

Άρθρο Σύνταξης

Η Βραδυκινίνη στη Θεραπεία της Αρτηριακής Υπέρτασης: Εχθρός ή Σύμμαχος;

ΜΑΡΙΑ Ε. ΜΑΡΚΕΤΟΥ, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Ε. ΒΑΡΔΑΣ

Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Λέξεις ευρετηρίου:
**Βραδυκινίνη,
αρτηριακή
υπέρταση,
αγγειοτασίνη.**

Διεύθυνση
Επιχορηγίας:
Μαρία Μαρκέτου

711 10 Στανράκια &
Βούτες, Ηράκλειο,
Κρήτη
e-mail: [marymarke@
yahoo.gr](mailto:marymarke@yahoo.gr)

Ο άξονας ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ) και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα αποτελούν τους βασικούς μηχανισμούς στην υπέρταση. Η αγγειοτασίνη II παρουσιάζει αγγειοσυσπαστική δράση, προκαλεί βλάβες στα όργανα στόχους, προάγει την αθηρομάτωση και την αναδιαμόρφωση των αρτηριολίων και αυξάνει την απελευθέρωση κατεχολαμινών και τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.^{1,2} Κατά παρόμοιο τρόπο η αλδοστερόνη μμείται τη δράση της αγγειοτασίνης II και των κατεχολαμινών. Για αυτούς τους λόγους το σύστημα ΡΑΑ αποτελεί κύριο στόχο των θεραπευτικών μας παρεμβάσεων στην υπέρταση. Οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις στο σύστημα ΡΑΑ αποτελούν πλέον τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ) αποτέλεσαν την πρώτη φαρμακευτική ομάδα με αυτή τη δράση. Ωστόσο, εκτός από την αναστολή της παραγωγής της αγγειοτασίνης II, προκαλούν μεταβολές και στην παραγωγή άλλων αγγειοδραστικών ουσιών όπως η βραδυκινίνη, η οποία θεωρήθηκε υπεύθυνη για τις κύριες παρενέργειες των φαρμάκων αυτών. Η βραδυκινίνη είναι ένα μικρό αγγειοδιασταλτικό πεπτίδιο με αυτοκρινείς και παρακρινικές ιδιότητες που ενεργοποιεί την απελευθέρωση του ενδοθηλιακού αγγειοδιασταλτικού παράγοντα και των προσταγλανδινών.³ Απε-

λευθερώνεται μαζί με τη Lys-βραδυκινίνη από το κινινογόνο με τη βοήθεια πρωτεασών που λέγονται καλικρεΐνες. Εκτός από την αγγειοδιασταλτική και μυοχαλαρωτική δράση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, σημαντική είναι και η συμμετοχή της στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της φλεγμονής, στην παραγωγή άλλων αγγειοδραστικών ουσιών καθώς και στην ινσουλινοεξαρτώμενη μεταφορά και μεταβολισμό της γλυκόζης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής τους είναι πολύ μικρός, περίπου 15 δευτερόλεπτα. Η βραδυκινίνη καταβολίζεται κυρίως μέσω του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Άλλοι οδοί αποδόμησής της είναι το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης που σχετίζεται με καρβοξυπεπτιδάση, η αμινοπεπτιδάση Ρ, η καρβοξυπεπτιδάση, η διπεπτιδυλπεπτιδάση IV, το μετατεπτικό ένζυμο της ενδοθηλίνης, η νεπριλυσίνη, η προουλολιγοπεπτιδάση, και η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση που συνδέεται με τη μεμβράνη.

Η βραδυκινίνη δρα κυρίως μέσω δύο μεμβρανικών υποδοχέων του υποδοχέα Β1 και του Β2, ο οποίος είναι και ο υποδοχέας μέσω του οποίου κυρίως εκφράζεται η δράση της βραδυκινίνης στο καρδιαγγειακό. Ο υποδοχέας Β1 εκφράζεται κυρίως σε παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με φλεγμονή και ιστική βλάβη. Η αντιυπερτασική δράση της βραδυκινίνης επάγεται κυρίως μέσω του υποδοχέα Β2 και σε ειδικές μόνο περιπτώσεις με το Β1.^{4,5}

Τελευταία αναφέρονται και ο υποδοχέας B3, ο οποίος προκαλεί βρογχόσπασμο⁶ και ο B4 που εκφράζεται κυρίως στον οισοφάγο.⁷

Παρόλο που η συμμετοχή της στην αρτηριακή υπέρταση φαίνεται να είναι σημαντική και η δράση της εμπλέκεται στα μονοπάτια του άξονα ΡΑΑ εντούτοις στην κλινική πράξη οι φαρμακευτικές θεραπείες επιδρούν σ' αυτή μόνο έμμεσα και δεν έχουν αναπτυχθεί παρεμβάσεις που στοχευμένα να απευθύνονται στο σύστημα των κινινών και στους υποδοχείς τους.

