

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ile Anjiyotensin Reseptör Blokerleri Arasındaki Farklar Nelerdir?

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: Are They Different?

Şükrü Ulusoy

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Nefroloji Bilim Dalı, Trabzon

ÖZET

Renin-anjiyotensin sisteminin blokajının kan basıncını düşürmesinin ötesinde vasküler, kardiyak ve renal koruyucu etkileri vardır. Bu özellikleri nedeniyle, sistemi bloke eden anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile anjiyotensin reseptör blokerlerinin benzerlikleri ve farklı yönlerinin bilinmesi hayati önem taşır. İki grup arasındaki önemli fark etki mekanizmalarıdır. Dönüştürücü enzimin inhibe edilmesi anjiyotensin II'yi azaltmakla birlikte, dönüştürücü enzim dışı enzimlerle anjiyotensin II oluşumu olmaktadır. Anjiyotensin II reseptör blokerleri ise direkt reseptöre bağlanarak etki yapar. Ayrıca, dönüştürücü enzim inhibisyonu ise bradikininin parçalanmasını önleyerek farklı bir etki ortaya koyar. Öte yandan, bu etkinin ilacın kullanımını kısıtlayan yan etkilere neden olduğu da düşünülmür. Bu iki ilaç grubunun farkları ve aditif etkileri düşünülerek kombinasyonları da dahil yeni stratejilerin kullanılması renin-anjiyotensin sisteminin daha etkin blokajı imkânını doğuracaktır.

Anahtar kelimeler: ACEİ, ARB, Hipertansiyon tedavisi

SUMMARY

The blockage of renin-angiotensin system have both cardiac and renal protective effects beyond reducing the blood pressure. For this reason, similarities and differences between angiotensin receptor antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors should be known. The main difference between the groups is the mechanism of their effects. Inhibition of converting enzyme decreases angiotensin levels but formation of angiotensin II occurs through enzymes other than converting enzyme. Angiotensin II receptor blockers act through binding to the receptor. In addition, inhibition of converting enzyme prevents degradation of bradykinin. This effect was thought to be underlying reason of side effects limiting the drug usage. The information about different and additive effects of both groups will lead the opportunities to block renin-angiotensin system effectively with new strategies including combination of these groups.

Keywords: ACEI, ARB, Hypertension therapy

Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2004;13 (2) 51-54

Renin-Anjiyotensin Sistemi ve İnhibisyonu

Hipertansiyonun tedavisinde, yıllar içerisinde, gerek bilimsel verilerdeki gelişmeler gerekse ilaç sanayiindeki gelişmeler bireyselleştirilmiş tedavi modalitesini hayata geçirirken, antihipertansif ilaç seçiminin önemini artırmıştır. Antihipertansif ilaçların etkin ve tolere edilebilir olması yanı sıra hipertansiyonun patogenezi anlaşıldıkça ilaçların kan basıncını düşürmelerine ilave özelliklerinin ortaya konulması bu seçimde önemli bir noktadır. Bu çerçevede, diüretik ve beta blokerlerden sonra, yetmişlerde kalsiyum kanal blokerleri, seksen-

