

# Hipertansiyon Tedavisinde Anjiyotensin Reseptör Blokerleri: Gerçek Dünya Perspektifi ve Güncel Öneriler

Giovanna Gallo<sup>1</sup>, Massimo Volpe<sup>1</sup>, Speranza Rubattu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Roma Sapienza Üniversitesi, Sant'Andrea Hastanesi, Klinik ve Moleküler Tıp Bölümü, Roma, İtalya; <sup>2</sup>IRCCS Neuromed, Pozzilli, IS, İtalya

Yazışmalar: Speranza Rubattu, Klinik ve Moleküler Tıp Bölümü, Roma Sapienza Üniversitesi, Sant'Andrea Hastanesi, Roma, İtalya, Tel +390633775979, E-posta [speranzadonatella.rubattu@uniroma1.it](mailto:speranzadonatella.rubattu@uniroma1.it)

**Özet:** Hipertansiyon önemli bir yaygın kardiyovasküler risk faktörüdür. Hipertansif aracılı organ hasarı ve kardiyovasküler (KV) olayların küresel yükünü azaltmak için yüksek kan basıncı seviyelerinin optimum kontrolü önerilmektedir. Uluslararası kılavuzlarda önerilen birinci basamak ilaçlar arasında renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi antagonistleri [anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler)] uzun süredir rasyonel, etkili ve güvenli bir anti-hipertansif farmakolojik stratejiyi temsil etmektedir. Aslında, mevcut ABD ve Avrupa kılavuzları ACEi ve ARB'leri kalsiyum kanal blokerleri (CCB'ler) ve tıyazid diüretiklerle birlikte hipertansiyon tedavisi için uygun bir ilk seçenek olarak önermektedir. Farklı çalışmalar ARB'lerin ve ACEi'lerin kan basıncı seviyelerini düşürmede benzer bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, ARB'ler daha iyi farmakolojik tolere edilebilirlik ile karakterize edilir. En önemlisi, klinik kanıtlar ARB'lerin hipertansif hastalarda KV ve renal hasar gelişiminin yanı sıra majör advers KV olayların ortaya çıkmasına karşı ilgili koruyucu rolünü desteklemektedir. Ayrıca, beta-blokerler ve diüretikler gibi diğer antihipertansif ajanların aksine, ARB'lerin uygulanması üzerine nötr bir metabolik etki bildirilmiştir. Bu özellikler, ARB'lerin hipertansiyonu ve tehlikeli sonuçlarını yönetmek için mükemmel bir farmakolojik strateji olarak kullanımını vurgulamaktadır. Bu derleme makalesi, hipertansiyonda ARB'lerin faydalı etkileri ve güncel önerileri ile ilgili mevcut kanıtları özetlemektedir. Bu ajanların çeşitli klinik alt gruplarda gerçekleştirdiği spesifik özellikler, mevcut COVID-19 salgını üzerindeki etkilerine genel bir bakış da dahil olmak üzere tartışılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** hipertansiyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, ACEi, ARB, HMOD, MACE

## Giriş

Hipertansiyon, en yaygın ve ilgili kardiyovasküler (KV) risk faktörlerinden (RF) birini temsil etmekte olup, 10 milyondan fazla ölüm ve 208 milyon Engelliliğe Göre Ayarlanmış Yaşam Yılından sorumludur.<sup>1</sup>

Gerçekten de, hipertansiyondan etkilenen kişilerde majör KV olay (MACE) riski önemli ölçüde artmaktadır. Kan basıncı (KB) düzeyleri ile vasküler mortalite arasındaki ilişki, hipertansiyonun

Her on yıllık yaş için 115 mmHg sistolik KB (SBP) ve 75 mmHg diyastolik KB (DBP) seviyesinden başlayan dikkate değer sürekli bir ilişki.<sup>2,3</sup>

Öte yandan, antihipertansif tedavinin faydaları iyi bilinmektedir. SBP'de 10 mmHg'lik bir düşüş MACE riskini %20, koroner kalp hastalığını %17, inmeyi %27, kalp yetmezliğini (KY) %28, ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %13 oranında azaltmaktadır. Bu etkiler yaştan, başlangıçtaki KB seviyelerinden, eşlik eden komorbiditelerden ve önceki KV hastalıktan (KVH) bağımsızdır.<sup>4</sup>

Dahası, giderek artan sayıda kanıt, KB'nin daha sıkı kontrol edilmesinin KV önlemeyi iyileştirebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, en son Avrupa<sup>5</sup> ve ABD Kılavuzları<sup>6</sup> <65 yaş arası hipertansif hastaların çoğunda 120 ila 130 mmHg arasında bir SBP hedefine ve 70 ila 80 mmHg arasında bir DBP hedefine ulaşılmasını önermektedir. Bu hedef şu şekilde takip edilmelidir

Alındı: 20 Mayıs 2022  
Kabul edildi: 7 Temmuz  
2022  
Yayınlanma tarihi: 11  
Temmuz 2022



© 2022 Gallo et al. Bu çalışma Dove Medical Press Limited tarafından yayınlanmış ve lisanslanmıştır. Bu lisansın tüm koşulları <https://www.dovepress.com/terms.php> adresinde mevcuttur ve Creative Commons Attribution - Non Commercial (unported, v3.0) Lisansını (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) içermektedir. Çalışmaya erişerek  
işbu belge ile Şartları kabul etmiş sayılırsınız. Çalışmanın ticari olmayan kullarımlarına, uygun şekilde atıfta bulunulması koşuluyla, Dove Medical Press Limited'den ayrıca izin alınmaksızın izin verilir. Bu çalışmanın ticari kullanım izni için lütfen Şartlarımızın 4.2 ve 5. paragraflarına bakınız (<https://www.dovepress.com/terms.php>).



Tercihen tek bir hafta tutulan, tamamlayıcı aktiviteye sahip iki veya daha fazla ilacın kombine farmakolojik stratejilerinin kullanılması.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) hipertansiyonun gelişmesi ve devam etmesindeki temel rolü nedeniyle, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler), antihipertansif tedavinin başlatılması ve sürdürülmesi için tek başına veya kombinasyon halinde uygun bir ilk seçenek olarak önerilmektedir.<sup>5-7</sup>

Bu anlatı derlemesinde, ARB'lerle tedavinin KB seviyelerinin düşürülmesinde ve hipertansiyon aracılı organ hasarı (HMOD) ve MACE gelişiminde sağladığı faydalara ilişkin mevcut kanıtlar tartışılacak ve özetlenecektir. Ayrıca yan etkilerini ve farmakolojik tolerabilitelelerini de tartışacağız.

## ARB'lerin Kan Basıncı Seviyelerini Düşürmedeki Etkinliği

Doksanlı yıllarda ACEi'nin klinik olarak geliştirilmesinden bu yana, geniş bir literatür RAAS blokajının hipertansiyon yönetiminde morbidite ve mortalite üzerinde çok olumlu bir etkisi olduğunu göstermiştir.

