

# ยา Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-Inhibitor) เทียบกับยา Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist (AT1RA หรือ AIIA)

สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ \*

Sangwatanaroj S. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-Inhibitor) vs. Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist ( AT1RA or AIIA ). Chula Med J 2000 Oct; 44(10): 741 - 7

*ACE-Inhibitor has been used in clinical practice for more than 20 years. Its effectiveness on decreasing morbidity and mortality in heart failure, post myocardial infarction with systolic dysfunction ; as well as slowing progression in diabetic nephropathy and treatment of hypertension; is well accepted. Because of the incomplete blockage of angiotensin II generation (especially in the heart) and the side effect from bradykinin production (eg, cough) during ACE-Inhibitor administration, the Angiotensin II type I receptor antagonist (AT1RA) was recently introduced to overcome these problems.*

**Key words :** *ACE-Inhibitor, Angiotensin II type I receptor antagonist.*

Reprint request : Sangwatanaroj S, Department of Medicine, Faculty of Medicine,  
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. June 15, 2000.

หลังจากที่แพทย์ทั่วโลก ได้ใช้ ACE-Inhibitors มาไม่น้อยกว่า 20 ปี ยากลุ่มนี้ได้รับการพิสูจน์แล้วว่า สามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วยหัวใจวาย<sup>(1)</sup> และผู้ป่วยหลังกล้ามเนื้อหัวใจตายที่มี systolic dysfunction<sup>(2)</sup> ชะลอการเสื่อมของไตในโรคไตวายเฉียบพลันหรือเรื้อรัง (ยกเว้นใน polycystic kidney) โดยเฉพาะที่เกิดจากเบาหวานที่พึ่ง insulin (IDDM)<sup>(3)</sup> ลดความดันโลหิต และป้องกันโรคแทรกซ้อนจากความดันโลหิตสูง<sup>(4)</sup> นอกจากนี้ยังใช้ได้กับผู้ป่วยลิ้นหัวใจรั่ว เช่น regurgitation โดยช่วยลด left ventricular dysfunction จากลิ้นหัวใจรั่ว<sup>(5)</sup> กลไกออกฤทธิ์ดังกล่าวเกิดจากการที่ ACE-Inhibitors ยับยั้ง enzyme ACE ในการเปลี่ยน Angiotensin I เป็น Angiotensin II ซึ่งเป็นสาร

ที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว กระตุ้นการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจและหลอดเลือด<sup>(6)</sup> เพิ่มการทำงานของระบบ sympathetic<sup>(7)</sup> เป็นต้น ดังนั้นการลดระดับของ Angiotensin II จึงให้ผลดีแก่ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะที่มี left ventricular hypertrophy และ/หรือ diastolic dysfunction, ผู้ป่วย systolic dysfunction โดยเฉพาะที่เกิดหลังกล้ามเนื้อหัวใจตาย ที่มี left ventricular ejection fraction ต่ำกว่า 40 % และผู้ป่วยที่มี microalbuminuria (>15 ไมโครกรัมต่อวัน), proteinuria (> 3 gm ต่อวัน)<sup>(8)</sup> จนถึง renal insufficiency (serum creatinine < 3 mg/dl) โดยเฉพาะที่เกิดใน IDDM (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. แสดงโรค หรือภาวะที่คณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) อนุญาตให้ใช้ยา ACE-Inhibitors และ Angiotensin II type 1 receptor antagonists ในการรักษา<sup>(9)</sup>

	ความดันโลหิตสูง	ภาวะหัวใจวาย หลัง Acute MI	ภาวะหัวใจวาย จากเบาหวาน	Nephropathy โดยไม่มีอาการ	Systolic LV Dysfunction
ACE-Inhibitor:					
Benazapril	+				
Captopril	+	+	+	+	
Enalapril	+	+			+
Fosinopril	+	+			
Lisinopril	+	+			+
Moexipril	+				
Quinapril	+	+			
Ramipril	+	+			
Trandolapril	+		+		
AT1RA:					
Losartan	+				
Valsartan	+				
Irbesartan	+				
Candesartan	+				