Ο ρόλος της βραδυκινίνης στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης

Η βραδυκινίνη αποτελεί το βασικό αγγειοδραστικό πεπτίδιο του συστήματος κινίνης-καλικρεΐνης που εμπλέκεται στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης καθώς και στη ρύθμιση της αιματικής ροής των ζωτικών οργάνων του σώματος.⁸ Έχει αποδειχθεί σε παλαιότερες μελέτες ότι η χορήγηση βραδυκινίνης όχι μόνο προκαλεί αγγειοδιαστολή αλλά επηρεάζει την αρτηριακή πίεση και με άλλους τρόπους, διότι αυξάνει την αποβολή νερού και νατρίου από τον οργανισμό.⁹ Συγκεκριμένα, η έγχυση βραδυκινίνης στη νεφρική αρτηρία προκαλεί διούρηση και νατριούρηση μέσω αύξησης της αιματικής ροής στο νεφρό κυρίως μέσω απελευθέρωσης προσταγλανδινών αλλά και NO.^{10,11} Αντίθετα, η συνεχής χορήγηση βραδυκινίνης σε ζώα προλαμβάνει την αύξηση των συστηματικών και νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων μετά από χορήγηση αγγειοτασίνης II.¹²

Μελέτη της δράσης της βραδυκινίνης στην αρτηριακή υπέρταση

Η μελέτη της βραδυκινίνης είναι δύσκολη, επειδή αυτή είναι κυρίως ιστική ορμόνη και η συγκέντρωσή της στο πλάσμα είναι χαμηλή και ο χρόνος ημιζωής της εξαιρετικά μικρός. Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχουν μεταβολές στο ρυθμό της παραγωγής της ή του μεταβολισμού της, οι οποίες εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Σε πειραματικά μοντέλα φαίνεται ότι η αποδόμηση της βραδυκινίνης στην αορτή υπεραρτηριακών ζώων σε Bk-(1-5) και Bk-(1-7) είναι αυξημένη ίσως λόγω της αυξημένης δράσης του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Έτσι θεωρείται ότι διάφοροι τύποι υπέρτασης σχετίζονται με μεταβολές στο προφίλ των κινινών.¹³ Έχει αναφερθεί ότι η παραγωγή της τουλάχιστον σε επίπεδο νεφρών είναι μειωμένη γεγονός που οδηγεί σε κατα-

κράτηση νατρίου.¹⁴ Επίσης, ο ανταγωνισμός της βραδυκινίνης προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης και σε νορμοτασικά αλλά και σε υπεραρτηριακά ποντίκια.^{15,16}

Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια που υπερεκφράζουν τον υποδοχέα B2 της βραδυκινίνης παρουσιάζουν σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης.¹⁷ Αντίθετα, γενετικά τροποποιημένα ποντίκια, τα οποία έχουν υποβληθεί σε απαλοιφή του υποδοχέα B2 παρουσιάζουν αρχικά μικρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία γίνεται πολύ υψηλή όταν αυτά εκτεθούν σε δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι.^{18,19} Επίσης ποντίκια που έχουν υποβληθεί σε γενετική κατάλυση των B2 υποδοχέων (Bk2r -/-) έχουν υψηλότερη αρτηριακή πίεση από τα φυσιολογικά, ενώ αυτό μπορεί να προστατεύσει από την ανάπτυξη υπέρτασης από μινεραλοκορτικοειδή σε πειραματόζωα.²⁰

Προηγούμενες μελέτες υποστηρίζουν ότι η μείωση της μεταγραφής του υποδοχέα B2 της βραδυκινίνης μέσω του αλληλίου B2R 258C μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων μέσω μείωσης της δράσης της βραδυκινίνης.²¹ Επίσης ο πολυμορφισμός του B1 υποδοχέα BE1+9/+9 σχετίζεται με αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις²² και επηρεάζει την αγγειοδιαστολή που προκαλούν οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης μέσω του B2.²³ Κάποιοι άλλοι πολυμορφισμοί του ίδιου υποδοχέα (π.χ. -58C) φαίνεται ότι αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των υπεραρτηριακών ασθενών.²⁴