ACEi ve ARB'ler, etki mekanizmalarında önemli farklılıklar olsa da ortak etkileri paylaşırlar.<sup>8,9</sup>

ACEi, hem anjiyotensin II tip 1 reseptörü (AT1R) hem de anjiyotensin II tip 2 reseptörü (AT2R) aracılığıyla anjiyotensin II oluşumunu ve dolayısıyla aşağı yönlü etkileri inhibe eder. AT1R vazokonstriksiyon hücre büyümesi sodyum ve su tutulması ve sempatik aktivasyon gibi zararlı etkilere aracılık ederken AT2R vazodilatasyon ve antiproliferatif etkiler gösterir.<sup>10,11</sup> Ayrıca, şimazlar, kaspazlar ve elastazlar gibi AC olmayan yolların varlığı, ACE'nin inhibisyonuna rağmen KV sistemde düşük seviyede anjiyotensin II üretiminin devam etmesine yol açar.<sup>12</sup> Son olarak, ACEi nitrik oksidi serbest bırakan ve vazoaktif prostaglandinlerin sentezini artırarak vazodilatasyona neden olan bradikininin parçalanmasını inhibe eder.<sup>13</sup>

Buna karşılık, ARB'ler anjiyotensin II'yi AT1R'den spesifik olarak uzaklaştırır ve AT2R'nin uyarılmasını artırır. ARB sınıfı, benzer etkileri paylaşan, ancak spesifik farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler ve üriner ürik asit atılımının artması ve peroksizom proliferatörle aktive olan reseptörün (PPAR)- $\gamma$  aktivasyonu gibi yan etkiler sunan birkaç bileşik içerir.<sup>14</sup> Son etki telmisartan, irbesartan, kandesartan ve losartan için tanımlanmıştır ve olumlu bir metabolik profile katkıda bulunabilir.

Kandesartan, olmesartan, irbesartan, losartan ve valsartan ortak bir tetrazolo-bifenil yapısına, kandesartan ve telmisartan ortak bir benzimidazol grubuna ve eprosartan bifenil olmayan, nontetrazol kimyasal yapısına sahiptir.<sup>15</sup> İrbesartan dışında, tüm aktif ARB'ler serbest bir karboksilik asit grubuna sahiptir. Eprosartan, irbesartan, telmisartan ve valsartan metabolik aktivasyon gerektirmez. Bu yapısal özellikler, ARB sınıfı üyeleri arasında oral biyoyararlanım, emilim oranı, metabolizma, hız ve eliminasyon yolu ile ilgili farmakolojik ve farmakokinetik farklılıklara katkıda bulunur<sup>16</sup> (Tablo 1).

**Tablo 1** ARB'lerin Farmakokinetik Özellikleri

	<b>Tmaks (saat)</b>	<b>Biyoyararlanım (%)</b>	<b>T 1/2</b>
Kandesartan	3.0-5.0	42	9-13
Eprosartan	2.0-6.0	13	5-7
İrbesartan	1.0-2.0	60-80	12-20
Losartan	3.0-4.0	33	4-6
Olmesartan	1.4-2.8	26	11.8-14.7
Telmisartan	1.0	43	24
Valsartan	2.0	23	7
Azilsartan	1.5-3.0	60	11

**Kısaltma:** ARB'ler, anjiyotensin reseptör blokerleri.

Çok sayıda kanıt ARB'lerin ACEi'lere kıyasla KB düzeylerini düşürmede benzer bir etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar ARB'lerin daha büyük bir antihipertansif etkisi olduğunu göstermiştir. Azilsartan ile tedavi, ramipril ile elde edilen 12,2 mmHg'ye kıyasla ofis SBP'sinde 20,6 mmHg'lik bir azalma sağlamıştır.<sup>17</sup> SEVITENSION (Sevika Compared to the Combination of Perindopril Plus Amlodipine on Central Arterial Blood Pressure in Patients With Moderate-to-Severe Hypertension) Çalışmasında bu ilaçlar amlodipin ile birlikte kullanıldığında perindopril ile karşılaştırıldığında olmesartan ile merkezi SBP'de daha büyük bir azalma elde edilmiştir (13 mm Hg vs 10 mm Hg).<sup>18</sup> Randomize 354 çalışmanın meta-analizi, hem ARB'ler hem de ACEi ile ofis SBP'sinde 10 mmHg'lik bir düşüş elde edilmesine rağmen, bu sonuçların standart bir ARB dozu ile elde edildiğini, oysa aynı SBP düşüşünü elde etmek için standart ACEi dozunun neredeyse iki katına ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir.<sup>19</sup>

ESPORT çalışmasında (Efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild-to-moderate essential hypertension) olmesartan, yaşlı hipertansiflerden oluşan bir popülasyonda ramipril ile karşılaştırıldığında ofis SBP ve DBP'sinde ve 24 saatlik ortalama KB'sinde, özellikle doz aralığından sonraki son 6 saatte daha fazla azalma sağlamıştır. Olmesartan ile tedavi edilen hastalarda KB normalleşme oranı da daha yüksek olmuştur.<sup>20</sup>

ARB'ler, kan basıncını düşürme kabiliyetlerini artırmak amacıyla diüretikler, özellikle tiazid benzeri diüretikler veya dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (CCB'ler) ile etkili bir şekilde kombine edilebilir. Bu kombinasyonlar mükemmel bir tolere edilebilirlik profili ve reçete edilen antihipertansif rejime yüksek bir bağlılık göstermektedir. ARB bazlı monoterapilerle karşılaştırıldığında, ARB'ler ve tiazidlere dayalı kombinasyon tedavisi hem ofis SBP hem de DBP'de ve ortalama oturma KB değerlerinde daha büyük bir azalma sağlamıştır. Tutarlı bir şekilde, ortalama gündüz ve ortalama 24 saatlik SBP ve DBP değerleri de ARB/tiazid kombinasyon tedavisi ile monoterapiye kıyasla önemli ölçüde düşürülmüştür.<sup>21-24</sup> Bu sonuçlar 65 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda da doğrulanmıştır.

Buna ek olarak, ARB/CCB kombinasyonu iki farmakolojik sınıfın optimal farmakodinamik özelliklerini bir araya getirme avantajına sahiptir ve böylece uygun bir antihipertansif etkinlik ve tatmin edici bir güvenlik profili sağlar. Farklı çalışmalar, ARB ve CCB kombinasyonunun hem oturur pozisyonundaki SBP ve DBP düzeylerini hem de 24 saatlik KB'yi düşürmede her bir monoterapi bileşeninden önemli ölçüde daha etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, kombinasyon tedavileri iyi tolere edilmiş ve tam doz CCB ile monoterapiye kıyasla daha düşük ödem insidansı ile ilişkilendirilmiştir.<sup>25-27</sup>

Tedavisi zor hipertansiyonu olan veya ikili tedavi altında kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda, önerilen KB tedavi hedeflerine ulaşmak için üçlü kombinasyon tedavileri benimsenmelidir. Aslında, ikili kombinasyon tedavilerine kıyasla hem SBP hem de DBP seviyelerinde daha fazla azalma ile ilişkilidirler.<sup>28</sup>

Böyle bir bağlamda, tedaviye uyumu desteklemek ve KB kontrolünü iyileştirmek için uzun süreli ARB'lerle kombinasyon tedavileri tercih edilebilir.

