

# Kardiyovasküler Hastalıkların Tedavisinde Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Prof. Dr. Hüsniye YÜKSEL

*I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

## Özet

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılma gerekçeleri etki mekanizmalarının zaman geçtikçe daha iyi anlaşılmasına bağlı olarak değişmiştir. Başlangıçta ACE inhibitörlerinin tedavi hedefi hipertansiyon ve kronik kalp yetersizliği (KKY) olmuştur. ACE inhibitörlerinin KKY tedavisinde ilk kullanılma nedeni kalbin ön ve ard yükünü azaltarak sol ventrikülün sistolik fonksiyonunu düzeltmektir. Ancak yapılan çalışmalarda hemodinamik ölçümler ile egzersiz toleransı, ejeksiyon fraksiyonu, kalp büyüklüğü ve klinik sınıfta değişme arasında zayıf bir korelasyon olması ACE inhibitörlerinin sistemik vasküler direnci düşürmekten öte başka mekanizmalarla klinik yarar sağladığını düşündürmüştür. Ayrıca hayvanlarda oluşturulan deneysel miyokard infarktüslerinde (Mİ) enfarktüsün erken döneminde ACE inhibitörü verildiğinde enfarktüs sahasının sınırlandığı ve ilerleyici sol ventrikül dilatasyonunun geciktiği gözlenmiştir. Bu gözlemler üzerine ACE inhibitörlerinin KKY tedavisinde kullanılma gerekçesi değişmiş ve 1980'li yıllarda sol ventrikülün yeniden şekillenmesini hafifletmek olmuştur.

Kalp yetersizliğinde ACE inhibitörlerinin uzun süreli kullanımda mortaliteye etkisini araştıran çalışmalarda ACE inhibitörü alan kişilerde beklenmedik bir şekilde infarktüs ve herhangi bir kardiyovasküler olay nedeniyle hastaneye yatırılma sıklığının ve koroner anjiyoplasti veya baypas tedavisine duyulan ihtiyacının azaldığı saptanmıştır. Bunun üzerine ACE inhibitörlerinin yararlı etkilerinin damar koruyucu etki ile açıklanabileceğine dair bir hipotez geliştirilmiş ve bu hipotez çok merkezli randomize çift-kör çalışmalarla başarılı bir şekilde test edilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklarda halen ACE inhibitörlerinin kullanılma nedeni vasküler koruyucu (antiaterojenik, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve antitrombotik) etki nedeniyle dir. (*Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 188-196*)

**Anahtar kelimeler:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II, kronik kalp yetersizliği

## Summary

### *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in the Treatment of Cardiovascular Disease*

The rationale for the use of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in the treatment of cardiovascular disease has changed with the course of time due to improved understanding of their mechanisms of action. Initially, hypertension and chronic heart failure (CHF) became major therapeutic targets for ACE inhibitors. The first rationale behind the use of ACE inhibitors in the treatment of heart failure was to improve left ventricular systolic function by reducing cardiac preload and afterload. But the poor correlations, found in studies, between the hemodynamic measurements and the changes in clinical class, exercise tolerance, heart size and ejection fraction suggested that ACE inhibitors can provide clinical benefit for some mechanisms other than to reduce systemic vascular resistance. Studies on experimental model myocardial infarction (MI) have shown that early administration of ACE inhibitors may limit infarct expansion and attenuate progressive left ventricular dilatation following acute MI. Subsequently experimental observations have also been obtained with recent MI and significantly depressed left ventricular ejection fraction. Accordingly, in the 1980s, the rationale use of ACE inhibitors for CHF changed to attenuation of left ventricular remodelling.