Note : ACE, angiotensin-converting enzyme; MI, myocardial infarction; LV, left ventricular. จาก Ruddy M.C., Kostis J.B., Frishman W.H. Drugs that affect the renin-angiotensin system. In: Frishman W.H., Sonnenblick E.H.eds. Cardiovascular Pharmacotherapeutics. New York: McGraw-Hill; 1997:161. Cheng A, Frishman WH. Use of angiotensin converung enzyme inhibitors as monotherapy and in combination with diuretics and calcium channel blockers. J Clin Pharmacol 1998; 38: 477 - 91

อย่างไรก็ตามยาในกลุ่ม ACE-Inhibitor นี้ลดระดับ angiotensin II ในเลือดและในอวัยวะต่าง ๆ ได้ไม่สมบูรณ์ เช่น ในหัวใจลดได้เพียง 20 % เพราะ angiotensin II ส่วนใหญ่ในหัวใจถูกสร้างจาก enzyme อื่น (นอกจาก ACE) เช่น cardiac chymase<sup>(10)</sup> ประกอบกับผลข้างเคียงจากยา ACE-Inhibitor ที่เกิดจาก bradykinin ที่สูงขึ้นเช่น อาการไอ ทำให้มีการคิดค้นยาในกลุ่มใหม่คือ Angiotensin II type 1 receptor antagonist (AT1RA หรือ AIIA) ซึ่งจะแย่งกับ angiotensin II ในการจับ angiotensin II receptor ทำให้ยับยั้งการทำงานของ angiotensin II ในอวัยวะอื่น และหัวใจได้ดีขึ้นมาก ซ้ำยังไม่เกิดผลข้างเคียงจาก bradykinin สูง เพราะไม่ได้ไปยับยั้งการทำลาย bradykinin เหมือนอย่าง ACE (หรืออีกชื่อหนึ่งว่า kininase II) ออกฤทธิ์

ในเมืองไทยเรามียา ACE-Inhibitors ที่ใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไปถึง 9 ชนิด ยาที่เป็น original จากต่างประเทศ และ local made รวมกันมากกว่า 20 ชื่อ (ตารางที่ 2) ยาแต่ละชนิดก็มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาต่าง ๆ กัน (ตารางที่ 3) ส่วนยา AT1RA หรือ AIIA<sup>(12,13)</sup> เป็นยาใหม่ เพิ่งเริ่มใช้รักษาความดันโลหิตสูงในอเมริกาประมาณ 4 - 5 ปี ขณะนี้มียาในตลาดบ้านเรา 4 ชนิด คือ Losartan, Valsartan, Irbesartan และ Candesartan (ตารางที่ 2,4) ตามทฤษฎีน่าจะเป็นยาที่ดีกว่า และใช้แทน ACE-Inhibitors ได้ในภาวะต่าง ๆ นอกจากรักษาความดันโลหิตสูง แต่ยังไม่มียหลักฐานที่แน่ชัดสนับสนุนการใช้ในระยะยาว เพื่อลดอัตราการตาย หรือ morbidity (long-term outcome study) ข้อด้อยของยานี้คือราคายังแพงกว่า ACE-Inhibitors

ตารางที่ 2. แสดงยา ACE-Inhibitors และ Angiotensin II type 1 receptor antagonists AT1RA or AIIA) ชนิดต่าง ๆ

ชื่อสามัญ	ชื่อการค้าในประเทศไทย
<b>ACE-Inhibitors :</b>	
Benazapril	-
Captopril	Capoten, Epsitron, Gemzil, Tensiomin
Cilazapril	Inhibace
Delapril	Cupressin
Enalapril	Renitec, Anapril, Enamed, Enaril, Invoril, Kalpiren, Korandil,
Lapril, Nalopril, Naritec	
Fosinopril	Monopril
Lisinopril	Zestril, Lispril
Perindopril	Coversyl
Quinapril	Accupril
Ramipril	Ramace, Tritace
Spirapril	-
Zofenopril	-
<b>Angiotensin II receptor antagonist :</b>	
Losartan	Cozaar
Valsartan	Diovan
Irbesartan	Aprovel
Candesartan	Blopress