## ARB'lerin HMOD ve MACE'yi Önlemedeki Rolü

Son yirmi yılda, birçok randomize klinik çalışma, ARB'lerin kan basıncını düşürücü etkilerinin ötesinde, HMOD ve MACE'nin önlenmesindeki yararlı rolünü göstermiş, ACEi'ye göre non-inferioritesini ve genellikle diğer ilaç karşılaştırıcılarına göre üstünlüğünü ortaya koymuştur (Tablo 2).

LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction) çalışması, orta ila şiddetli hipertansiyonu olan 9000'den fazla hastada beta-bloker atenolol ile karşılaştırıldığında ARB losartanın sol ventrikül hipertrofinin derecesini azaltmadaki üstünlüğünü gösteren ilk çalışmadır. Birincil bileşik son nokta olan KV mortalite, inme ve miyokard enfarktüsü (MI) insidansı da losartan alan hastalarda daha düşüktü. Ayrıca, losartan tedavisi yeni başlangıçlı diyabet insidansında %25 azalma ile ilişkilendirilmiştir.<sup>29</sup>

Önceki 24 ay içinde serebral olay öyküsü olan hipertansif hastalarda yürütülen MOSES (MOrbidity and mortality after Stroke Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention) çalışmasında, ARB eprosartan, inme sonrası morbidite ve mortalitenin ikincil olarak önlenmesinde CCB nitrendipine üstünlük göstermiştir.<sup>30</sup>

Özellikle, ARB'ler yeni başlangıçlı diyabet oluşumunu azaltır. Bu nedenle, metabolik sendromu veya bu sendromun görülmesine yatkınlık yaratabilecek diğer klinik durumları olan kişilerde tercih edilmelidirler (5-7) (Tablo 2). Farklı çalışmalar ARB'lerin hem deneysel modellerde insülin duyarlılığını artırabildiğini göstermiştir

**Tablo 2** Farklı Klinik Alt Gruplarda ARB'lerin Faydaları

<b>Kan basıncı seviyelerinde azalma:</b> ACEi ile karşılaştırıldığında ARB'lerin karşılaştırılabilir etkinliği ve hatta diğer antihipertansif ilaçlardan üstünlüğü <sup>17-20</sup>
<b>SVH:</b> ARB'ler hipertansiyon ve KY varlığında SVH'nin gerilemesi ve kardiyak yeniden şekillenme üzerinde faydalı etkiler sağlar <sup>29</sup>
<b>Ateroskleroz:</b> damar duvarında PAI-1'in azalması, aterosklerozun ilerlemesinin azalması ve aterosklerotik plağın instabilitesinin azalması <sup>39,40</sup>
<b>MACE:</b> inme, MI, KY, KV mortalite, herhangi bir nedenden ölümden azalma <sup>41-47</sup>
<b>Metabolik hastalıklar:</b> idrarda ürik asit atılımında artış, PPAR- $\gamma$ aktivasyonu, yağ dokusu ağırlığında ve adiposit boyutunda azalma <sup>14,31,32</sup>
<b>Diyabet:</b> yeni başlangıçlı diyabet oluşumunda azalma, insülin duyarlılığında ve HOMA-IR endeksinde iyileşme <sup>29,33</sup>
<b>Kronik böbrek hastalığı:</b> mikroalbuminüri, aşikar proteinüri gelişimi ve son dönem böbrek hastalığına ilerlemede koruyucu rol <sup>31-36</sup>
<b>Yan etkiler:</b> anjiyoödem, öksürük, hipotansiyon, senkop ve elektrolit anormallikleri insidansında azalma <sup>52,56-58</sup>
<b>COVID-19:</b> vazodilatasyon, anti-enflamatuvar, anti-oksidatif ve antiproliferatif özellikler yoluyla potansiyel faydalı etkiler <sup>60-66</sup>

**Kısaltmalar:** ACEi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB, anjiyotensin reseptör blokörleri; KV, kardiyovasküler; KY, kalp yetmezliği; HOMA-IR, homeostaz modeli değerlendirme; SVH, sol ventrikül hipertrofisi; MI, miyokard enfarktüsü; PAI-1, plazminojen aktivatör inhibitör tip-I; PPAR- $\gamma$ , peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör.

ve insanlarda, insülin direncinin gelişiminde anjiyotensin II fazlalığının potansiyel bir rol oynadığını düşündürmektedir.

ARB'lerin ayrıca KB ve plazma insülin konsantrasyonu üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak adipoz doku ağırlığını ve adiposit boyutunu azalttığı ve PPAR- $\gamma$  ve hedef geni adiponektinin adipoz ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.<sup>31</sup> Ayrıca, hem azılsartan hem de valsartan adipogenezi arttırmış, leptin, adipsin ve adiponektin dahil adipokinlerin ekspresyonunu indüklemiş ve kültürlenmiş preadipositlerde PPAR- $\alpha$  ve - $\delta$  ekspresyonunu arttırmıştır.<sup>32</sup>

Obez Koletsy şıçanlarının hayvan modelinde, azılsartan ile tedavi hiperinsülinemiyi azaltmış, homeostaz modeli değerlendirme (HOMA-IR) endeksinde iyileştirmiş, oral glukoz tolerans testi sırasında plazma glukoz ve insülin konsantrasyonlarındaki aşırı artışı bastırmış ve glukoz, trigliserit ve esterleşmemiş yağ asitlerinin bazal plazma konsantrasyonlarını azaltmıştır.<sup>33</sup>

Birçok çalışma ARB'lerin, özellikle diyabetik hastalarda kronik böbrek hastalığı gelişimi ve son dönem böbrek hastalığına ilerleme için ilgili RF'yi temsil eden mikroalbuminüri veya aşikar proteinüri gelişimine karşı koruyucu bir rolü olduğunu göstermiştir (Tablo 2).

Kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte, glomerüler kapiller basıncın normalleşmesi, podosit hasarının yanı sıra mezangial hücrelerin proliferasyonunun ve tübüler hücrelerin epitelyal-mezenkimal geçişinin engellenmesi önerilmiştir.<sup>34</sup>

ROADMAP (Randomised Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention) çalışmasında olmesartan mikroalbuminüri başlangıcında gecikme ile ilişkilendirilmiştir.<sup>35</sup>

İrbesartanın hipertansiyon ve tip 2 diyabeti olan hastaların önemli bir kısmında mikroalbuminüriden aşikar proteinüriye ilerlemeyi geciktirdiği ve normo-albuminüriyi düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca irbesartan kan basıncı kontrolünden bağımsız olarak tip 2 diyabetli hipertansif hastalarda ilerlemiş nefropati riskini azaltmıştır.<sup>36</sup>

RENAAL'da (Anjiyotensin II Antagonisti Losartan ile NIDDM'de Son Noktaların Azaltılması),<sup>37</sup> IDNT (İrbesartan Diyabetik Nefropati Çalışması)<sup>38</sup> ve IRMA (Tip 2 diyabet ve Mikroalbuminüri hastalarında İrbesartan)<sup>36</sup> çalışmalarda, ARB'lerle tedavi, geleneksel optimal tedaviye kıyasla kronik böbrek hastalığı riskini azaltmıştır.