*Interestingly, unexpected data from trials on heart failure have shown that patients receiving ACE inhibitors have a reduced incidence of MI, hospitalisation for cardiovascular events and need for coronary angioplasty or bypass surgery. These data gave way to the hypothesis that the beneficial effects of ACE inhibitors can be explained with vasculoprotective effects. This hypothesis was tested successfully with the multicenter, double blind and randomised studies. The current rationale for using ACE inhibitors in patients with cardiovascular disease is the vasculoprotective (antiatherogenic, antiproliferative, antiinflammatory and antithrombotic) effect. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 188-196)*

**Key words:** ACE inhibitors, angiotensin II, congestive heart failure

Anjiyotensin II (AT-II) ve aldosteronun kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisindeki rolü çok iyi bilinmektedir. Kalp, vasküler sistem ve böbrekte meydana gelen fonksiyonel ve yapısal değişiklikler renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) endokrin fonksiyonundan ziyade doku aktivitesindeki artıştan kaynaklanmaktadır (1). Kardiyovasküler hastalığın başlangıcı ve ilerleyişi birbirini takip eden olaylar zinciri olarak kabul edilir. Buna göre hipertansiyon, dislipidemi veya diyabetes mellitus gibi risk faktörlerinin başlattığı ateroskleroz ve/veya sol ventrikül hipertrofisi koroner arter hastalığına (KAH) yol açar, KAH da kalp yetersizliği ve terminal kalp hastalığına kadar ilerleyebilir. Bu olaylar zincirinin her kademesinde AT-II önemli rol oynar (şekil 1) (2).

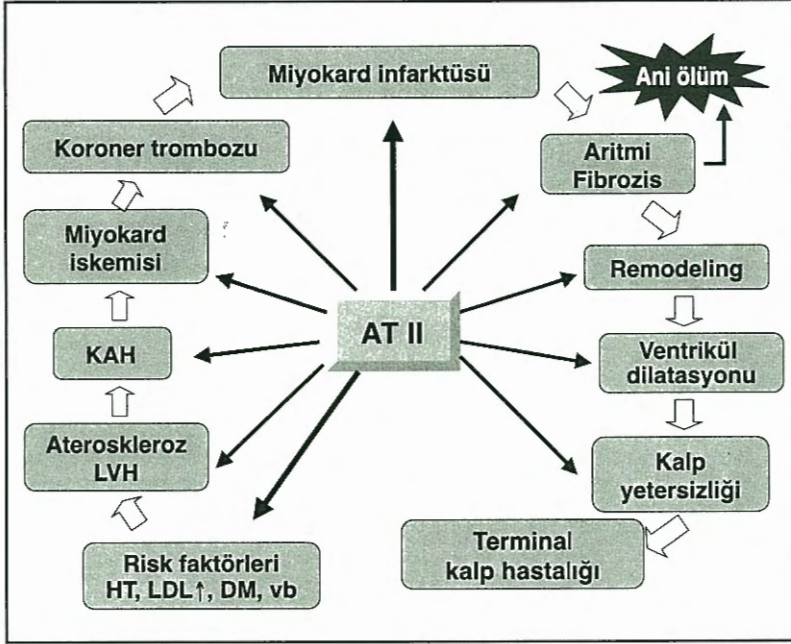
### **Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu-vazodilatatör etki**

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin Ondetti ve ark.(3) tarafından geliştirilmesinden sonra RAAS'ın aktivitesinin ilaçlarla uzun süreli kontrolü kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde bir çığır açmıştır. ACE inhibitörleri bir yandan ACE inhibisyonu ile AT-II yapımını bloke ederek, diğer yandan da kininaz II enziminin inhibisyonu ile bradikinin yıkımını azaltarak ve böylece endotelden nitrik oksit salınımını ve prostaglandin yapımını artırarak vazodilatatör etki gösterirler (4) (şekil 2). Bu vazodilatatör etki nedeniyle 1980'li yılların başlarında antihipertansif olarak kullanılmışlardır. Terminal nöronlardan noradrenalin salınımını azaltmaları, endotelde endotelin yapımını azaltmaları ve aldosteron sekresyonunun azalmasına

ve/veya renal kan akımının artmasına bağlı olarak sodyum retansiyonunun azalması diğer antihipertansif etkileridir (5).