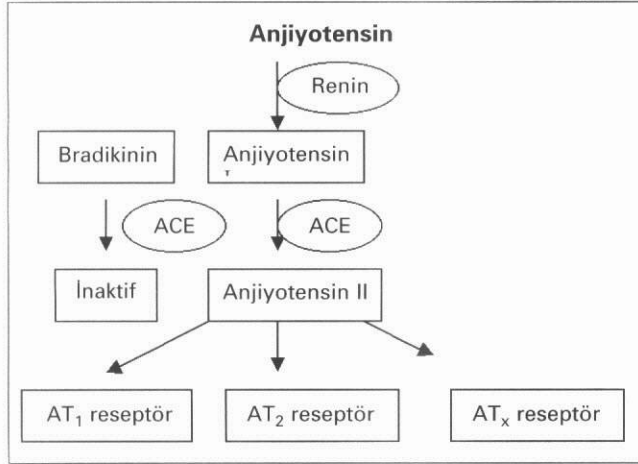
lerden itibaren anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve doksanlarda ise anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanıma girdi. Bu gelişimde renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) etkilerinin anlaşılması önemli rol oynamıştır. Özellikle anjiyotensin II'nin vazokonstriksiyon, sodyum ve sıvı retansiyonu yanı sıra, vasküler alanda proliferasyon, fibrinolitik aktivitede azalma, LDL oksidasyonunu artırma, okside LDL'nin makrofajlarca tutulmasını artırma gibi olumsuz etkilerinin gösterilmesi RAS'ın blokajının ne denli önemli olduğunu ortaya koymuştur.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

RAS'ın bloklanması ile elde edilen yararın, sadece kan basıncının düşürülmesi ile elde edilen yarardan

Yazışma adresi: Doç. Dr. Şükrü Ulusoy
KTÜ Nefroloji Bilim Dalı, Trabzon
Tel: 0462 377 56 30

fazla olduğu açıktır. Bu amaçla geliştirilen ACEİ'ler anjiyotensin I'den II oluşumunu sağlayan anjiyotensin dönüştürücü enzimi inhibe etmek yoluyla etkili olurlar. ACE anjiyotensin II'nin oluşumu yanı sıra bradikininin de inaktif parçalarına ayrışmasına yol açar. Başlangıçta ACE'nin sadece dolaşımda olduğu ve esas rolü oynadığı zannedilirken, ilerleyen yıllarda başta endotel olmak üzere SSS, kalp, böbrek, üreme organları ve adrenallerde doku düzeyinde ACE aktivitesinin olduğu ve doku ACE'nin %90'lık kısmı oluşturduğu gösterildi (1).



Şekil 1. Renin-anjiyotensin sistemi.

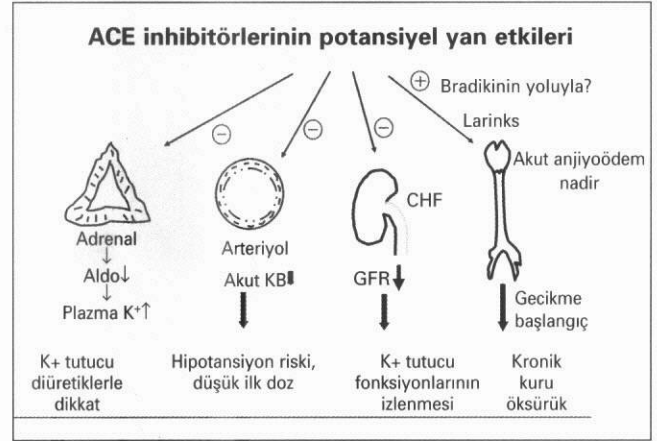
Farmakolojisine bakıldığında, farklı aktif gruplar, farklı yarı ömür ve etkinlik, dokuya penetrasyon farkları ve farklı atılım yolları olan birçok ACEİ vardır. Bunlardan kinaprilat, benazeprilat, ramiprilatın doku penetrasyonu yüksek iken, kaptopril, enalaprilat ve fosinoprilatın doku penetrasyonu daha düşüktür (2). ACE inhibisyonu ile anjiyotensin II seviyesinde düşme, bradikinin seviyesinde artma oluşan ana etkilerdir. Bu durum ise nitrik oksit (NO) sentezini artırmak yolu ile vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve kontraksiyonunu azaltma, trombosit agregasyonunu azaltma, plazminojen aktivasyon inhibitör-1 (PAI-1) azaltma, monosit adhezyonunu ve enflamasyonu azaltması gibi bir dizi önemli vasküloprotektif etkiler oluşturur. ACEİ'nin bu sayılan olumlu etkilerinin klinik olarak ortaya konulduğu birçok çalışma vardır. Bunlardan biri olan *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) çalışmasında antihipertansif tedavide ACEİ olarak ramiprilat kullanıldığında kardiyovasküler ölümden %25, nonfatal MI'da %20, inmede %31, yeni DM oluşumunda %32'lik risk azalımı tespit edilmiştir (3). Aynı çalışmada diyabetik kohortta kardiyovasküler ölümden %37, nonfatal MI'da %22, inmede %33 ve total mortalitede %24 risk azalımı

