



BÖLÜM 55

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri ve Hipertansiyon

Mahmut Can KILIÇ¹

GİRİŞ

Sistemik hipertansiyon, büyük çaplı arterlerde kan basıncının sürekli olarak yüksek ölçülmesiyle karakterize kronik bir hastalıktır. Dünya genelinde yaklaşık olarak 1 milyardan fazla insanı etkilediği tahmin edilmekle birlikte, çoğunlukla asemptomatik seyretmesi nedeniyle etkilediği insan sayısı tam bilinmemektedir (1). Dünya genelinde bu denli yüksek sayıda kişiyi etkilemesi bu hastalığı küresel çapta bir sağlık sorunu haline getirmektedir. Hastalığın doğasında sahip olduğu asemptomatik dönem nedeniyle tanı ve tedavisi gecikmekte yaşanmaktadır. Kan basıncının etkin bir şekilde düşürülmesinin erken dönemde morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiş olmasına rağmen tanı ve tedavide yaşanan bu gecikme inme, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, erken ölüm gibi morbidite ve mortalite durumlarına neden olmaktadır (2). Hastalık genel prevalansı yaklaşık olarak %35-40 arasındadır (3). İnsanların yaşam süresi uzadıkça sedanter yaşam tarzının ve kilo alımının da etkisiyle bu oranların artması muhtemel görünmektedir.

Hipertansiyon tanısı ve yönetimi ile ilgili dünya çapında çok sayıda kılavuz yayınlanmıştır. Bu kılavuzlarda ortak olarak kabul edilen görüş kan

basıncının etkili bir şekilde düşürülmesidir (4). Kan basıncı kontrolünün sağlanması için farmakolojik ve non-farmakolojik tedaviler olmak üzere iki önemli tedavi stratejisi vardır. Non-farmakolojik tedavi, kişinin yaşam tarzı değişiklikleri ile hem tanı almış kişilere hem de risk grubundaki bireylere uygulanan koruyucu hekimlik stratejisidir. Bu metot ile kişinin sedanter yaşamdan uzaklaştırılarak fiziksel aktivitelerinin artırılması, günlük tuz kullanımının sınırlandırılması, kilo verilmesi sağlanarak hipertansiyon gelişiminin engellenmesi amaçlanmaktadır. Farmakolojik tedavide ise çeşitli ilaç grupları ile kan basıncı kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır. Sistolik kan basıncında 130 mmHg altına düşürmek kalp yetmezliğine bağlı mortalitede %37, koroner arter hastalığında bağlı mortalitede %25 ve inmeye bağlı mortalitede %26'lık bir azalma sağlamakta, sistolik kan basıncındaki her 10mmHg azalma tüm nedenlere bağlı ölümlerde %13'lük bir azalma sağlamaktadır (2,5). Bu nedenle tek başına yaşam tarzı değişikliği hastalığın yönetiminde yeterli kalmamakta mutlaka farmakolojik tedaviler gündeme gelmektedir. Evre 2 ve Evre 3 hipertansiyon hastalarında mutlaka farmakolojik tedaviye başlanmalıdır. Önceki kılavuzlarda Evre 1 hipertansiyonu olan hastalarda ise kardiyovas-

¹ Uzm. Dr., Pamukkale Üniversitesi İç Hastalıkları AD., drmahmutcankilic@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8563-8895

hiperkaleminin nedeni olarak AT II azalmasından dolayı aldosteron salınımının engellenmesinin rol aldığı düşünülmektedir. İlaça başladıktan sonra kreatinin düzeyinde %30'a varan bir artış ve GFR'deki %25'e varan bir düşüş kabul edilebilir bir düzeydir. Eğer bu düzeylerden fazla bir etkilene olursa veya hastada hiperkalemi gelişirse öncelikle doz %50 oranında azaltılmalı, hasta 10-14 gün sonra tekrar tetkik edilmeli, değerler normale dönmezse ilaçlar kesilmelidir (25).

ACE inhibitörlerinin gebelik kategorisi D kategorisidir. Fetüste oligohidroamniyoz, akciğer hipoplazisi, iskelet malformasyonları fetal ve neonatal ölüm ile ilişkilidir. Bu nedenle gebelerde ve hamilelik ihtimali olan kadınlarda kullanımı önerilmez(26).