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilk ACE inhibitörü kaptopril'dir. Önceleri nötropeni ve böbrek hasarı gibi ciddi yan etki nedeniyle ancak diğer antihipertansiflerle kontrol altına alınamayan hipertansiyon hastalarında kullanılmıştır (6). Ancak tedavi dozunun azaltılmasıyla yan etkilerin ortadan kalkmasından sonra ilk tercih edilen ilaçlardan biri olmuştur. Jenkins ve ark.(7) 1985'de yaklaşık 7000 hipertansif hastada kaptopril kullanımına ait verileri incelediklerinde ortalama 150 mg/gün dozda ve diüretikle birlikte kullanıldığında etkili bir antihipertansif olduğunu bildirmişlerdir. Enalapril molekülünün bulunmasıyla (8), sülfidril grubu içermediği için renal veya hematolojik toksitesi yoktur, bazı otörler tarafından ACE inhibitörleri ilk basamak ilacı olarak tavsiye edilmişlerdir (9). Esansiyel hipertansiyonda etkilerini araştıran sayısız çalışma mevcuttur. Hafif-orta hipertansiyonluların yarısından fazlasında etkin kan basıncı düşüşü sağlarlar. En büyük avantajları yıllar boyu tatminkar kan basıncı kontrolü yapmalarıdır.

Kronik kalp yetersizliği (KKY) tedavisinde ACE inhibitörlerinin kullanılma gerekçesi yine ilkönce vazodilatatör etkilerinden dolayıdır. Vazodilatatör tedavinin kalp yetersizliğinde hemodinamik yararı ilk kez hidralazin ve akabinde hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyonunun kullanılmasıyla gösterilmiştir (10). ACE inhibitörü kullanılmasındaki amaç iki ilaçla sağlanan yararı tek ilaçla sağlamak ve kazancı iki misline çıkarmaktır. İlk kullanılan ACE in-



Şekil 1. Kardiyovasküler hastalıklarda anjiyotensin II'nin rolü (2)

hibitörü kaptoprildir. Uzun süreli kullanımda alfa adrenerjik blokaj yapan ilaçların hemodinamik etkisinin zayıflamasına karşın kaptopril ile devamlı bir hemodinamik etki sağlanmıştır (11).

Hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyonunun mortalite üzerine yararlı etkisi "Vasodilators in Heart Failure Trial (V-HeFT-I)" (10)'da gösterildikten sonra ACE inhibitörlerinin uzun süreli kullanımının mortalite üzerine etkisi "Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)" (12) ile araştırılmıştır. New York Kalp Birliği (NYHA) sınıflamasına göre sınıf IV KKY'li hastaları içeren bu çalışmada enalapril ile uzun süreli kullanımda plaseboya kıyasla mortalitede %31 oranında bir azalma sağlanmıştır. Uzun süreli ACE inhibisyonunun yararı NYHA sınıf II-III hastalar ile asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda da araştırılmıştır. "The Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD)" (13) çalışmasının tedavi kolunda ortalama 41.4 ay takip edilen NYHA sınıf II-III ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ≤ %35 (ortalama %25) hastalarda enalapril ile plaseboya kıyasla mortalitede %16'lık bir azalma olmuştur. SOLVD

çalışmasının korunma koluna dahil edilen asemptomatik, LVEF ≤ %35 (ortalama %28) olan hastalarda ise mortalitede bir farklılık olmamıştır (14).