Losartan ayrıca tip 2 diyabet ve nefropatisi olan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında serum ürik asit seviyelerinde bir azalma ile ilişkilendirilmiştir.<sup>39</sup>

ARB'lerin damar duvarında plazminojen aktivatör inhibitör tip-I (PAI-1) ekspresyonunu azaltması ilgi çekicidir; bu ekspresyon aterosklerozun ilerlemesinin yanı sıra aterosklerotik plağın instabilitesinde ve negatif sol-ventriküler yeniden şekillenme ile ilişkili fibrozis sürecinde rol oynar<sup>40</sup> (Tablo 2).

Gerçekten de, hipertansiyon, stabil anjina veya tip 2 diabetes mellitus hastalarında yapılan çalışmalar, ARB'lerle uzun süreli tedavinin vasküler inflamasyon belirteçlerinin [yüksek duyarlı C-reaktif protein (CRP), alfa tümör nekroz faktörü, interlökin-6 ve makrofaj kemotaktik protein-1] seviyelerinde bir azalma, karotis ve koroner arterlerdeki ateromatöz plak hacminde bir gerileme ve vasküler hipertrofide bir gerileme olduğunu göstermiştir.<sup>41</sup>

Yüksek KV riski olan hastalarda, ARB'ler ACEi ile karşılaştırılabilir koruyucu etkiler göstermiştir.

Koroner, periferik veya serebrovasküler hastalığı ve son organ hasarı olan diyabeti olan 25.000 hastanın dahil edildiği ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) çalışması, telmisartanın KV ölüm, MI, inme veya KY nedeniyle hastaneye yatış ve herhangi bir nedenden ölümün birincil bileşik son noktası üzerinde ramipril ile karşılaştırıldığında benzer etkilere sahip olduğunu göstermiştir.<sup>42</sup>

Bangalore ve meslektaşları tarafından 147.020 katılımcıyı içeren 37 randomize klinik çalışma üzerinde yapılan büyük bir meta-analizde, ARB'ler MI, ölüm veya anjina pektoris riskinde bir artışla ilişkili bulunmamıştır. ARB'ler kontrollerle karşılaştırıldığında plasebo veya aktif tedavi ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlarla inme KY ve yeni başlayan diyabet riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir.<sup>43</sup>

ARB'ler KY'de ACEi ile eşit performans göstermiştir [ELITE ve ELITE II-Yaşıllarda Losartan Değerlendirmesi<sup>44,45</sup> Val-HeFT

-Valsartan Kalp Yetmezliği Denemesi<sup>46</sup> ve CHARM-Candesartan Kalp Yetersizliğinde Mortalite ve Morbiditenin Değerlendirilmesi]<sup>47</sup>, ve MI sonrasında [OPTIMAAL-OPTimal Trial In Myocardial infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan,<sup>48</sup> Akut miyokardiyal enfarktüste VALIANT-VALsartan].<sup>49</sup> Farklı bileşiklerle elde edilen bu kanıtlar, ARB'lerin bir sınıf etkisi olarak KV sonuçlar üzerindeki yararlı etkisini desteklemektedir.

Ayrıca, ARB'ler ile ACEi'lerin KV faydaları açısından etkilerini karşılaştırmak için çeşitli meta-analizler yapılmıştır. 146 aktif tedavi koluna ve 17 plasebo koluna sahip 80 çalışmayı içeren bir meta-analizde, fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ARB'ler sol ventrikül kütesini %13, ACEi ise %10 oranında azaltmıştır.<sup>50</sup> Üriner protein atılımı, 17.951 hastayı içeren 17 randomize kontrollü çalışmanın bir başka meta-analizinde ACEi ve ARB'ler tarafından benzer şekilde azaltılmıştır.<sup>51</sup>

Savarese ve arkadaşları, 100.000 yüksek KV riskli hastayı kapsayan 26 randomize çalışmayı içeren bir meta-analizde, hem ACEi hem de ARB'lerin MI, inme ve KV mortalite bileşik sonlanım noktalarının riskini önemli bir fark olmaksızın azalttığını göstermiştir.<sup>52</sup>

Önceden belirlenmiş takip süresi en az bir yıl olan ve yaklaşık 11.000 katılımcıyı içeren 9 randomize çalışmanın Cochrane meta-analizi, ACEi veya ARB'lerle tedavi edilen hastalar arasında toplam mortalite, KV olaylar ve KV ölüm açısından önemli bir fark olmadığını göstermiştir. Buna ek olarak, ARB'ler ACEi'ye göre biraz daha tolere edilebilir olup, advers olaylara bağlı geri çekilmelerde mutlak risk azalması sağlamıştır.<sup>53</sup>

Eğilim skoruna göre ayarlanmış 40.625 hastadan oluşan REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) kohortunda, 4 yıllık takip süresi boyunca ARB alan hastalarda KV mortalite, ölümcül olmayan MI, ölümcül olmayan inme veya KV nedenlerle hastaneye yatış gibi birincil bileşik sonuçların görülme sıklığı ACEi alanlara kıyasla daha düşüktü (%29,2'ye karşı %33,4; düzeltilmiş tehlike HR, 0,90; %95 CI, 0,86-0,95; p < 0,001).<sup>54</sup> Benzer sonuçlar KV mortalite (%6,9 vs %8,2; HR, 0,83; %95 CI, 0,75-0,93; p < 0,001) ve tüm nedenlere bağlı mortalite (%11,6 vs %12,6; HR: 0,89, %95 GA, 0,82-0,97; p = 0,005).<sup>54</sup>

Ayrıca, KY olmayan 254.301 hastayı içeren 106 randomize çalışmanın meta-analizi, ARB'lerin ACEi kadar etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir.<sup>55</sup> Benzer şekilde, yüksek KV risk altındaki hastaların randomize çalışmalarının bir ağ meta-analizinde, ARB'ler ve ACEi, KV ölüm, MI ve inme bileşik son noktasını karşılaştırılabilir bir şekilde önlemiştir.<sup>56</sup>

Yakın zamanda yayınlanan LEGEND-HTN (Hipertansiyon Veri Tabanları Ağında Büyük Ölçekli Kanıt Oluşturma ve Değerlendirme) çalışması, 8 büyük gözlemsel veri tabanından oluşan küresel bir ağda hipertansiyonun birinci basamak tedavisi için ACEi (n = 2.297.881) ve ARB'lerin (n = 673.938) gerçek dünyadaki etkinliğini ve güvenliğini karşılaştırmıştır.<sup>57</sup> Bu hastalardan ACEi kullanan 123.000'den fazla ve ARB kullanan 44.000'den fazla hasta 500 günden fazla takip edilmiştir. 4 birincil etkinlik sonucu akut MI, KY için hastaneye yatış, iskemik veya hemorajik inme ve önceki sonuçları ve ani kardiyak ölümü içeren bir bileşik sonuçtan oluşmuştur. Çalışmada ayrıca güvenlik sonuçları veya anjiyoödem, öksürük, hipotansiyon, senkop ve elektrolit anormallikleri gibi advers etkiler de analiz edilmiştir. ACEi ve ARB kullanan hastalar arasında akut MI (tehlike oranı [HR], 1.11; %95 güven aralığı [CI], 0.95-1.32), KY (HR, 1.03; %95 CI, 0.87-1.24), inme (HR, 1.07; %95 CI) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır,



