

GİRİŞ

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri hafif ve orta hipertansiyonun tek ilaç ya da kombine tedavisinde yaygın olarak kullanılan antihipertansif ilaçlardır. ADEİ hipertansiyon dışında konjestif kalp yetmezliği, geçirilmiş myokard infarktüsü (MI), diyabetli hastalarda retinopati ve nefropatinin önlenmesi gibi durumlarda da kullanılırlar.

Yeni tip koronavirüs enfeksiyonu (Covid-19) yüzyılımızın en önemli salgınlarından birisidir ve hem dünyada hem de ülkemizde halen ciddi bir toplumsal sağlık sorunu olarak sürmektedir. Koronavirüsün hücrelere girişinde ADE2 reseptör görevi görmektedir. Bu nedenle Covid-19 enfeksiyonu olan hipertansiyonlu hastalarda ADEİ'nin ve anjiotensin reseptör blokörlerinin (ARB) kullanılmasıyla enfeksiyonun şiddetlenmesi ve mortalitenin artması arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür. Son günlerde bu konuda yayınlanmış birçok makale ve çalışma bulunmaktadır.

Bu bölümde ADEİ'nin etki mekanizmaları, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, dozları, kullanımları, yan tesirleri ve kontrendikasyonları ve Covid-19 enfeksiyonu ile ilişkileri üzerinde durulacaktır.

ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

ADE inhibitörlerinin keşfi 1960'lı yıllarda bradikininin vazodilatör etkinliğinin yılan venomundan elde edilen bazı maddeler tarafından artırıldığı gözlenmesine dayanır¹. Bu maddeler kininaz II enzimini inhibe ederek bradikininin etkinliğini artırmaktadır. Daha sonra bradikininin inaktive eden kininaz II enzimi ile anjiotensin I'i (AI) anjiotensin II'ye (AII) dönüştüren enzimin aynı enzim olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaların sonucunda sentezlenen kaptopril hipertansiyon tedavisinde oral yoldan klinik kullanıma giren ilk ADE inhibitörü (ADEİ) olmuştur.

¹ Doç. Dr. Mahmut ÖZDEMİR, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı mahmutozdemir.farmakoloji@gmail.com

ADE2 aktivitesi ADEİ ve ARB kullananlarda kullanmayanlardan daha yüksek bulunmamıştır^{49,50}. Hipertansiyonlu hastalarda yapılan bir başka araştırmada uzun süreli olmesartan tedavisi idrar ADE2 düzeylerini artırırken, enalapril kullanımı değiştirmemiştir²⁹.

Yukarıdaki çalışmalar ADEİ ve ARB'lerin ADE2 düzeyini artırdığı görüşünü doğrulamamaktadır, hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar insanlar için geçerli olmayabilir. Ayrıca plazma ADE2 düzeyleri, büyük kısmı hücre membranına bağlı olarak bulunan ADE2 aktivitesini yansıtmayabilir.

Covid-19 hastalarında en çok görülen patoloji akciğer infiltrasyonu ve hasarıdır. SARS-CoV-2 virüsü S-proteinleriyle hücre yüzeyindeki ADE2'nin katalitik bölgesine bağlanır ve enzim etkinliğinin azalmasına neden olur. ADE2'nin down-regülasyonu akciğer dokusunda nötrofillerin birikmesine ve infiltrasyonun kolaylaşmasına yol açar. Benzer etkiler myokard içinde geçerlidir. ADE2-A(1-7)-Mas reseptör yolağının etkinliğinin azalması dengenin, bu yolağa zıt etkiler yapan ADE-AII-AT₁ reseptör yolağı lehine bozulması demektir. AII'nin etkinliğinin artması vazokonstriksiyon, inflamasyon, fibrozis ve trombozise neden olur. ADEİ AII oluşumunu engelleyerek, ARB'ler de AT₁ reseptörleri bloke ederek AII'nin bu olumsuz etkilerini önlerler.

