation of arterial pressure, glomerular filtration and renal sodium by angiotensin II in dogs. *Clin Sci* 1980; 59:87S-90S.

26. Hall JE. Control of sodium excretion by angiotensin II: intrarenal mechanism and blood pressure regulation. *Am J Physiol* 1986; 250:R960-R972.
27. Zhang J, Entzeroth M, Wienen W, Van Meel JCA. Characterization of BIBS 39 and BIBS 222, two new nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1992; 218:35-41.
28. Ries UJ, Mihm G, Narr B, Hasselbach KM, Wittneben H, Entzeroth M, et al. 6-substituted benzimidazoles as new nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis, biological activity and structure-activity relationships. *J Med Chem* 1993; 36:4.040-4.051.
29. Wienen W, Haul N, Van Meel JCA, Narr B, Ries U, Entzeroth M. Pharmacological characterization of the novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, BIBR 277. *Br J Pharmacol* 1993; 110:245-252.
30. Stangier J, Schmid J, Türk D, Jbnkmann JHG. Pharmacokinetics and metabolism of [¹⁴C]radiolabelled telmisartan, a potent angiotensin II antagonist in healthy male subjects. Proceedings of the 1st International Symposium on Angiotensin II antagonism. London 1997. Abs. P 12.
31. Schmid J, Beschke K, Ebner T, Busch U, Prox A, Wachstmut H, Thomae K. *In vivo* and *in vitro* biotransformation of telmisartan. Proceedings of the 1st International Symposium on angiotensin II antagonism. London 1997. Abs. P. 13.
32. Mullins JJ, Peters J, Ganten D. Fulminant hypertension in transgenic rats harbouring the mouse Ren-2 gene. *Nature* 1990; 344:541-544.
33. Van Meel JCA, Redemann N, Haigh RM. Hypotensive effects of the angiotensin II antagonist telmisartan in conscious chronically-instrumented transgenic rats. *Arzneim Forsch/Drugs Res* 1996; 46:755-759.
34. Wienen W, Entzeroth M, Diederer W, Van Meel J, Haul N. Pharmacology and antihypertensive effects of telmisartan, an AT₁-selective angiotensin II receptor antagonist. Proceedings of the 1st International Symposium on angiotensin II antagonism. London 1997. Abs. P. 15.
35. Neutel JM, Smith DGH, Niederman A, Garland T, Chrysant S, Weber M, Tonkon M, Serfer H for the telmisartan US study group. Pharmacokinetics and hemodynamics of telmisartan, a new angiotensin II receptor blocker. Proceedings of the 1st International Symposium on angiotensin II antagonism. London 1997. Abs. P. 58.
36. Smith DGH, Neutel JM for the telmisartan US study group. Once daily telmisartan and enalapril in the treatment of hypertension. Proceedings of the 1st International Symposium on angiotensin II antagonism. London 1997. Abs. P. 59.
37. Maillon JM, Lacourciere Y and the telmisartan blood pressure monitoring group. A comparison of the blood pressure profile of telmisartan and losartan at 18-24 hours post-dosing as measured by ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1998; Abs. ASH-98.
38. Wienen W, Entzeroth M. Effects on binding characteristics and renal function of the novel, non-peptide angiotensin II antagonist BIBR277 in the rat. *J Hypertens* 1994; 12:119-128.
39. Böhm M, Lee MA, Kreutz R, Kim S, Scinke M, Djavidani B, et al. Angiotensin II receptor blockade in TGR(mREN2)27: effects of renin-angiotensin system gene expression and cardiovascular function. *J Hypertens* 1995; 13:891-899.
40. Bachmann S, Peters J, Engler E, Ganten D, Mullins J. Transgenic rat carrying the mouse renin gene (REN2). Morphological characterization of a low renin hypertension model. *Kidney Int* 1992; 41:24-36.
41. Wagner J, Draba M, Bohlender J, Amann K, Wienen W, Ganten D. Effects of AT₁ receptor blockade on blood pressure and the renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats of the stroke prone strain. *Clin Exp Hypertens* 1998; 20:205-221.
42. Linz W, Schölkens B, Lindpaintner K, Ganten D. Cardiac renin-angiotensin system. *Am J Hypertens* 1989; 2:307-310.
43. Böhm M, Lippoldt A, Wienen W, Ganten D, Bader M. Reduction of cardiac hypertrophy in TGR(mREN2)27 by angiotensin II receptor blockade. *Mol Cell Biochem* 1996; 163/164:217-221.