0.91-1.27) ve KV olayların bileşik sonucu (HR, 1.06; %95 CI, 0.90-1.25). İkincil ve güvenlik sonuçlarında, ACEi akut pankreatit (HR, 1.32; %95 CI, 1.04-1.70, P = 0.02), anjiyoödem (HR, 3.31; %95 CI, 2.55-4.51, P < 0.01), öksürük (HR, 1.32, %95 CI, 1.11-1.59, P < 0.01), gastrointestinal

kanama (HR, 1.18, %95 CI, 1.01-1.41, P = 0.04) ve anormal kilo kaybı (HR, 1.18, %95 CI, 1.01-1.41, P = 0.04) açısından ARB'lerle karşılaştırıldığında. Böbrek fonksiyonlarında bozulma ve elektrolit anormallikleri de dahil olmak üzere güvenlik sonuçlarının hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>57</sup>

Diğer analizler, ACEi'lerin en fazla birkaç kat daha yüksek yan etki insidansına sahip olduğunu bildirmiştir

dozları ARB'lere kıyasla daha düşüktür (Tablo 2). Ayrıca, tüm dozlar için advers olaylardan kaynaklanan geri çekilme oranlarının (WDAE'ler) havuzlanmış tahmini, ACEi'ye kıyasla ARB'lerde önemli ölçüde daha düşüktü.<sup>53</sup>

Thomopoulos ve arkadaşları, plasebo ile karşılaştırıldığında, ARB'lerin değil ACEi'lerin advers olaylar nedeniyle kesilme oranlarını önemli ölçüde artırdığını bulmuştur (RR, 2.78; %95 GA, 1.37 ila 5.47).<sup>58</sup>

Diğer birebir karşılaştırmalarda, ARB'lerle tedaviyi bırakma oranları ACEi'lere göre %22 daha düşüktür.

Nadir görülen ancak bazen yaşamı tehdit eden bir durum olan anjiyoödem ile ilgili olarak, ACEi ile tedavi edilenlere kıyasla ARB alan hastalarda gelişme riski iki kat daha düşüktü.<sup>59</sup>

Son birkaç yılda, antihipertansif ilaçlardan kaynaklanan kanser riski büyük bir tartışma yaratmıştır. Toplam 324.168 katılımcının yer aldığı 70 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, ARB'ler, ACEi, beta-blokerler, CCB'ler ve diüretikler ile kanser ve kansere bağlı ölüm riskinde plaseboya kıyasla bir fark olmadığını göstermiştir.<sup>60</sup>

ARB'lerle tedavi edilen hastalarda tıbbi maliyetlerin ACEi alanlara kıyasla daha düşük olduğunun da altı çizilmelidir (sırasıyla yıllık 2780\$'a karşılık 3163\$).<sup>61</sup>

## ARB'ler ve COVID-19

COVID-19 salgınının ilk aşamalarında, RAAS inhibitörlerinin enfeksiyon, ağır hastalık veya ölüm riskini artırabileceğine dair bir endişe ortaya çıkmıştır; çünkü RAAS inhibitörleri SARS-CoV-2'nin hücrelere giriş kapısı olarak bağlanma bölgesini temsil eden ACE2'nin ifadesini yukarı doğru düzenleme kapasitesine sahiptir.<sup>62</sup> Bununla birlikte, daha ileri çalışmalar ACEi veya ARB'lerle tedavinin şiddetli COVID-19 veya ölüm riskini bile azaltabileceğini öne sürmüştür. Gerçekten de ACE2, anjiyotensin-II'yi anjiyotensin-(1-7)'ye parçalayarak ACE yoluna karşı koyar ve böylece AT1R için anjiyotensin-II kullanılabilirliğini azaltır.<sup>63</sup> ilgi çekici olan anjiyotensin-(1-7), MAS-reseptörü aracılığıyla, COVID-19 hastalığının şiddetini azaltmaya ve prognozu iyileştirmeye katkıda bulunabilecek vazodilatasyon, anti-enflamatuar, anti-oksidatif ve anti-proliferatif etkiler gösterir<sup>64-68</sup> (Tablo 2).

Randomize BRACE-CORONA çalışmasında, hastanede yatan 659 COVID-19 hastası ACEi/ARB tedavisinin devamına veya tedavinin 30 gün süreyle geçici olarak askıya alınmasına atanmıştır. İki grup arasında birincil sonuç olan 30 gün hayatta kalma ve hastane dışında geçirilen gün sayısı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>69</sup> Hastanede yatan COVID-19 hastalarından oluşan bir kohortta ARB telmisartan CRP düzeylerini ve yoğun bakım ünitesine kabul, taburcu olma süresi ve ölüm dahil olmak üzere COVID-19 ile ilgili sonuçları olağan tedaviye kıyasla önemli ölçüde azaltmıştır.<sup>70</sup> Bu çalışmaların sonuçları COVID-19 hastalarında RAAS inhibitörlerinin kullanımına ilişkin daha önceki endişelerin yersiz olduğuna ve hatta fayda sağlayabileceğine dair daha fazla bilimsel kanıt sunmaktadır.<sup>71</sup>

Önceki çalışmalar, ACEi'nin inmeli yaşlı hastalarda aspirasyon pnömonisi de dahil olmak üzere pnömoni riskini azalttığını göstermiştir.<sup>72-74</sup>

## Sonuçlar

Mevcut kanıtlar, ARB'lerin hipertansif hastalarda HMOD ve MACE insidansını azaltmadaki etkinliğini ve ACEi'ye kıyasla daha iyi bir güvenlik profiline sahip olduğunu desteklemektedir. Mevcut ABD ve Avrupa kılavuzları ACEi ve ARB'leri hem monoterapi olarak hem de diğer farmakolojik sınıflarla kombinasyon halinde ilk basamak tedaviler olarak eşit şekilde önermektedir (Tablo 2). ARB'lerin daha tolere edilebilir profili ve advers olaylar nedeniyle geri çekilme riskinin daha düşük olması nedeniyle, bu ajanlar önerilen KB hedeflerine ulaşan tedavi edilmiş hipertansif hastaların yüzdesini artırmak için tercih edilebilir. Ayrıca, COVID-19 sırasında RAS blokerlerinin güvenlik profilini ve hatta koruyucu rolünü destekleyen çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Sonuç olarak, uluslararası kılavuzlar ve uzman konsensüsü, SARS-CoV-2 enfeksiyonu durumunda ACEi/ARB'lerle tedavinin kesilmemesini defalarca tavsiye etmiştir.



## Teşekkür

Bu çalışma İtalya Sağlık Bakanlığı'ndan alınan bir hibe, Sapienza Üniversitesi hibesi (proje numarası RM1181641BF8C865), Progetto PRIN 2017 (İtalya Eğitim, Üniversite ve Araştırma Bakanlığı, n. 2017PZY5K7) tarafından desteklenmiştir.