Ωστόσο, φαίνεται ότι η βραδυκινίνη όχι μόνο ασκεί προφυλακτική δράση στην υπέρταση αλλά και στα όργανα στόχους που βάλονται από αυτήν. Συγκεκριμένα αυξάνει τη μυοκαρδιακή αιματική ροή, βελτιώνει τον καρδιακό μεταβολισμό και πιθανώς προάγει την ανάπτυξη τριχοειδικού δικτύου στο μυοκάρδιο. Οι κινίνες θεωρείται ότι ασκούν προστατευτική δράση στο μυοκάρδιο κυρίως μέσω της ενεργοποίησης του B2 υποδοχέα.^{25,26} Επίσης, η βραδυκινίνη προστατεύει από το οξειδωτικό στρες και τη γήρανση που αυτό προκαλεί στα ενδοθηλιακά κύτταρα (endothelial cell senescence).²⁷ Η αύξηση της ηλικίας και κατ'επέκταση η γήρανση των αγγείων σχετίζεται με μείωση των υποδοχέων της βραδυκινίνης καθώς και με μειωμένη ανταπόκριση του NO στη βραδυκινίνη.^{28,29}

Γενικότερα η προστατευτική δράση της βραδυκινίνης δεν αφορά μόνο την υπέρταση αλλά εμπλέκεται και σε άλλες κλινικές καταστάσεις όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου³⁰ μέσω ενεργοποίησης

του υποδοχέα B2 στον οποίο κυρίως αποδίδονται οι ευεργετικές επιδράσεις της βραδυκίνης στο καρδιαγγειακό.

Βραδυκίνη και φάρμακα του άξονα PAA

Είναι γνωστό ότι ένα μέρος της αντιυπερτασικής και καρδιοπροστατευτικής δράσης των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης είναι αποτέλεσμα της μείωσης της αποδόμησης της βραδυκίνης που προκαλούν αυτά τα φάρμακα με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της.^{31,32} Ωστόσο η έμφαση που έχει δοθεί είναι όχι στο γεγονός της συμβολής της βραδυκίνης στο θεραπευτικό αυτό αποτέλεσμα αλλά στη συμμετοχή της στις παρενέργειες δηλαδή του βήχα και του αγγειοοιδήματος που προκαλεί η αυξημένη αντίδραση του οργανισμού στη μείωση της αποδόμησης της.³³

Τα θεραπευτικά αποτελέσματα των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης οφείλονται εν μέρει στη δράση της βραδυκίνης κυρίως μέσω των B2 υποδοχέων. Ωστόσο, αυτά είναι δύσκολο να ερμηνευθούν μόνο μέσω της αγγειοδιασταλτικής της δράσης της βραδυκίνης. Έχει βρεθεί ότι η αντιυπερτασική δράση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης μειώνεται δραματικά μετά από χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων B2.³⁴ Επίσης φαίνεται ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και του υποδοχέα B2, αφού μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ B2 υποδοχέων και καταλυτικής δράσης του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης.³⁵

Όπως προαναφέρθηκε οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης οδηγούν και σε αναστολή της διάσπασης της βραδυκίνης σε ανενεργές ουσίες. Ο αποκλεισμός των B2 υποδοχέων (π.χ. με Hoe 140 ή ικατιμπατίδη) αναστέλλει την αντιυπερτασική και αντινωτική δράση των αΜΕΑ σε πειραματικά μοντέλα καθώς και την προστατευτική δράση που προσφέρουν στην υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Η χορήγηση ραμιπρίλης σε αρουραίους με υπέρταση προστάτευε από την εμφάνιση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και σε δόσεις με αντιυπερτασικό αποτέλεσμα αλλά και σε χαμηλότερες. Αυτή η προστασία χάνονταν όταν συγχωρηγούνταν ένας εκλεκτικός αποκλειστής των B2 υποδοχέων, ο HOE 140.^{36,37} Αυτό υποδεικνύει ότι η δράση της βραδυκίνης παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας στην υπέρταση πιθανώς μέσω της δράσης του NO και της

PGI₂ στον πολλαπλασιασμό και την αύξηση των κυττάρων. Από την άλλη πλευρά η Ang-(1-7) της οποίας η παραγωγή αυξάνεται με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης επίσης ενισχύει την αγγειοδιασταλτική δράση της βραδυκίνης σε υπερτασικούς αρουραίους.³⁸

Κατά παρόμοιο τρόπο ο αναστολέας της ρενίνης αλισκιρένη φαίνεται να αυξάνει την ιστική διάθεση της βραδυκίνης, χωρίς όμως να έχει ξεκαθαρισθεί μέχρι τώρα εάν μέρος της θεραπευτικής δράσης της βραδυκίνης οφείλεται στη βραδυκίνη.³⁹