görülmüştür (4). Hipertansiyon dışında da ACEİ'nin endikasyonları gösterilmiştir (5):

ACE İnhibitörlerinin Endikasyonları

- Kalp yetmezliği
- Diyabetik hipertansiyonlularda
- MI sonrası
- Nefropati, özellikle diyabetik nefropatide
- Kardiyovasküler proteksiyon

ACEİ'nin belirtilen bu olumlu yönlerine rağmen kullanımını kısıtlayan yan etkiler ve etkinliğinin kısıtlayıcı noktaları olduğu gösterilmiştir (6):

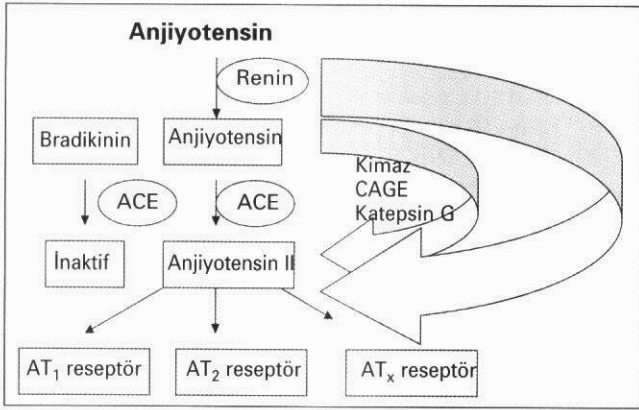


Şekil 2. ACEİ'nin yan etkileri.

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

ACEİ'nin yukarıda belirtilen yan etkileri yanı sıra, anjiyotensin II düzeyleri zaman içerisinde ACE inhibisyonuna rağmen artmaktadır. Bu olay anjiyotensin II kaçış fenomeni olarak bilinir (7). Bu veriler RAS blokajının ACEİ'ler ile tam olarak sağlanmadığını göstermektedir. RAS blokajının ACEİ ile tam sağlanamamasını gerek anjiyotensinojenden tonin, elastaz, katepsin G gibi enzimlerle direkt anjiyotensin II'nin oluşması gerekse anjiyotensin I'den kimaz, cage, katepsin G gibi non ACE enzimlerin aracılığıyla anjiyotensin II'nin oluşumu açıklar.

Gerek ACEİ'nin yan etkileri gerekse ACE dışı enzimlerle anjiyotensin II oluşumu nedeniyle RAS blokajında alternatif arayışlar anjiyotensin II reseptör blokerlerini (ARB) doğurmuştur. ARB'ler anjiyotensin II'nin AT1 reseptörüne bağlanmasını bloke ederler. Böylece anjiyotensin II'nin AT1 reseptörü üzerinden gerçekleşen vazokonstriksiyon, sodyum ve su retansiyonu, sempatik aktivasyon, proliferasyon, enflamasyon, trombosit agregasyonu gibi olumsuz etkileri bloklanmış olur. Bir diğer



Şekil 3. RAS'ta ACE dışı enzimlerle anjiyotensin II oluşumu.

reseptör olan AT₂ reseptörü ise apoptozis ve bradikinin stimülasyonu yapar (8). Bu reseptör aktivasyonunun artmasının klinik önemi henüz kesin bilinmemekle beraber, hayvan deneylerinde AT₂ reseptörü *knock out* hayvanlarda ureter duplikasyonu anomalisi görülmüştür (9). AT₂ reseptörü aracılı olarak apoptozisin artması, fibrozisin azalması, NO ve prostaglandinlerin artması yoluyla vazodilatasyonun oluşması kardiyovasküler sistemde olumlu etkileri olarak düşünülmektedir.