ACE İNHİBİTÖRLERİNİN EK FAYDALARI

Hipertansif hasta grubunun çoğunlukla ileri yaş hastaları kapsadığı düşünüldüğünde bu grup hastalarda ek hastalıkların görülme sıklığı fazladır. Hipertansiyonun Tip 2 diyabet gelişimini artırdığına yönelik fazlaca kanıt vardır(27,28). CAPP çalışması ACE inhibitörü kullanımının hipertansif hastalarda tip 2 diyabet gelişimini engellediğini gösteren ilk çalışmadır(29). Daha sonra HOPE çalışması ile de bu sonuçlar doğrulanmıştır(30). Bu etkinin mekanizması henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Çeşitli hayvan çalışmalarında ACE inhibitörlerinin iskelet kasına glikoz girişini GLUT-4 proteini ve heksokinaz aktivitesini artırarak sağladığı ve dokuda mikrosirkülasyon ile kan akışını artırdığı gösterilmiş olsa da henüz net sonuçlar elde edilmemiştir(31-33). Düşük ejection fraksiyonuna (EF) sahip hastalarda ACE inhibitörü kullanımının mortaliteyi azalttığını gösterilmiştir(34). Tabii ARNİ tedavisinin hem ACE inhibitörlerine hem de ARB'lere üstünlüğü göz ardı edilmemelidir. Hem ACE inhibitörleri hem de ARB'ler albüminüriyi diğer ajanlara göre daha fazla azaltır. Bu etkileri ile hem diyabetik olan hem de diyabetik olmayan kronik böbrek hastalarında kronik böbrek hastalığı progresyonunu azaltır(35). ACE inhibitörlerinin inmenin

önlenmesindeki rolü de çok önemlidir. HOPE çalışmasının alt gruplarında ramiprilin inmenin sekonder önlenmesinde faydalı olduğunu göstermiştir(36).

ACE inhibitörleri, ARB'lerden daha önce buldukları için daha fazla reçete edilmişlerdir. Kılavuzlarda hipertansiyon tedavisinde eşit derecede önerilmektedirler. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda antihipertansif etkinlikleri açısından ACE inhibitörleri ve ARB'ler arasında fark bulunmadığı, yan etki profili açısından ARB'lerin daha iyi tolere edilebildiği gösterilmiştir(37).

ÖZET

Hipertansiyon dünya genelinde bir milyardan fazla insanın etkilendiği, tedavi edilmediği takdirde böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, inme, erken ölüm gibi sonuçlara neden olan kronik bir hastalıktır. ACE inhibitörleri 1981 yılında piyasalara sürülmeleriyle hipertansiyon tedavilerinde yer bulmaya başlamışlardır. Antihipertansif etkilerinin yanında kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, inme gibi hastalıklardaki pozitif etkileriyle oldukça popüler ilaçlar haline gelmiş ve özellikle komorbiditelerin eşlik ettiği hastalarda sıklıkla reçete edilir hale gelmişlerdir. Yan etki profilinin bilinirliği, yönetilebilirliği, etki mekanizmaları, sağladığı yararlar ile hipertansiyon kılavuzlarında birinci basamak tedavilerdeki seçeneklerden biri olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of Hypertension: A Review. JAMA. Kasım 2022;328(18):1849-61.
2. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, vd. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. Mart 2016;387(10022):957-67.
3. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avazum A, vd. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA. Eylül 2013;310(9):959-68.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, vd. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task For-