Μελλοντικές προοπτικές

Οι διαταραχές στη δράση και στο μεταβολισμό της βραδυκίνης παίζουν σημαντικό ρόλο στην αρτηριακή υπέρταση. Επιπλέον είναι υπεύθυνη για μέρος των ευεργετικών ιδιοτήτων θεραπευτικών παρεμβάσεων όπως οι αΜΕΑ. Ωστόσο, η αύξηση των επιπέδων της που αυτοί προκαλούν μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητες ενέργειες –κυρίως μέσω των υποδοχέων B1 που ενεργοποιούν τον καταρράκτη της φλεγμονής– με αποτέλεσμα τη διακοπή τους. Πιθανή εκλεκτική ενεργοποίηση μόνο των B2 υποδοχέων θα προσέφερε τις ευεργετικές ιδιότητες της βραδυκίνης αποφεύγοντας τις παρενέργειες. Τελευταία, δημιουργήθηκε η δημιουργία μιας ουσίας ανάλογης με τη βραδυκίνη, η NG 291 (Hyp³, Thi⁵ NChg⁷, Thi⁸-βραδυκίνη), η οποία έχει ιδιότητες B2-εκλεκτικού αγωνιστή, πιο σταθερή, με μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής και με πολύ μεγαλύτερη αντίσταση στα πρωτεολυτικά ένζυμα⁴⁰ και η οποία χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία σε ζωικά μοντέλα.³⁰ Πιθανώς στο μέλλον να ανοιχτεί ο δρόμος για τη χρήση τέτοιων ουσιών και στην κλινική πράξη.

Βιβλιογραφία

1. Rosendorff C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 803-812.
2. Dzau V. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension.* 2001; 37: 1047-1052.
3. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function: state of the art lecture. *Hypertension.* 1989; 13: 658-667.
4. Regoli, D. Neurohumoral regulation of precapillary vessels: the kallikrein-kinin system. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1984; 6 (Suppl 3): S401-S412.
5. Duka I, Kintsurashvili E, Gavras I, Johns C, Bresnahan M, Gavras H. Vasoactive Potential of the B₁ Bradykinin Receptor in Normotension and Hypertension. *Circ Res.* 2001; 88: 275-281.
6. Farmer SG, Burch RM, Meeker SA, Wilkins DE. Evidence for a pulmonary B3 bradykinin receptor. *Mol Pharmacol.* 1989; 36: 1-8.