ACEİ ile ARB'lerin Farkları

ACEİ ile ARB'ler arasındaki en önemli fark etki mekanizmalarıdır. ACEİ'ler anjiyotensin II seviyelerini düşürürken, ARB'ler anjiyotensin II'yi artırmaktadır. Ayrıca ARB'lerle AT₂ stimülasyonu olurken, ACEİ'ler ise AT₂ stimülasyonunu AT₁ stimülasyonu ile birlikte azaltırlar. ACEİ'ler ile klinikte görülen öksürük yan etkisinin, ARB'lerde görülmemesi de bradikinin yolağının çalışmaması ile ilgili görülmektedir. Bazı ARB moleküllerinin ürikozürük etkilerine karşın ACEİ'lerin bu yönde etkisi yoktur (10). Fibrinolitik sisteme etkilerine bakıldığında ise ACEİ'ler t-PA aktivitesini artırıp PAI-1 aktivitesini azaltarak fibrinoliz lehine etki ederken, ARB'lerin bu yönde etkisi görülmemiştir (11). Postprandiyal endotel fonksiyonu üzerine ARB ve ACEİ'leri karşılaştıran bir çalışmada *flow mediated* dilatasyonun ACEİ olan kinapril lehine pozitif olduğu görülmüştür (12). Başka bir çalışmada ise kinapril, losartan ile karşılaştırıldığında endotel hücrelerinde süperoksit üretimini *in vitro* olarak azaltmıştır. ARB ve ACEİ'lerin farklı etkileri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Klinik uygulamada ARB'lerin etkinliğini gösteren birçok çalışma vardır. *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT) çalışmasında valsartanın plaseboya göre tüm nedenlere bağlı morbidite ve mortalitede %13,3,

Tablo 1. ARB ve ACE inhibitörlerinin farklı etkileri

	ACE inhibitörleri	ARB
A II	↓	↑
AT1 Stimülasyonu	↓	↓↓
AT2 Stimülasyonu	↓	↑↑
Renin	↓	↑
Aldosteron	↓	↓
Bradikinin	↑	↔↑
NO yapımı	↑	↔↑
Prostaglandin E ₂	↑	↔↑

kalp yetmezliğine bağlı hastanede yatış sürelerinde ise %27,5 azalma görülmüştür (13). *Evaluation of Losartan in the Elderly* (ELITE) çalışmasında ise ARB'lerin konjestif kalp yetmezliğinde ACE inhibitörleri kadar etkili olabileceği görülmürken (14), anjiyoödem-öksürük nedeniyle ilaç kesilme oranları losartan grubunda, kaptopril grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir (15). Endikasyonlar açısından ACEİ'ler ile ARB'lerin kullanımına bakıldığında (**Tablo 2**), JNC-7'ye göre hipertansiyona ilave olarak kalp yetmezliği, *diabetes mellitus* ve kronik böbrek hastalığında ARB veya ACEİ kullanılması önerilmektedir. Öte yandan, MI sonrası dönemde ve artmış koroner arter hastalığı riski olan gruplarda ise ACEİ önerilmektedir (16).