ตารางที่ 3. เกณฑ์วิทยาของยา ACE-Inhibitors<sup>(11)</sup>

ยา ACE-Inhibitors	ขนาดยาเริ่มให้ (mg)	ขนาดยาทั่วไป (mg)	ขนาดยาสูงสุดต่อวัน (mg)	เวลาที่ลดความดันโลหิตได้สูงสุด (ชั่วโมงหลังได้ยา)	การขับถ่ายยา
Captopril	6.25 - 12.5	25 - 50 bid/tid	300	1 - 2	ไต
Cilazapril	0.5 - 1.25	2.5 - 5 OD	10	2 - 8	ไต
Delapril	3.75 - 7.5	15 bid	-	1 - 8	ไต
Enalapril	2.5 - 5	5 - 20 OD/bid	40	4 - 8	ไต
Fosinopril	10	10 - 40 OD	80	2 - 6	ตับ และไต
Lisinopril	5 - 10	10 - 40 OD	80	6 - 8	ไต
Perindopril	2	2 - 8 OD	8	2 - 8	ไต
Quinapril	5 - 10	10 - 40 OD	80	2 - 6	ไต
Ramipril	1.25 - 2.5	2.5 - 10 OD	20	3 - 6	ไต

ดัดแปลงจาก Brown N.J., Vaughan D.E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Circulation 1998; 97: 1411-1420

ตารางที่ 4. เกณฑ์วิทยาของยา angiotensin II type 1 receptor antagonists (AT1RA or AIIA).

ยา Angiotensin II receptor-antagonists	ขนาดยาเริ่มให้ (mg)	ขนาดยาทั่วไป (mg)	ขนาดยาสูงสุดต่อวัน (mg)	เวลาที่ลดความดันโลหิตได้สูงสุด (ชั่วโมงหลังได้ยา)	การขับถ่ายยา
Losartan	25	25 - 100(OD)	100	5 - 6	ตับ/ไต
Valsartan	20	80 - 320(OD)	320	2	ตับ/ไต
Irbesartan	75	150 - 300(OD)	300	2 - 4	ตับ/ไต
Candesartan	4	4 - 32(OD)	32	4 - 5	ตับ/ไต

ควรเลือกใช้ ACE-Inhibitors หรือ Angiotensin II Type I Receptor Antagonists อย่างไร และห้ามใช้ในคนไข้แบบไหน ?

ข้อบ่งชี้ในการใช้ ACE-Inhibitors หรือ ATIIRA คือ

1. ความดันโลหิตสูง (essential hypertension) โดยเฉพาะที่มีภาวะหัวใจวาย ภาวะหลังกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือ ไตวายจากเบาหวานร่วมด้วย แต่ในรายความดันโลหิตสูงที่ไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับยาบางตัวเฉพาะ (uncomplicated

hypertension) ควรเลือกใช้ low dose diuretic และ beta-blocker เพราะมีหลักฐานชัดเจนในการลดอัตราการตายจากการใช้ยาทั้งสองดังกล่าว ส่วนผู้ป่วยที่มีเบาหวานร่วมด้วยไม่ควรใช้ calcium channel blocker ที่เป็น dihydropyridine เช่น nifedipine nisoldipine เพราะอาจจะเกิด myocardial infarction มากกว่าได้ยา ACE-Inhibitor<sup>(14)</sup>