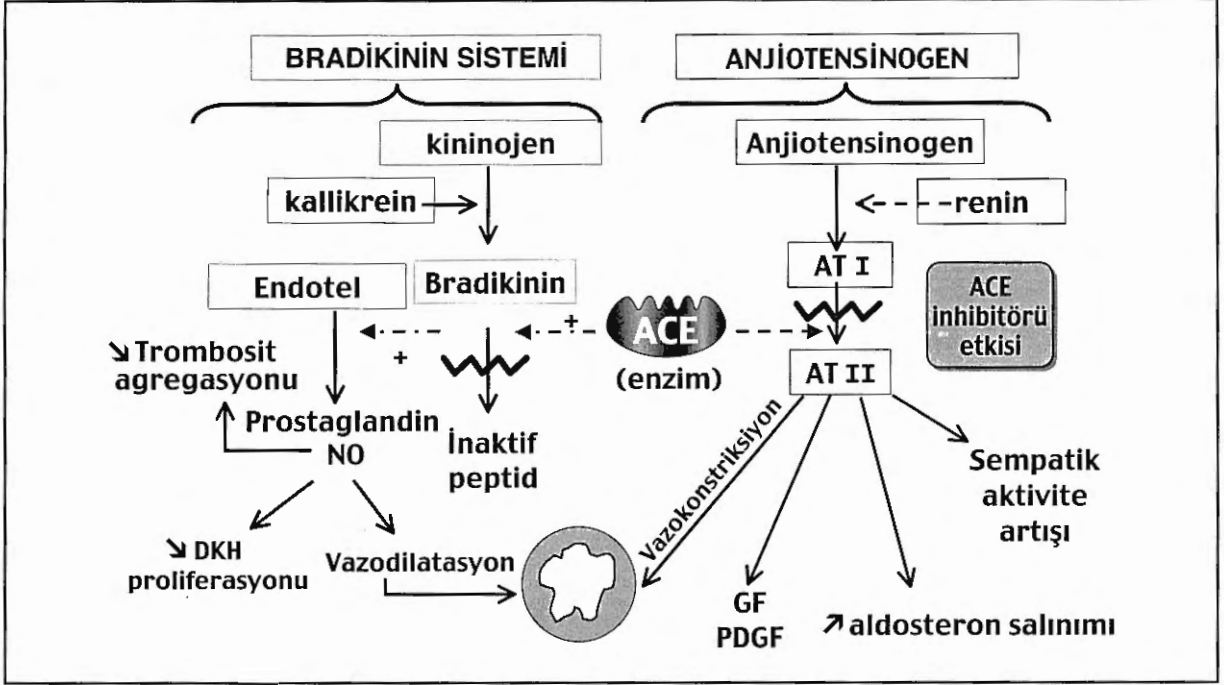
İkinci "Vasodilator Heart Failure" (V-HeFT-II) (15) çalışmasında ise enalapril ile hidralazin-isosorbid dinitrat kombinasyonunun mortalite etkisi karşılaştırılmıştır. NYHA sınıf II-III hastalarda hidralazin-isosorbid dinitrat kombinasyonu ile LVEF'de enalapril'e kıyasla daha fazla artış olmasına rağmen, mortalite üzerine etki enalapril lehinedir ve %28 oranında mortalite azalması sağlamıştır. Bu çalışmada enalaprilin, LVEF ve

mortalite üzerine farklı etki göstermesi vazodilatör etkiden başka mekanizmalarla mortaliteyi azalttığını düşündürmüştür.

### Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu-sol ventrikül "remodeling" etki

Koroner arterin akut tıkanmasından hemen sonra 72 saat içinde infarktüsün genişlemesi sol ventrikül dilatasyonu ve duvar geriliminde artışa neden olur. Sağlam miyokard buna hipertrofi ile cevap verir ve duvar gerilimindeki artış kompanse edilmeye çalışılır. Ancak bir süre sonra bu kompensasyon mekanizması yetersiz kalacağından sol ventrikül daha fazla dilate olacak ve kontraktıl fonksiyonu depresyona uğrayarak sol ventrikül disfonksiyonu gelişecektir. Aynı zamanda mekanik olarak fonksiyon bozukluğu gelişmiş fakat canlı miyokartta nörohumoral (adrenerjik sistem ve RAAS) aktivasyon başlar. Bu olayların tümü (ventrikülün yeniden şekillenmesi - "remodeling") sonuçta sol ventrikül yetersizliğini hazırlar (16).