- ce for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* [Internet]. 01 Eylül 2018;39(33):3021-104. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. Aralık 2014;32(12):2285-95.
 - Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. Temmuz 2015;33(7):1321-41.
 - Csikós T, Chung O, Unger T. Receptors and their classification: focus on angiotensin II and the AT2 receptor. *J Hum Hypertens*. Mayıs 1998;12(5):311-8.
 - Erdős E. The ACE and I: how ACE inhibitors came to be. *FASEB J*. 01 Temmuz 2006;20:1034-8.
 - SKEGGS LTJ, MARSH WH, KAHN JR, SHUMWAY NP. The existence of two forms of hypertensin. *J Exp Med*. Mart 1954;99(3):275-82.
 - Bakhle YS. Conversion of angiotensin I to angiotensin II by cell-free extracts of dog lung. *Nature*. Kasım 1968;220(5170):919-21.
 - Gavras H, Brunner HR, Turini GA, Kershaw GR, Tiff CP, Cuttelod S, vd. Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14225 in man. *N Engl J Med*. Mayıs 1978;298(18):991-5.
 - Hoorntje SJ, Donker AJ. Clinical use of captopril. C. 3, Hypertension (Dallas, Tex. : 1979). United States; 1981. s. 507-8.
 - Cleland JG, Dargie HJ, McAlpine H, Ball SG, Morton JJ, Robertson JJ, vd. Severe hypotension after first dose of enalapril in heart failure. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Kasım 1985;291(6505):1309-12.
 - Bryan J. From snake venom to ACE inhibitor - The discovery and rise of captopril. *Pharmaceutical Journal*. 18 Nisan 2009;282:455-6.
 - Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med*. Mart 2019;33(2):363-82.
 - Thomas WG, Mendelsohn FAO. Angiotensin receptors: form and function and distribution. *Int J Biochem Cell Biol*. 01 Haziran 2003;35(6):774-9.
 - Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. *Hypertension*. 1989;13(6_pt_2):658-67.
 - Borghi C, Veronesi M. Cough and ACE Inhibitors: The Truth Beyond Placebo. *Clin Pharmacol Ther*. Mart 2019;105(3):550-2.
 - Mira ML, Silva MM, Manso CF. The scavenging of oxygen free radicals by angiotensin converting enzyme inhibitors: the importance of the sulfhydryl group in the chemical structure of the compounds. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;723(1):439-41.
 - Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. Ekim 2008;2008(4):CD003823.
 - Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. Ekim 2008;2008(4):CD003822.
 - Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. Mayıs 2014;(5):CD003824.
 - Ravid D, Lishner M, Lang R, Ravid M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and in congestive heart failure. *J Clin Pharmacol*. Kasım 1994;34(11):1116-20.
 - Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, Casale T, Kaplan A, Corren J, vd. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med*. Temmuz 2005;165(14):1637-42.
 - Momoniat T, Ilyas D, Bhandari S. ACE inhibitors and ARBs: Managing potassium and renal function. *Cleve Clin J Med*. Eylül 2019;86(9):601-7.
 - Lindle KA, Dinh K, Moffett BS, Kyle WB, Montgomery NM, Denfield SD, vd. Angiotensin-converting enzyme inhibitor nephrotoxicity in neonates with cardiac disease. *Pediatr Cardiol*. Mart 2014;35(3):499-506.
 - Sowers JR, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. C. 342, *New England Journal of Medicine*. Mass Medical Soc; 2000. s. 969-70.
 - Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(13):905-12.
 - Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, vd. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *The Lancet*. 1999;353(9153):611-6.
 - Yusuf S, Sleight P, Pogue J, ... JBTNE, 2000 undefined. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *europemc.org* [Internet]. [a.yer 25 Haziran 2023]; Erişim adresi: <https://europemc.org/article/med/10639539>
 - Kudoh A, Matsuki A. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose uptake. *Hypertension*. 2000;36(2):239-44.
 - Jacob S, Henriksen EJ, Fogt DL, Dietze GJ. Effects of trandolapril and verapamil on glucose transport in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Metabolism*. 1996;45(5):535-41.
 - Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Youngblood EB, Schmit MB, Dietze GJ. ACE inhibition and glucose transport in insulin-resistant muscle: roles of bradykinin and nitric oxide. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1999;277(1):R332-6.
 - Stolfo D, Savarese G. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in older patients with heart

- failure and reduced ejection fraction. *Card Fail Rev.* 2019;5(2):70.
35. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* Kasım 2017;35(11):2150-60.
 36. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, vd. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ.* Mart 2002;324(7339):699-702.
 37. Cutrell S, Alhomoud IS, Mehta A, Talasaz AH, Van Tassel B, Dixon DL. ACE-Inhibitors in Hypertension: A Historical Perspective and Current Insights. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2023; Erişim adresi: <https://doi.org/10.1007/s11906-023-01248-2>