## Açıklama

Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## Referanslar

- Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, ve diğerleri; GBD 2013 Risk Faktörleri İşbirlikçileri. 188 ülkede 79 davranışsal, çevresel ve mesleki ve metabolik risk veya risk kümesinin küresel, bölgesel ve ulusal karşılaştırmalı risk değerlendirmesi, 1990-2013: küresel hastalık yükü çalışması 2013 için sistematik bir analizi. *Lancet*. 2015;386(10010):2287-2323.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Kardiyovasküler hastalık ve ölümün önlenmesi için kan basıncının düşürülmesi: sistematik bir inceleme ve meta- analizi. *Lancet*. 2016;387(10022):957-967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Farklı kan basıncı seviyelerinde kardiyovasküler hastalığın birincil ve ikincil önlenmesi için farmakolojik kan basıncı düşürme: bireysel katılımcı düzeyinde veri meta- analizi. *Lancet*. 2021;397(10285):1625-1636. doi:10.1016/S0140-6736(21)00590-0.
- Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, et al. Kan basıncının düşürülmesi ve ikincil inmenin önlenmesi: randomize klinik çalışmaların sistematik bir incelemesi ve metaregresyon analizi. *Hipertansiyon*. 2017;69(1):171-179. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08485
- Williams B, Mancia G, Spiering W, ve ark. ESC bilimsel belge grubu. 2018 ESC/ESH arteriyel hipertansiyon yönetimi kılavuzları. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/ AHA/ AAPA/ ABC/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/PCNA erişkinlerde yüksek kan basıncının önlenmesi, saptanması, değerlendirilmesi ve yönetimi kılavuzu: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği Klinik Uygulama Kılavuzları Görev Gücü raporu. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006
- Volpe M, Gallo M, Battistoni A, Tocci G. Avrupa'da hipertansiyon yönetimi için kılavuzların etkileri. *Circ Res*. 2019;124(7):972-974. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.314724
- Burnier M. Anjiyotensin II tip 1 reseptör blokerleri. *Circulation*. 2001;103:904-912. doi:10.1161/01.CIR.103.6.904
- Burnier M, Vuignier Y, Wuerzner G. Hipertansiyonun son teknoloji tedavisi: yerleşik ve yeni ilaçlar. *Eur Heart J*. 2014;35(9):557-562. doi:10.1093/eurheartj/ehy465
- Schmieder RE. Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin klinik faydaları için mekanizmalar. *Am J Hypertens*. 2005;18(5 Pt 1):720-730. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.11.032
- Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Hipertansiyonda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri: kullanmak mı, kullanmamak mı? *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(13):1474-1482. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.058
- Boehm M, Nabel EG. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 - yeni bir kardiyak düzenleyici. *N Engl J Med*. 2002;347(22):1795-1797. doi:10.1056/NEJMcibr022472
- Taddei S, Bortolotto L. ACE inhibitörü aktivitesinde bradikininin önemli rolünün çözülmesi. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(5):309-321. doi:10.1007/s40256-016-0173-4
- Iwai M, Chen R, Imura Y, Horiuchi M. Yeni bir AT1 reseptör blokeri olan TAK-536, glukoz intoleransını ve adiposit farklılaşmasını iyileştirir. *Am J Hypertens*. 2007;20:579-586. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.12.010
- Oparil S. Anjiyotensin II reseptör blokerlerinde yeni ortaya çıkan farmakolojik farklılıklar. *Am J Hypertens*. 2000;13(1 Pt 2):18S-24S. doi:10.1016/S0895-7061(99)00250-2
- Abraham HM, White CM, White WB. Hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde anjiyotensin reseptör blokerlerinin karşılaştırmalı etkinliği ve güvenilirliği. *Drug Saf*. 2015;38(1):33-54. doi:10.1007/s40264-014-0239-7
- Gitt AK, Bramlage P, Potthoff SA, et al.; EARLY Registry Group. Anti-hipertansif tedavide ACE inhibitörlerine kıyasla azılsartan: gözlemsel EARLY kaydının bir yıllık sonuçları. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;8(16):56. doi:10.1186/s12872-016-0222-6.
- Ruilope L, Schaefer A. Olmesartan/amlodipinin sabit doz kombinasyonu, perindopril/amlodipine kıyasla merkezi aortik kan basıncını düşürmede daha üstündür: hipertansiyonlu hastalarda randomize, çift kör bir çalışma. *Adv Ther*. 2013;30(12):1086-1099. doi:10.1007/s12325-013-0076-6
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Kan basıncını düşüren ilaçlarla düşük doz kombinasyon tedavisinin değeri: 354 randomize çalışmanın analizi. *BMJ*. 2003;326(7404):1427. doi:10.1136/bmj.326.7404.1427
- Malacco E, Omboni S, Volpe M, Auteri A, Zanchetti A; ESPORT Çalışma Grubu. Olmesartan medoksomil ve ramiprilin hafif ve orta dereceli esansiyel hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda antihipertansif etkinliği ve güvenilirliği: ESPORT çalışması. *J Hypertens*. 2010;28(11):2342-2350. doi:10.1097/HJH.0b013e32833e116b
- Chrysant SG, Weber MA, Wang AC, Hinman DJ. Olmesartan medoksomil ve hidroklorotiyazid kombinasyonu ile antihipertansif tedavinin değerlendirilmesi. *Am J Hypertens*. 2004;17(3):252-259. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.11.003
- Kereiakes DJ, Maa JF, Shojaae A, Dubiel R. Olmesartan medoksomil bazlı tedavi algoritmasının evre 1 veya 2 hipertansiyonlu hastalarda sistolik kan basıncı üzerindeki etkisi: randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10(4):239-246. doi:10.2165/11538630-000000000-00000
- Kereiakes DJ, Neutel J, Stoakes KA, et al. 65 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda olmesartan medoksomil temelli tedavi algoritmasının 24 saatlik kan basıncı düzeyleri üzerindeki etkileri. *J Clin Hypertens*. 2009;11(8):411-421. doi:10.1111/j.1751-7176.2009.00147.x
- Sellin L, Stegbauer J, Laeis P, Rump LC. Olmesartana hidroklorotiyazid eklenmesi hafif-orta hipertansiyonda 24 saatlik kan basıncını ve yanıt oranlarını doza bağlı olarak iyileştirir. *J Hypertens*. 2005;23(11):2083-2092. doi:10.1097/01.hjh.0000186022.74245.01