Sol ventrikülün yeniden şekillenmesini önlemek veya geciktirmek amacıyla birçok çalışma



Şekil 2. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

ACE= anjiyotensin konvertiric enzim, DKH= düz kas hücresi, NO= nitrik oksit, AT= anjiyotensin

yapılmıştır. Bu çalışmaları başlatan Pfeffer ve ark.<sup>(17)</sup> deneysel olarak farelerde sol ön inen koroner arteri tıkararak farklı büyüklükte miyokard infarktüsü (Mİ) modelleri geliştirmişlerdir. Sol ventrikül fonksiyonu küçük Mİ'de normal, orta genişlikte Mİ'de istirahatte normal fakat eforda EF düşük bulunmuştur. Geniş Mİ'de ise istirahatte kardiyak debi düşmüş ve KKY bulguları gözlenmiştir. Bu deney hayvanlarına kaptopril verdiklerinde kaptoprilin ilerleyici sol ventrikül dilatasyonunu ve sistolik fonksiyonundaki bozulmayı önlediği veya hafiflettiğini saptamışlardır. Mortalite üzerine etki orta genişlikte Mİ geçiren farelerde görülmüştür. Küçük Mİ geçirenlerde doğal olarak ölüm zaten az iken geniş Mİ'lilerde kaptopril mortaliteyi etkilememiştir<sup>(18)</sup>. Pfeffer ve ark.<sup>(19)</sup> bu antiremodeling etkiyi insanlarda da test etmek için ilk kez Mİ geçiren ve EF<%45 olan hastalarda çift-kör plasebo kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Plasebo ve kaptoprile randomize edilen hastalarda 12.ay sonunda plasebo grubunda sol ventrikül diyastol sonu volümündeki artış kaptopril grubuna kıyasla anlamlı olarak fazla olmuştur.

Böylece ACE inhibisyonunun insanda da Mİ sonrası sol ventrikül yeniden şekillenmesini geciktirdiği ispatlanmıştır. Pfeffer ve ark.'larının bu çalışmalarından sonra ACE inhibitörleri Mİ tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

Antiremodeling etki "the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE)<sup>(20)</sup> çalışması ile de gösterilmiştir. Yeni Mİ geçirmiş, EF<%40 olan 2231 hasta kaptopril ve plaseboya randomize edilmiş ve çalışmanın sonunda kaptopril alan grupta plasebo alan gruba kıyasla mortalitede %19'luk bir rölatif risk azalması sağlanmıştır. Daha sonra birçok çalışmada Mİ sonrası ACE inhibisyonunu yararları gösterilmiştir. Kalp yetersizliğinde de uzun süreli kullanımda görülen yararın antiremodeling etkiden kaynaklandığı düşünülmüştür.

### Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri-vasküler koruyucu etki

KKY ve Mİ tedavisinde ACE inhibitörlerinin yararı araştırılırken iki gözlem dikkat çekici ol-

muş ve araştırmacıları ACE inhibitörlerinin periferik ve koroner dolaşım üzerindeki etkilerini araştırmaya sevk etmiştir. Bunlardan biri KKY olan hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonu tedavinin başlamasından hemen sonra düzelirken, fonksiyonel kapasitedeki düzelme ancak birkaç hafta sonra olmaktadır. Egzersiz kapasitesindeki düzelme iskelet kası perfüzyonundaki artışla mümkündür ve sol ventrikül performansındaki iyileşmeden bağımsızdır. İskelet kası perfüzyonundaki artış muhtemelen ACE inhibitörlerinin vasküler antiremodeling etkisinden kaynaklanmakta ve bunun ortaya çıkması için de belli bir sürenin geçmesi gerekmektedir (21). Diğer gözlem geniş kapsamlı plasebo kontrollü çok merkezli çalışmalarda ACE inhibitörü alan hastalarda tekrarlayan Mİ insidansının beklenenden çok düşük olmasıdır (21-22). Ayrıca ACE inhibitörlerinin mortalite üzerine etkisi tedavinin başlamasından hemen sonra ortaya çıkmakta ve çalışma süresince sabit kalmaktadır. Mİ rekürrensini önlenmesi de aynı zamanda başlasa bile takip süresince olay hızını gösteren çizgiler birbirinden uzaklaşmaktadır (22). Bu iki gözlem ACE inhibitörlerinin vasküler koruyucu etkilerinin anlaşılmasına neden olmuştur. ACE inhibisyonunun en önemli sonucu bradikinin yapımının artışıdır. Bradikinin AT-II'nin negatif etkilerini önler, NO yapımını sağlayan nitrik oksit sentaz enziminin ekspresyonu ve aktivitesini artırarak endotel fonksiyonunu düzeltir. Bradikinin aynı zamanda düz kas hücre proliferasyonunu, lökosit aktivasyonunu ve trombosit agregasyonunu önler, fibrinolizise yolaçar (şekil 2) (16). Araştırmacılar tarafından Mİ'yi önleyici etki de ACE inhibitörlerinin deneysel olarak çok iyi belgelenmiş vasküler koruyucu etkilerine (antiaterojenik, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve antitrombotik) bağlanmıştır (16,21,22). Bu durum aynı zamanda ACE inhibitörlerinin sol ventrikül disfonksiyonu olmadan hipertansiyon, diyabet, inme, geçici iskemik atak ve periferik arter hastalığı gibi vasküler hastalığı olanlarda vasküler korunma sağlama ve KAH'ı olanların sekonder korunmasında iskemik olay-