SONUÇ

Sonuç olarak bazı bilim insanları tarafından öne sürülen ADEİ/ARB'lerin hastalığın şiddetini ve mortalite riskini artırabileceği ve bu nedenle Covid-19 'lu hastalarda kullanılmaması hipotezi doğrulanmamıştır. ADE2 etkinliğinde artma yapsalar bile, RAS'nin birbirine zıt etki yapan iki yolağı arasındaki dengenin AII lehine bozulmasını önleyerek Covid-19'da pulmoner ve kardiyak hasarı önleyebilirler. Bu nedenle çeşitli uzmanlık kuruluşlarının önerileri doğrultusunda bu ilaçları kullanan hastalarda tedavinin sürdürülmesi daha uygun olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Ferreira SH. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of Bothrops jararaca. *British journal of pharmacology and chemotherapy*, 1965; 24(1), 163. doi: 10.1111/j.1476-5381.1965.tb02091.
2. Brunton L, Knollmann B, Hilal-Dandan R. *Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th Edition.2017. McGraw-Hill Education
3. Kayaalp SO. *Farmakoloji*,13. Baskı, 2012,Ankara, Pelikan Yayıncılık.
4. Braun-Menendez E, Fasciolo JC, Leloir LF et al. The substance causing renal hypertension. *J Physiol*, 1940; 98(3): 283-298.
5. Campbell DJ. Clinical relevance of local renin angiotensin systems. *Frontiers in endocrinology*, 2014; 5, 113.
6. Fuchs S, Frenzel K, Xiao HD et al. Newly recognized physiologic and pathophysiologic actions of the angiotensin-converting enzyme. *Current hypertension reports*, 2004; 6(2), 124-128.
7. Kumar N, Yin C. The anti-inflammatory peptide Ac-SDKP: Synthesis, role in ACE inhibition, and its therapeutic potential in hypertension and cardiovascular diseases. *Pharmacological research*, 2018;134, 268-279.

8. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *European heart journal*, 2012; 33(16), 2088-2097. doi: 10.1093/eurheartj/ehs075.
9. Franzosi MG. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: Systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation*, 1998; 97(22), 2202-12.
10. Khan MS, Fonarow GC, Ahmed A et al. Dose of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers and outcomes in heart failure: a meta-analysis. *Circulation: Heart Failure*, 2017; 10 (8), e003956.
11. Corbo JM, Delellis TM, Hill LG et al. ACE Inhibitors or ARBs to prevent CKD in patients with microalbuminuria. *American Family Physician*, 2016; 94 (8), 652-653.
12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020; 181 (2), 271-280.
13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 2020; 382(18), 1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
14. Zhang JJ, Dong X, Cao YY et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, 2020; 75(7), 1730-41
15. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *Journal of Travel Medicine*, 2020; 27 (3), m1-2.
16. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 2020; 8(4), e21
17. Wan Y, Shang J, Graham R et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of virology*, 2020; 94(7), 19.
18. Sommerstein R, Gräni C. Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. *BMJ*, 2020; 368, m810.
19. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic?. *Journal of hypertension*, 2020; 38 (5), 781-782. doi: 10.1097/HJH.0000000000002450
20. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, "SARS-CoV2: Should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with Covid-19?"; *European Heart Journal*, 2020, March 18. doi:10.1093/eurheartj/ehaa235
21. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Qulís C, et al: Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clin Proc*, 2020;95(6):1222-1230.
22. Yan R, Zhang Y, Li Y et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 2020; 367 (6485), 1444-1448. doi:10.1126/science.abb2762
23. Wrapp D, Wang N, Corbett KS et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020; 367 (6483), 1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507
24. Fernández-Atucha A, Izagirre A, Fraile-Bermúdez AB et al. Sex differences in the aging pattern of renin-angiotensin system serum peptidases. *Biology of sex differences*, 2017; 8 (1), 5.
25. Xudong X, Junzhu C, Xingxiang W et al. Age-and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life sciences*, 2006; 78 (19), 2166-2171. doi: 10.1016/j.lfs.2005.09.038
26. Úri K, Fagyas M, Kertész A, et al: Circulating ACE2 activity correlates with cardiovascular disease development *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2016; 1-11.
27. K, Imai Y, Penninger JM.: Multiple Functions of Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Its Relevance in Cardiovascular Diseases *Kuba Circulation Journal*, 2013;77: 301-308.
28. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*, 2005; 111 (20), 2605-2610.

29. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *American journal of hypertension*, 2015; 28 (1), 15-21. doi: 10.1093/ajh/hpu086
30. Hu XS, Xie XD, Wang XX et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor on the expression of angiotensin converting enzyme 2 in atrium of patients with atrial fibrillation. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*, 2007; 35 (7), 625-628.
31. Hristova M, Stanilova S, Miteva L, "Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy", *Clinical and Experimental Hypertension*, 41(7):662-669, 2019.
32. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 2020; 323 (11), 1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
33. Medetalibeyoğlu A, Şenkal N, Çapar G, ve ark. Characteristics of the initial patients hospitalized for COVID-19: a single-center report. *Turk J Med Sci*, 2020. 50: 1436-1439
34. Hu J, Zhang X, Zhang X et al. COVID-19 patients with hypertension have more severity condition, and ACEI/ARB treatment have no influence on the clinical severity and outcome. *Journal of Infection*, 2020; Çevrimiçi ön yayın. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.056
35. Feng Y, Ling Y, Bai T et al. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2020; 201 (11), 1380-1388.
36. Li J, Wang X, Chen J et al. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, 2020; 5 (7), 825-830.
37. Şenkal N, Meral R, Medetalibeyoğlu A, et al: Association between chronic ACE inhibitor exposure and decreased odds of severe disease in patients with COVID-19. *Anatol J Cardiol* 2020; 24: 21-9
38. Mancia G, Rea F, Ludergnani M et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2020; 382, 2431-2440. doi:10.1056/NEJMoa2006923
39. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2020; 382, 2441-2448. doi:10.1056/NEJMoa2008975
40. Zhang X, Yu J, Pan L, et al: ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacologic Research*, 2020, 158; doi: 10.1016/j.phrs.2020.104927
41. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept*. 2012;2012:256294.
42. Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, et al. Enalapril attenuates downregulation of angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension* 2006;48:572-8
43. Hamming I, van Goor H, Turner AJ, et al. Differential regulation of renal angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 during ACE inhibition and dietary sodium restriction in healthy rats. *Exp Physiol* 2008;93:631-8
44. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J* 2005; 26:369-75.
44. Soler MJ, Ye M, Wysocki J, et al. Localization of ACE2 in the renal vasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F398-F405.
45. Sukumaran V, Veeraveedu PT, Gurusamy N, et al. Olmesartan attenuates the development of heart failure after experimental autoimmune myocarditis in rats through the modulation of ANG 1-7 Mas receptor. *Mol Cell Endocrinol* 2012;351:208-19
46. Campbell DJ, Zeitz CJ, Esler MD, Horowitz JD. Evidence against a major role for angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) in angiotensin peptide metabolism in the human coronary circulation. *J Hypertens* 2004;22:1971-6

47. Luque M, Martin P, Martell N, et al. Effects of captopril related to increased levels of prostacyclin and angiotensin-(1-7) in essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14:799-805
48. Walters TE, Kalman JM, Patel SK, et al. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace* 2017;19: 1280-7.
49. Epelman S, Shrestha K, Troughton RW, et al. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 in human heart failure: relation with myocardial function and clinical outcomes. *J Card Fail* 2009;15:565-71. 38.
50. Lambert DW, Yarski M, Warner FJ, et al. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem* 2005;280:30113-9