25. Punzi H, Neutel JM, Kereiakes DJ, et al. Hipertansiyonlu hastalarda amlodipin ve olmesartan medoksomilin etkinliği: kan basıncı düşüşlerini ve kontrolünü değerlendiren AZOR denemesi (AZTEC) çalışması. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2010;4(4):209-221.
26. Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. Yüksek kan basıncının kontrolünde olmesartan medoksomil ve amlodipin besilat kombinasyonu: COACH, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 8 haftalık faktöriyel etkinlik ve güvenlik çalışması. *Clin Ther.* 2008;30(4):587-604. doi:10.1016/j.clinthera.2008.04.002
27. Volpe M, Brommer P, Haag U, Miele C. Amlodipin monoterapisinden sonra orta ila şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda amlodipin ile kombine edilen olmesartan medoksomilin etkinliği ve tolerabilitesi: randomize, çift kör, paralel gruplu, çok merkezli bir çalışma. *Clin Drug Investig.* 2009;29(1):11-25. doi:10.2165/0044011-200929010-00002
28. Volpe M, Gallo G, Tocci G. Kan basıncı kontrolüne yeni yaklaşım: üçlü kombinasyon hapı. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(2):72-77. doi:10.1016/j.tcm.2019.03.002
29. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, ve diğerleri; LIFE Çalışma Grubu. Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension çalışmasında (LIFE) diyabetli hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite: atenolole karşı randomize bir çalışma. *Lancet.* 2002;359(9311):1004-1010. doi:10.1016/S0140-6736(02)08090-X
30. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, ve diğerleri; MOSES Çalışma Grubu. İnme sonrası morbidite ve mortalite, ikincil korunma için nitrendipin ile karşılaştırıldığında eprosartan: prospektif randomize kontrollü bir çalışmanın (MOSES) temel sonuçları. *Stroke.* 2005;36(6):1218-1226. doi:10.1161/01.STR.0000166048.35740.a9.
31. Volpe M, Savoia C. Hipertansiyon tedavisinde yeni tedavi seçenekleri: azilsartan medoksomil'in potansiyel rolünün değerlendirilmesi. *Integr Blood Press Control.* 2012;5:19-25. doi:10.2147/IBPC.S13784
32. Kajiya T, Ho C, Wang J, Vilardi R, Kurtz W. Azilsartanın moleküler ve hücrel etkileri: yeni nesil bir anjiyotensin II reseptör blokörü. *J Hypertens.* 2011;29:2476-2483. doi:10.1097/HJH.0b013e32834c46fd
33. Zhao M, Li Y, Wang J, et al. Azilsartan tedavisi obez spontan hipertansif Koletsy sıçanlarında insülin duyarlılığını artırır. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(12):1123-1129. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01471.x
34. Kusumoto K, Igata H, Ojima M, et al. Yeni, güçlü ve uzun etkili bir anjiyotensin II tip 1 reseptör blokörü olan azilsartan medoksomilin sıçan ve köpek modellerinde antihipertansif, insülin duyarlılaştırıcı ve renoprotektif etkileri. *Eur J Pharmacol.* 2011;669:84-93.
35. Haller H, Ito S, Izzo S, Wang J, et al. ROADMAP Trial Investigators. Tip 2 diyabette mikroalbuminürinin geciktirilmesi veya önlenmesi için olmesartan. *N Engl J Med.* 2011;364(10):907-917. doi:10.1056/NEJMoa1007994
36. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. Tip 2 diyabetli hastalarda irbesartanın diyabetik nefropati gelişimi üzerine etkisi. *N Engl J Med.* 2001;345(12):870-878. doi:10.1056/NEJMoa011489
37. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.; RENAAL Study Investigators. The losartan renal protection study-rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (NIDDM'de anjiyotensin II antagonisti losartan ile son noktaların azaltılması). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000;1(4):328-335. doi:10.3317/jraas.2000.062.
38. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.; Collaborative Study Group. Tip 2 diyabete bağlı nefropatisi olan hastalarda anjiyotensin reseptör antagonisti irbesartanın renoprotektif etkisi. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851-860. doi:10.1056/NEJMoa011303.
39. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, et al. Ürik asitteki azalmanın losartan tedavisi sırasında renal sonuçlar üzerindeki etkisi: anjiyotensin II antagonisti losartan çalışması ile insüline bağımlı olmayan diabetes mellitusta son noktaların azaltılmasının post hoc analizi. *Hipertansiyon.* 2011;58(1):2-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.171488
40. Koh KK, Chung WJ, Ahn JY, et al. Anjiyotensin II tip 1 reseptör blokörleri hipertansif hastalarda doku faktörü aktivitesini ve plazminojen aktivatör inhibitörü tip-1 antijenini azaltır: randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma. *Ateroskleroz.* 2004;177(1):155-160. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.07.008
41. Bryniarski P, Nazimek K, Marcinkiewicz J. En yaygın kullanılan antihipertansif ilaçların-anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin ii reseptör blokörlerinin immünomodülatör aktivitesi. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1772. doi:10.3390/ijms23031772
42. Verdecchia P, Sleight P, Mancia G, et al.; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Kardiyovasküler hastalığı olan ACE intoleransı olan bireylerde devam eden telmisartan tek başına ve ramipril global son nokta çalışması ve telmisartan randomize değerlendirme çalışmasında yüksek vasküler risk altındaki bireylerde telmisartan, ramipril ve bunların kombinasyonunun sol ventrikül hipertrofisi üzerindeki etkileri. *Circulation.* 2009;120(14):1380-1389. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865774.
43. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH. Anjiyotensin reseptör blokörleri ve miyokard enfarktüsü riski: meta-analizler ve çalışma randomize çalışmalardan 147 020 hastanın sıralı analizleri. *BMJ.* 2011;342:d2234. doi:10.1136/bmj.d2234
44. Pitt B, Segal R, Martinez FA ve diğerleri. 65 yaş üstü kalp yetmezliği hastalarında losartana karşı kaptoprilin randomize çalışması (yaşlı çalışmasında losartanın değerlendirilmesi, ELITE). *Lancet.* 1997;349(9054):747-752. doi:10.1016/S0140-6736(97)01187-2
45. Pitt S, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda mortalite üzerine losartan ve kaptoprilin randomize çalışması: losartan kalp yetmezliği sağkalım çalışması - ELITE II. *Lancet.* 2000;355:1582-1587. doi:10.1016/S0140-6736(00)02213-3
46. Cohn JN, Tognoni G, Glazer RD, Spormann D, Hester A. Valsartan kalp yetmezliği çalışmasının gerekçesi ve tasarımı: bir anjiyotensin reseptör blokörü olan valsartanın kronik konjestif kalp yetmezliğinde morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerini değerlendirmek için çok uluslu büyük bir çalışma. *J Card Fail.* 1999;5(2):155-160. doi:10.1016/S1071-9164(99)90038-6
47. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al.; Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) araştırmacıları ve komiteleri. Kronik kalp yetersizliği ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda Candesartan ile mortalite ve morbidite azalması: CHARM düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu çalışmalarının sonuçları. *Circulation.* 2004;110(17):2618-2626. doi:10.1161/01.CIR.0000146819.43235.A9
48. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Yönlendirme, OPTIMAAL çalışma grubu komitesi. Akut miyokard enfarktüsü sonrası yüksek riskli hastalarda losartan ve kaptoprilin mortalite ve morbidite üzerindeki etkileri: OPTIMAAL randomize çalışması. Optimal trial in myocardial infarction with angiotensin ii antagonist losartan. *Lancet.* 2002;360(9335):752-760. doi:10.1016/s0140-6736(02)09895-1
49. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Kalp yetmezliği, sol ventrikül disfonksiyonu veya her ikisi ile komplike olmuş miyokard enfarktüsünde valsartan, kaptopril veya her ikisi. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1893-1906. doi:10.1056/NEJMoa032292.
50. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. Esansiyel hipertansiyonda tedavinin sol ventrikül kütlesi üzerindeki etkilerinin bir meta-analizi. *Am J Med.* 2003;115(1):41-46. doi:10.1016/S0002-9343(03)00158-X