2. ภาวะ congestive heart failure คณะกรรมการอาหารและยาไทย อนุญาตให้ใช้ยา captopril, enalapril,

lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril ในการรักษาภาวะหัวใจวายที่เกิดจาก systolic dysfunction ส่วน AT1RA(AIIA) ยังไม่มีหลักฐานการศึกษาที่มากพอในการรักษาภาวะหัวใจวาย อย่างไรก็ตาม การศึกษา Evaluation of Losartan in the Elderly study (ELITE) พบว่า losartan สามารถลดอัตราการตายได้มากกว่า ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี New York Heart Association(NYHA) class II-IV heart failure ที่มี ejection fraction น้อยกว่า 40% หลังได้ยา 48 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับ captopril ดังนั้นจึงอาจพิจารณาใช้ AT1RA(AIIA) ในผู้ป่วยดังกล่าว ในกรณีที่ไม่สามารถให้ ACE-Inhibitor

3. ภาวะหลังกล้ามเนื้อหัวใจตาย (post myocardial infarction) คณะกรรมการอาหารและยาไทย อนุญาตให้ใช้ยา captopril, lisinopril และ ramipril ในการรักษาและป้องกันภาวะ systolic dysfunction post myocardial infarction ส่วน AT1RA(AIIA) ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยมากพอที่จะสรุปการใช้ยาในภาวะนี้

4. เบาหวาน (โดยเฉพาะ Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) ที่มี microalbuminuria, macroalbuminuria มีหลักฐานว่า captopril และ lisinopril ชะลอการเกิด diabetic nephropathy<sup>(15,16)</sup> ส่วน AT1RA (AIIA) ก็มีหลักฐานว่าได้ประโยชน์ในผู้ป่วยดังกล่าว

ทั้ง ACE-Inhibitors และ AT1RA (AIIA) ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์ bilateral renal artery stenosis หรือ unilateral renal artery stenosis ที่มีไตข้างเดียว ดังนั้นจึงควรถามประจำเดือนครั้งสุดท้าย ของหญิงวัยเจริญพันธุ์ทุกรายที่ได้ยา และฟัง abdominal bruit ทุกราย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงที่ดื้อยาลดความดันโลหิต หรือ accelerated or malignant hypertension และผู้ป่วยที่มี serum creatinine เพิ่มขึ้นจากเดิม มากกว่า 1 mg/dl หลังได้ยามากกว่า 3 สัปดาห์ ถ้า creatinine และระดับ potassium ยังสูงอยู่เรื่อย ให้หยุดยา และส่งตรวจเพื่อหา renal artery stenosis<sup>(17)</sup> ในผู้ป่วยที่มี left ventricular outflow tract obstruction (aortic stenosis และ hypertrophic obstructive cardiomyopathy) ห้ามให้ arterial

vasodilator ทุกชนิด เพราะจะเพิ่ม pressure gradient across stenosis

การที่เรารู้เภสัชวิทยาของยาทั้ง 2 กลุ่มนี้ จะช่วยให้เราสามารถเลือกยาได้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย และป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากยา อาทิ เช่น ขนาดยาเริ่มให้ เวลาที่ลดความดันโลหิตได้สูงสุด และ first-dose effects<sup>(18)</sup>

ทั้ง ACE-Inhibitors และ AT1RA (AIIA) อาจทำให้ความดันโลหิตลดลงอย่างเฉียบพลันในการให้ยาครั้งแรกได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ปริมาณเลือดในร่างกายต่ำ เช่น ได้ยาขับปัสสาวะขนาดสูง และผู้ป่วยที่มี left ventricular dysfunction ดังนั้นในการเริ่มให้ยาในผู้ป่วยดังกล่าว โดยเฉพาะถ้ามี sodium ในเลือดต่ำ (< 130 mg/dl) ควรเริ่มให้ยาออกฤทธิ์สั้นขนาดน้อย ๆ เช่น captopril ≤ 6.25 mg หรือ enalapril ≤ 2.5 mg และติดตามวัดความดันโลหิตบ่อย ๆ เป็นเวลาอย่างน้อยเท่ากับเวลาลดความดันโลหิตสูงสุด คือ 1-2 ชั่วโมงหลังได้ยา captopril หรือ 4-6 ชั่วโมงหลังได้ยา enalapril นอกจากนี้ การลดขนาดหรือ หยุดยา diuretics ก่อนให้ยาดังกล่าวก็อาจช่วยได้ และควรตรวจหาระดับ sodium potassium และ creatinine เป็นระยะ ๆ หลังได้ยา โดยเฉพาะในภาวะที่ creatinine >3 mg/dl ควรตรวจใน 1-2 สัปดาห์แรก ถ้า creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่า 1 mg/dl ก็ควรจะลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่งหรือ หยุดยา ในผู้ป่วย acute myocardial infarction ที่มี left ventricular systolic dysfunction ควรเริ่มให้ยาเร็วที่สุด (ภายใน 24 ชั่วโมง) ถ้าความดันโลหิต systolic ≥100 mmHg โดยเริ่มจากขนาดยาน้อย ๆ ดังกล่าว แล้วค่อย ๆ เพิ่มยาให้มากขึ้นเท่าที่ไม่เกิดอาการข้างเคียง