Böbrekler açısından değerlendirildiğinde ise, RAS'ın blokajı ile hem kan basıncının düşürülmesi hem de glomerül içi basınç düşüşü ve proteinürinin azaltılması renoproteksiyon sağlayıcı sonuçlardır. Nitekim yapılmış olan on bir çalışmanın metaanalizi, ACEİ ile son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidişte anlamlı düşüş olduğu sonucunu göstermiştir. Aynı şekilde ARB'lerin de renal korunma sağladığını gösteren çalışmalar vardır. *Reduction of End Points in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartan Study* (RENAAL) çalışmasında losartan ile kreatinin iki katına çıkma ve SDBY'ye gidiş oranında anlamlı olarak düşüş (17), *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT) çalışmasında ise irbesartan ile kreatinin iki katına çıkma oranında düşüş olurken, SDBY'ye gidiş oranı plasebodan farklı bulunmamıştır (18). ACEİ ile ARB kombinasyonu, normotansif nefropatili hastalarda proteinürüriyi, bu ilaçların tek başlarına kullanımlarına göre anlamlı olarak düşürmüştür. Kandesartan ve lisinoprilin mikroalbuminüriye olan etkileri ile ilgili çalışmada (CALM) tip 2 DM'li mikroalbuminürik hastalarda kandesartan ile lisinopril kombinasyonunun monoterapiye göre mikroalbuminüriyi daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir (19).

Tablo 2. ACEİ ve ARB'lerin endikasyonları

JCN VII						
Endikasyon	Diüretik	BB	ACEİ	ARB	KKB	AA
KY	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Post ME		▲	▲			▲
KAH riski▲	▲	▲	▲		▲	
Dişabet	▲	▲	▲	▲	▲	
KHB			▲	▲		
İnme	▲		▲			

Sonuç olarak, RAS blokajının kan basıncını düşürmesinin ötesinde yararları olduğu açıktır. Özellikle vas-küler yapının korunması, kardiyak ve renal korunma en önemli noktaları oluşturmaktadır. Bu hedefe varılması için RAS blokajının güçlendirilmesi ve tam sağlanması günümüzün yeni stratejileri arasındadır. Bunun için to-lere edilebilir maksimum dozda ACEİ veya ARB kullanımı önerilmekte iken, alternatif bir yol da, etkilerinin farklı yolları olması nedeniyle ACEİ ile ARB'lerin kombine kullanılmasıdır.

Kaynaklar

- Masry SG, Glasscock RJ (eds). Textbook of Nephrology. Lippincott Williams Wilkins, 2001, pp: 169-170.
- Fabris B, Yamada H, Jackson CR, et al. Characterization of cardiac angiotensin converting enzyme (ACE) and in vivo inhibition following oral quinapril to rats. Br J Pharmacol 1990 Jul;100(3): 651-655.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000;342:145-153.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy Lancet.2000;355:253-259.
- Opie, LH. Drugs for the Heart (5th ed), 2001, p 115.
- Opie, LH. Drugs for the Heart (5th ed), 2001, p 118.

- Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, et al. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II—renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. J Cardiovasc Pharmacol 1982 Nov-Dec;4(6):966-972.
- de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, et al. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. Pharmacol Rev 2000 Sep;52(3):415-472.
- Siragy MH, Carey RM. Angiotensin type 2 receptors: potential importance in the regulation of blood pressure curr. Opinion in nephrology and hypertension 2001, 10:99-103.
- Masry SG, Glasscock RJ (eds). Textbook of Nephrology. Lippincott Williams Wilkins, 2001, pp: 169-170.
- Brown NJ, Kumar S, Painter CA, et al. ACE inhibition versus angiotensin type 1 receptor antagonism: differential effects on PAI-1 over time. Hypertension 2002 Dec;40(6):859-865.
- Wilmink HW, Banga JD, Hijmering M, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on postprandial endothelial function. J Am Coll Cardiol 1999 Jul;34(1):140-145.
- Cohn JN, Tognoni G, Glazer R, et al. Baseline demographics of the Valsartan Heart Failure Trial. Val-HeFT Investigators. Eur J Heart Fail 2000 Dec;2(4):439.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 1997;349:747-752.
- Pitt B, Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000;355:1582.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 report. JAMA 2003 May 21;289(19):2560-2572.
- Edmund JL, Lawrence GH, William RC, et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345:851-860.
- Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-869.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ 2000 Dec 9;321(7274):1440-1444.