51. Xu R, Sun S, Huo Y, ve ark. Primer hipertansiyonda ACE'lere karşı ARB'lerin proteinüri veya albüminüri üzerindeki etkileri: randomize çalışmalarının meta-analizi. *Medicine*. 2015;94(39):e1560. doi:10.1097/MD.0000000000001560
52. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, et al. Kalp yetmezliği olmayan hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin etkilerini bildiren bir meta-analiz. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:131–142. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.011
53. Li EC, Heran BS, Wright JM. Primer hipertansiyon için anjiyotensin reseptör blokerlerine karşı anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(8):CD009096.
54. Potier L, Roussel R, Elbez Y, et al.; REACH Registry Investigators\*. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri yüksek vasküler riskte. *Kalp*. 2017;103(17):1339–1346. doi:10.1136/heartjnl-2016-310705.
55. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Ogedegbe G, Weintraub H, Messerli FH. Kalp yetmezliği olmayan hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri mi yoksa anjiyotensin reseptör blokerleri mi? Randomize çalışmalardan 254.301 hastadan elde edilen bilgiler. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):51–60. doi:10.1016/j.mayocp.2015.10.019
56. Ricci F, Di Castelnuovo A, Savarese G, Perrone Filardi P, De Caterina R. Kalp yetmezliği olmayan kardiyovasküler hastalarda olayların önlenmesi için ACE-inhibitörlerine karşı anjiyotensin reseptör blokerleri - Bir ağ meta-analizi. *Int J Cardiol*. 2016;15(217):128–134. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.132
57. Chen R, Suchard MA, Krumholz HM, et al. ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin karşılaştırmalı birinci basamak etkinliği ve güvenliği: çok uluslu bir kohort çalışması. *Hipertansiyon*. 2021;78(3):591–603. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667
58. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Hipertansiyonda kan basıncını düşürücü tedavinin etkileri: farklı antihipertansif ilaç sınıflarına atfedilen advers olaylar nedeniyle tedavinin kesilmesi: randomize çalışmaların meta-analizleri. *J Hypertens*. 2016;34:1921–1932. doi:10.1097/HJH.0000000000001052
59. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, ve ark. Renin-anjiyotensin- aldosteron sistemini hedef alan ilaçların kullanımıyla ilişkili anjiyoödem için karşılaştırmalı risk. *Arch Intern Med*. 2012;172(20):1582–1589. doi:10.1001/2013.jamainternmed.34
60. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, ve ark. Antihipertansif ilaçlar ve kanser riski: randomize çalışmalardan 324.168 katılımcının ağ meta-analizleri ve deneme sıralı analizleri. *Lancet Oncol*. 2011;12(1):65–82. doi:10.1016/S1470-2045(10)70260-6
61. Anjiyotensin reseptör blokerleri: bakım maliyetleri üzerindeki etkisi. *Am J Manag Care*. 2005;11(13 Suppl):S400–S403.
62. Hofmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, vd. SARS-CoV-2 hücre girişi ACE2 ve TMPRSS2'ye bağlıdır ve klinik olarak kanıtlanmış bir proteaz inhibitörü tarafından engellenir. *Hücre*. 2020;181:271.e8–280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
63. Savoia C, Arrabito E, Parente R, et al. Mas reseptör aktivasyonu, deneysel hipertansiyonda kronik AT1R (anjiyotensin tip-1 reseptör) blokajı sırasında nitrik oksit biyoyararlanımının ve vasküler yeniden şekillenmenin iyileşmesine katkıda bulunur. *Hipertansiyon*. 2020;76:1753–1761. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15527
64. Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hipertansiyon ve COVID-19: güncel kanıtlar ve perspektifler. *Yüksek Kan Basıncı Kardiyovasküler Prev*. 2022;29(2):115–123. doi:10.1007/s40292-022-00506-9
65. Sattar Y, Mukuntharaj P, Zghouzi M, et al. COVID-19 popülasyonunda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörlerinin güvenliği ve etkinliği. *Yüksek Kan Basın Cardiovasc Prev*. 2021;28(4):405–416. doi:10.1007/s40292-021-00462-w
66. Mancusi C, Grassi G, Borghi C, ve diğerleri; SARS-RAS Araştırmacı Grubu. COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların klinik özellikleri ve sonuçları: İtalyan hipertansiyon derneğinin SARS-RAS çalışmasının sonuçları. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021;28(1):5–11. doi:10.1007/s40292-020-00429-3
67. Rubattu S, Gallo G, Volpe M. SARS-CoV-2 döneminde natriüretik peptitlere çağdaş bir bakış. *Front Physiol*. 2021;16(12):643721. doi:10.3389/fphys.2021.643721
68. Rubattu S, Gallo G, Volpe M. Sacubitril/valsartan: ACE2'nin "Duvar Ötesi" ARN'i'nin koronavirus hastalığı-19 olan kalp yetmezliği hastalarının tedavisi ve prognozu üzerindeki potansiyel etkisi. *Front Cardiovasc Med*. 2020;27(7):616564. doi:10.3389/fcvm.2020.616564
69. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, et al.; BRACE CORONA Investigators. COVID-19 ile başvuran hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve anjiyotensin II reseptör blokerlerinin kesilmesinin ve devam ettirilmesinin hayatta kalma ve hastaneden çıkma günleri üzerindeki etkisi: randomize klinik çalışma. *JAMA*. 2021;325(3):254–264. doi:10.1001/jama.2020.25864
70. Duarte M, Pelorosso F, Nicolosi LN, et al. Covid-19 hastalarının tedavisinde telmisartan: açık, çok merkezli randomize bir klinik çalışma. *EClinicalMedicine*. 2021;37:100962. doi:10.1016/j.eclim.2021.100962
71. Avrupa Kardiyoloji Derneği COVID-19 yönetimi için Görev Gücü. COVID-19 pandemisi sırasında kardiyovasküler hastalıkların tanı ve yönetimi için ESC kılavuzu: bölüm 2-bakım yolları, tedavi ve takip. *Eur Heart J*. 2021. doi:10.1093/eurheartj/ehab697
72. Arai T, Yasuda Y, Takaya T, et al. İnmeli yaşlı hipertansif hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin-II reseptör antagonistleri ve pnömoni. *Chest*. 2001;119:660–661. doi:10.1378/chest.119.2.660
73. Harada J, Sekizawa K. İntraserebral kanamalı yaşlı hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve pnömoni. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:175–176. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.00575.8.x
74. Liu CL, Shau WY, Wu CS, Lai MS. İnme hastalarında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin II reseptör blokerleri ve pnömoni riski. *J Hypertens*. 2012;30:2223–2229. doi:10.1097/HJH.0b013e328357a87a

## Damar Sağlığı ve Risk Yönetimi

Dovepress

### Çalışmanızı bu dergide yayınlayın

Vascular Health and Risk Management, vasküler sağlığın korunmasında rol oynayan süreçler; vasküler hastalıkların ve sekellerinin izlenmesi, önlenmesi ve tedavisi; ve özellikle diyabet olmak üzere metabolik bozuklukların katılımı ile ilgili klinik çalışmaların kısa ve hızlı bir şekilde raporlanmasına odaklanan uluslararası, hakemli bir terapötik ve risk yönetimi dergisidir. Bu dergi PubMed Central ve MedLine'da indekslenmektedir. Makale yönetim sistemi tamamen çevrimiçidir ve kullanımı kolay, çok hızlı ve adil bir hakem değerlendirme sistemi içerir. Yayınlanmış yazarlardan gerçek alıntıları okumak için <http://www.dovepress.com/testimonials.php> adresini ziyaret edin.

Makalenizi buradan gönderin: <https://www.dovepress.com/vascular-health-and-risk-management-journal>