**ผู้ป่วยที่มีไตวายร่วมด้วย จะต้องปรับยาหรือไม่ อย่างไร**

ผู้ป่วยที่มีไตทำงานบกพร่อง หรือ ผู้สูงอายุ และ creatinine clearance ประมาณ 10-50 ml/min ควรลดยา ACE-Inhibitors ทุกตัวลงประมาณ ครึ่งหนึ่ง และ ลดลงเหลือ 1 ใน 4 เมื่อ creatinine clearance <10 ml/min ผู้ป่วยที่ได้ยา captopril, enalapril, lisinopril หรือ perindopril และ

ทำ hemodialysis ควรต้องเพิ่มยาประมาณ ครึ่งหนึ่งหลังจากฟอกเลือด ส่วนยาในกลุ่ม AT1RA (AIIA) ไม่ต้องปรับยาในผู้ป่วยไตวาย หรือผู้สูงอายุที่ไตการทำงานไต่ลดลงที่มี creatinine clearance 10 - 50 ml/min

**ขณะได้ยา ACE-Inhibitors และ AT1RA (AIIA)**

**ควรระวังอะไรบ้าง**

แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยที่ได้ยา ACE-Inhibitor หรือ AT1RA (AIIA) ควรต้องหมั่นหาผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้นได้ ดังนี้

1. อาการไอ มักเป็นไอแห้ง ๆ ไม่มีเสมหะ เกิดประมาณ 5 -30 % ของผู้ที่ได้ยา ACE-Inhibitors ทุกตัว แต่พบได้ในผู้ป่วยที่รับประทานยา AT1RA (AIIA) ไม่ต่างจาก placebo<sup>(19)</sup> ดังนั้น จึงใช้แทน ACE-Inhibitors ได้ในผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงนี้ เพราะการเปลี่ยนชนิดยา ACE-Inhibitors หรือลดขนาดยา ไม่ช่วยให้อาการไอลายไป (class effect)

2. ความดันโลหิตลดต่ำลง ได้กล่าวแล้วข้างต้น

3. Hyperkalemia ไม่ควรให้ ACE-Inhibitors หรือ AT1RA (AIIA) ร่วมกับ potassium supplement หรือ K-sparing diuretics โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี renal insufficiency และผู้สูงอายุ แม้แต่ผู้ป่วยที่รับประทานผลไม่มาก ก็อาจต้องตรวจระดับ potassium ในเลือด เป็นครั้งคราว

4. อาการบวมตามริมฝีปาก หน้า (angioedema) ในรายที่รุนแรงอาจจะอุดตันทางเดินหายใจ ต้องรักษาด้วย intravenous adrenalin ผลข้างเคียงนี้เกิดขึ้นน้อย และมักเกิดในการได้ยาครั้งแรกหรือ 48 ชั่วโมงแรก

5. การเกิดไตวายเฉียบพลันชั่วคราว (เพิ่มระดับ serum creatinine) โดยเฉพาะใน heart failure, hypovolemia, hypotension หรือ bilateral renal artery stenosis ดังได้กล่าวแล้ว ส่วน AT1RA (AIIA) losartan มีรายงานว่าพบผลข้างเคียงนี้น้อยกว่า enalapril<sup>(20)</sup>