ları önlemede kullanılma gerekçesini yaratmıştır.

Sürekli ACE inhibisyonunun vasküler endotel fonksiyonunu düzelttiğini gösteren ilk çalışmalardan biri "Trial on Reversing Endothelial Dysfunction" (TREND)'dir (23). KAH olan 129 hasta Quinapril ve plaseboya randomize edilmiştir. Tedavi süresi 6 aydır. Tedavi sonrasında kantitatif anjiyografi ile koroner arter çapının asetilkoline cevabı ölçülmüştür. Asetilkoline cevap quinapril alanlarda plaseboya kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Serebrovasküler olayların önlenmesinde ACE inhibisyonunun yararını araştıran PROGRESS'de (The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) (24) geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan, hipertansif veya hipertansif olmayan 6105 hasta Perindopril (4mg/gün, n=3051) ve plaseboya (n=3054) randomize edilmiştir. Hipertansiyon kontrolü için gerektiğinde diüretik (indapamid 2.5 mg/gün) ilavesi (%58) hekimin takdirine bırakılmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası ölümcül veya ölümcül olmayan inmedir. Takip süresi 4 yıl olan çalışmanın sonunda perindopril ile 9/4 mmHg'lık kan basıncı düşüşü gözlenmiş, inme riskinde ise hipertansif olan ve olmayanlarda aynı oranda olmak üzere %28 rölatif risk azalması sağlanmıştır. Major kardiyovasküler olaylarda risk azalması ise %26 bulunmuştur. Perindopril-indapamid kombinasyonu ile kan basıncı düşüşü 12/5 mmHg olup inme riskinde azalma %43'dür. İnmede yapılmış ilk sekonder korunma çalışması olan PROGRESS kan basıncı düşürücü tedavinin sekonder inme korunmasında yalnız hipertansif kişiler için değil hipertansif olmayan kişiler için de gerekli olduğunu göstermiştir.

Koruyucu vasküler etkiyi gösteren önemli çalışmalardan bir diğeri de SECURE (25) (the Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients with Ramipril and Vitamine E) çalışmasıdır. Bu çalışmada bir ACE inhibitörü olan Ramipril ve vitamin E'nin ateroskleroz gelişimi

ve progresyonuna etkisi, karotis arterlerde ultra-sonla intima-mediya kalınlığı ( $IMK_{max}$ ) ölçülerek araştırılmıştır. Toplam 693 hasta ramipril-Evit ve plaseboya randomize edilmiştir. Belirli aralıklarla  $IMK_{max}$  ölçülmüştür, takip süresi 4,4 yıldır.  $IMK_{max}$  da progresyon hızı plasebo grubunda 0.0217 mm/yıl olmasına karşılık ramipril grubunda 0.0137mm/yıl bulunmuştur. Ramiprilin vasküler antiaterojenik etkisi ile progresyonda anlamlı derecede azalma sağlanmıştır.