7. Saha JK, Sengupta JN, Goyal RK. Effect of bradykinin on opossum longitudinal smooth muscle: evidence for novel bradykinin receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990; 252: 1012-1020.
8. Regoli D, Barabe J. Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol Rev.* 1980; 32: 1-46.
9. Mattson DL, Cowley AW Jr. Kinin actions on renal papillary blood flow and sodium excretion. *Hypertension.* 1993; 21: 961-965.
10. McGiff JC, Itskovitz HD, Terrango NA. The action of bradykinin and eledoisin in the canine isolated kidney: relationship to prostaglandins. *Clin Sci Mol Med.* 1975; 49: 125-131.
11. D'Orleans-Juste P, de Nucci G, Vane JR. Kinins act on B1 or B2 receptors to release conjointly endothelium-derived relaxing factor and prostacyclin from bovine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 1989; 96: 920-926.
12. Pasquiti JL, Herizi A, Jover B, Mimran A. Chronic bradykinin infusion and receptor blockade in angiotensin II hypertension in rats. *Hypertension.* 1999; 33: 830-834.
13. Mills IH. Renal kallikrein and regulation of blood pressure in man. In: Erdos DG (ed). *Bradykinin, Kallidin and Kallikrein.* Springer Verlag, New York. 1979; 549-567.
14. Katori M, Majima M. Role of the renal kallikrein-kinin system in the development of hypertension. *Immunopharmacology.* 1997; 36: 237-242.
15. Benetos A, Gavras I, Gavras H. Hypertensive effect of a bradykinin antagonist in normotensive rats. *Hypertension.* 1986; 8: 1089-1092.
16. Waerber B, Aubert JF, Vavrek R, Stewart JM, Nussberger J, Brunner HR. Role of bradykinin in blood pressure regulation of conscious spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 1988; 4 (Suppl 6): S597-S598.
17. Wang DZ, Chao L, Chao J. Hypotension in transgenic mice overexpressing human bradykinin B2 receptor. *Hypertension.* 1997; 29: 488-493.
18. Madeddu P, Varoni MV, Palomba D, Emanuelli C, Demontis MP, Glorioso N, et al. Cardiovascular phenotype of a mouse strain with disruption of bradykinin B2-receptor gene. *Circulation.* 1997; 96: 3570-3578.
19. Alfie ME, Sigmon DH, Pomposiello SI, Carretero OA. Effect of high salt intake in mutant mice lacking bradykinin-B2 receptors. *Hypertension.* 1997; 29: 483-487.
20. Emanuelli C, Fink E, Milia AF, et al. Enhanced blood pressure sensitivity to deoxycorticosterone in mice with disruption of bradykinin B2 receptor gene. *Hypertension* 1998; 31: 1278-1283.
21. Milan A, Mulatero P, Williams TA, Carra R, Schiavone D, Roberto Martuzzi, Rabbia F, Veglio F. Bradykinin B2 receptor gene (-58T/C) polymorphism influences baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *J of Hypert.* 2005; 23: 63-69.
22. Pretorius MM, Gainer JV, Van Guilder GP, et al. The bradykinin type 2 receptor BE1 polymorphism and ethnicity influence systolic blood pressure and vascular resistance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2008; 83: 122-129.
23. Dhamrait SS, Payne JR, Li P, et al. Variation in bradykinin receptor genes increases the cardiovascular risk associated with hypertension. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1672-1680.
24. Aoki S, Mukae S, Itoh S, et al. The genetic factor in acute myocardial infarction with hypertension. *Jpn Circ J.* 2001; 65: 621-626.
25. Yin H, Chao J, Bader M, Chao L. Differential role of kinin B1 and B2 receptors in ischemia-induced apoptosis and ventricular remodeling. *Peptides.* 2007; 28: 1383-1389.
26. Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Scholkens BA. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev.* 1995; 47: 25-49.
27. Oeseburg H, Iusuf D, Van der Harst P, Van Gilst WH, Henning RH, Roks AJM. Bradykinin protects against oxidative stress-induced endothelial cell senescence. *Hypertension.* 2009; 53[part 2]: 417-422.
28. Vasa M, Breitschopf K, Zeiher AM, Dimmeler S. Nitric oxide activates telomerase and delays endothelial cell senescence. *Circ Res.* 2000; 87: 540-542.
29. Kintsurashvili E, Duka A, Ignjacev I, Pattakos G, Gavras I, Gavras H. Age-related changes of bradykinin B1 and B2 receptors in rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289: H202-H205.
30. Marketou M, Kintsurashvili E, Papanicolaou KN, Lucero HA, Gavras I, Gavras H. Cardioprotective effects of a selective b₂ receptor agonist of bradykinin post acute myocardial infarct. *Am J Hypertens.* 2010; May; 23: 562-568.
31. Linz W, Wiemer G, Gohlke P, Unger T, Scholkens BA. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev.* 1995; 47: 25-49.
32. Dendorfer A, Wolfrum S, Dominiak P. Pharmacology and cardiovascular implications of the kinin-kallikrein system. *J Pharmacol* 1999; 79: 403-426.
33. Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A. Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet.* 2002; 359: 2088-2089.
34. Sharma JN, Stewart JM, Mohsin SSJ, Katori M, Vavre R. Influence of a kinin antagonist on acute hypotensive responses induced by bradykinin and captopril in spontaneously hypertensive rats. *Agents Actions.* 1992; 38: 258-269.
35. Sabatini RA, Guimaraes PB, Fernandes L, et al. ACE activity is modulated by kinin B2 receptor. *Hypertension.* 2008; 51: 689-695.
36. Linz W, Scholkens BA. A specific B2-bradykinin receptor antagonist HOE 140 abolishes the antihypertrophic effect of ramipril. *Br J Pharmacol.* 1992; 105: 771-772.
37. Rhaleb NE, Yang XP, Scicli AG, Carretero OA. Role of kinins and nitric oxide in the antihypertensive effect of ramipril. *Hypertension.* 1994; 23: 865-868.
38. Fernandes L, Fortes ZB, Nigro D, Tostes RC, Santos RA, Catelli De Carvalho MH. Potentiation of bradykinin by angiotensin-(1-7) on arterioles of spontaneously hypertensive rats studied in vivo. *Hypertension* 2001; 37: 703-709.
39. Campbell DJ, Zhang Y, Kelly DJ, et al. Aliskiren increases bradykinin and tissue kallikrein mRNA levels in the heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011 Sep; 38: 623-631.
40. Belanger S, Bovenzi V, Cote J, et al. Structure-activity relationships of novel peptide agonists of the human bradykinin B2 receptor. *Peptides* 2009; 30: 777-787.