**จะเลือกใช้ยี่ห้อใด และตัวไหนดี**

ยา ACE-Inhibitors แต่ละตัวมีผลไม่ต่างกันในการรักษาโรคทางหัวใจและหลอดเลือด จึงควรเลือกใช้ยาที่มีการศึกษาที่แน่ชัดว่าได้ประโยชน์ แก่ผู้ป่วย (ตามคำแนะนำการใช้ของกรมการอาหารและยา) ส่วนยา local made

(generic product) คงไม่ต่างจากยา original จากต่างประเทศ มากมายนัก แต่ควรระวังการบรรจุหีบห่อและการเก็บรักษายา เพราะเมืองไทยเป็นเมืองร้อน และอากาศชื้น มีรายงานว่า ACE-Inhibitor local made บางตัวมีฤทธิ์เสื่อมลงหลังจากเก็บไว้นานเกิน 6 เดือน ส่วนยา AT1RA (AIIA) ควรใช้ เมื่อไม่สามารถใช้ ACE-Inhibitors (เช่น ใช้แล้วเกิด angioedema หรือไอมาก และ จำเป็นต้องใช้ ACE-Inhibitors จะเลือกยี่ห้อไหนคงไม่ต่างกัน เพราะ เป็น Class effect.

**อ้างอิง**

1. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991 Aug 1; 325 (5): 293 - 302
2. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. N Engl J Med 1992 Sep 3; 327(10): 669 - 77
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993 Nov 11; 329(20): 1456 - 62
4. Schmieider RE, Martus P, Klingbeil A: Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. JAMA 1996 May 15; 275 (19): 1507 - 13
5. Lin M, Chiang H-T, Lin S-L. Vasodilator therapy in chronic asymptomatic aortic regurgitation:

- Enalapril versus hydralazine therapy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1046
6. Folkow B, Johansson B, Mellander S. The comparative effects of angiotensin and noradrenaline on consecutive vascular sections. *Acta Physiol Scand* 1961 Oct; 53: 99 - 104
  7. Zimmerman BG, Sybertz EJ, Wong PC. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. *J Hypertens* 1984 Dec; 2(6): 581 - 7
  8. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996 Feb 12; 156 (3): 286 - 9
  9. Ruddy M.C, Kostis JB, Frishman W.H. Drugs that affect the renin-angiotensin system. In: Frishman W.H., Sonnenblick E.H. eds. *Cardiovascular Pharmacotherapeutics*. New York: McGraw-Hill, 1997: 161
  10. Urata H, Boehm KD, Philip A, Kinoshita A, Gabrovsek J, Bumpus FM, Husain A. Cellular Localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest* 1993 Apr; 91(4): 1269 - 81
  11. Brown NJ., Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1411-20
  12. Bauer JH, Reams GP. The angiotensin II type 1 receptor antagonists. A new class of antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1995 Jul 10; 155(13): 1361 - 8
  13. Messerli FH, Weber MA, Brunner HR. Angiotensin II receptor inhibition - a new therapeutic principle. *Arch Intern Med* 1996 Sep 23; 156 (17): 1957 - 65
  14. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998 Mar 5; 338(10): 645 - 52
  15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456 - 62
  16. Mogensen CE. Long - term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982; 285: 685 - 88
  17. Textor SC. Renal failure related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Semin Nephrol* 1997 Jan; 17(1): 67 - 76
  18. Reid J, Lees KR., Squire I. *First Dose Hypotension and ACE-Inhibitors in Heart Failure*. Chester, England: ADIS International. 1995: 1 - 23
  19. Ramsay LE, Yeo WW (Losartan Cough Study Group). ACE-Inhibitors, angiotensin II antagonists and cough. *J Hum Hypertens* 1995 Nov; (9 Suppl 5): 551 - 4
  20. Tikkanen I, Omvik P, Jensen HAE (Scandinavian Study Group). Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitors enalapril in patient with essential hypertension. *J Hypertens* 1995 Nov; 13 (11): 1343 - 1