KAH'ın sekonder korunmasında ACE inhibisyonunun yararını gösteren çalışmalar tedavideki yerini kanıtlayan çalışmalar kadar fazla değildir ve bunlardan "Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET)" (26) da yararı gösterilememiştir. Sol ventrikül disfonksiyonu olmayan KAH'lılarda Quinapril'in (20mg/gün) sekonder korunmada kardiyak iskemik olayları (kardiyovasküler ölüm, nonfatal Mİ, koroner arter baypas greft operasyonu ve anjiyoplasti veya angina pectoris için hastaneye yatış) önleyip önlemediğini test etmek üzere yapılan bu çalışmada Quinaprilin klinik seyiri etkilemediği, KAH progresyonunu önlemediği görülmüştür.

ACE inhibitörlerinin vasküler koruyucu etkisini test eden önemli bir çalışma "Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)" (27) çalışmasıdır. HOPE çalışmasına alınan hastalar hikayelerinde KAH (%80), geçirilmiş Mİ (%53), inme ve veya geçici iskemik atak (%11), periferik arter hastalığı (%43) veya diyabetes mellitus (%38) ve bunlara ilave olarak hipertansiyon (%47), hiperlipidemi (%66), düşük yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyi, sigara içme veya mikroalbuminüri gibi kardiyovasküler risk faktörlerinden enaz birinin bulunduğu yüksek riskli hastalardır. Bu çalışmada bir ACE inhibitörü olan ramipril (10mg/gün) kardiyovasküler ölüm, fatal ve nonfatal Mİ, inme, koroner revaskülarizasyonu ve kalp yetersizliği riskini ve diyabete bağlı komplikasyonların oluşmasını önemli oranda azaltmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası olan Mİ, inme ve kardiyovasküler ölümden rölaf risk azalması %22'dir.

Koroner arter hastalarında ACE inhibitörlerinin yararı hemen daima yüksek risk grubundaki hastalarda araştırılmıştır. Oysa KAH ilerleyici bir hastalıktır, düşük ve yüksek riskli hastaların hepsini kapsar. ACE inhibisyonu aterosklerotik süreci birçok yönde ve noktada etkilediğine göre, düşük riskli hastalarda da ACE inhibisyonu ile sekonder korunmada iskemik olaylarda belirgin azalma olması beklenir. Bu noktadan yola çıkılarak kalp yetersizliği semptom ve bulguları olmayan, düşük riskli stabil koroner arter hastalarında bir ACE inhibitörü olan perindopril'in etkinliğini araştıran EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) (28) çalışması planlanmıştır. Araştırmacılara göre perindopril'in seçilme nedeni kan basıncını düşürücü etkisinin yanısıra kardiyovasküler "remodeling" üzerine olan etkileri ile kanıtlanmış antiiskemik ve antiaterojenik etkileridir. Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bu çalışmaya ülkemizin de dahil olduğu 24 Avrupa ülkesinden 424 merkez katılmıştır. Çalışmaya 18 yaşından büyük KAH belgelenmiş, revaskülarizasyon düşünülmeyen ve kalp yetersizliği klinik bulguları olmayan kadın veya erkekler alınmıştır. KAH delili olarak geçirilmiş Mİ>3ay (%64), koroner anjiyografi ile (stenoz >%70) saptanmış KAH (%61), koroner revaskülarizasyon>6ay uygulanmış (%55) olması veya pozitif stres testi (%5) alınmıştır. Çalışma popülasyonunu bu kriterlere uyan 13655 hasta oluşturmuştur. Dört haftalık bir "run-in" periyodunu takiben 12218 hasta perindopril (8mg/gün) (n=6110) ve plaseboya (n=6108) randomize edilmiştir. Başlangıçta hastaların %90'dan fazlasının antiagregan, %57'sinin lipid düşürücü ilaç ve %61'inin beta bloker almakta olduğu bildirilmiştir. KAH açısından çok iyi tedavi edilmekte olan hastalardır. Ortalama takip süresi 4,2 yıldır ve bu sürenin sonunda Perindopril çalışmanın primer sonlanım noktaları olan kardiyovasküler ölüm, Mİ ve kardiyak arrestte %20 oranında rölaf risk azalması sağlamıştır. Perindoprilin yararı birinci seneden sonra ortaya çıkmış ve bu yararlı etki

tüm yaş gruplarında ve hipertansiyon, diyabet ve önceden geçirilmiş Mİ bulunsun veya bulunmasın her hastada görülmüştür. Önemli bir nokta da tedavinin yararının en fazla beta bloker kullanan hastalarda görülmüş olmasıdır. Bu hastalarda rölatif risk azalması %26.4'tür. Lipid düşürücü ilaç kullanan ve kullanmayanlarda ise bu değer sırasıyla %16.3 ve %22.3'tür. Ölümcül ve ölümcül olmayan Mİ riskinde azalma Perindopril ile %24'dür. İki grup arasında kan basıncında perindopril grubunda düşük olmak üzere ortalama 5/2 mmHg'lık fark olmuştur.

Sekonder sonlanım noktalarından ilki olan total mortalite, Mİ, unstable angina ve kardiyak arrest kombinasyonunda da istatistik olarak anlamlı risk azalması sağlanmıştır (%14.8'e karşılık %17.1 p=0.0009). Ayrıca yine bir sekonder sonlanım noktası olan kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışta da %39 oranında bir azalma gözlenmiştir.

EUROPA (28) çalışması sonuçları açısından önemli bir çalışmadır. Sekonder korunmanın çok iyi yapıldığı asemptomatik koroner arter hastalarında diğer ilaçlardan bağımsız olarak risk azalması sağlamıştır. Yaş, cinsiyet, önceden geçirilmiş Mİ, geçirilmiş koroner baypas operasyonu veya koroner anjiyoplasti, periferik arter hastalığı veya inme, hipertansiyon, diyabet, sigara, hiperkolesterolemi, lipid-düşürücü ilaç ve beta bloker kullanımı gibi faktörler gözönüne alınarak hastalar düşük, orta ve yüksek riskli gruplara ayrıldığında tüm gruplarda günde 8mg perindopril anlamlı risk azalması sağlamıştır. Sağladığı yarar beta bloker ve lipid-düşürücü tedaviden bağımsızdır. Araştırmacılara göre bu etki tamamiyle kan basıncında görülen minimal düşüşle izah edilemez, zira hipertansiyonu tedavi edilen ve hipertansiyonu olmayanlarda aynı tedavi etkisi gözlenmiştir. Üstelik kardiyovasküler olaylardaki azalma ortalama 5/2 mmHg'lık kan basıncı düşüşünün sağlayacağı risk azalmasından daha büyüktür. Perindoprilin kardiyovasküler yararı spesifik antiaterosklerotik etkiden kaynaklanmaktadır.

KAH tedavisinde şimdiye kadar yapılan çalışmalarda ACE inhibitörlerinin yararı Mİ, Mİ sonrası LVEF<%40 olan hastalar ile kalp yetersizliği olan hastalar ve KAH için yüksek risk grubunda bulunan hastalarda gösterilmişti. EUROPA (28) çalışması ile de düşük risk grubu da dahil olmak üzere tüm KAH'lılarda yararlı oldukları kanıtlanmış oldu.

Sonuç olarak tüm bu çalışmalar gözönüne alındığında major bir kontrendikasyon olmadıkça (anjyooödem, tolere edilemeyen öksürük, hipotansiyon ve renal fonksiyonlarda bozulma) tüm aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanların mutlaka ACE inhibitörleri ile tedavi edilmesi gerekmektedir. Ayrıca diyabeti ve buna ilave olarak kardiyovasküler risk faktörü bulunan kişiler de ACE inhibitörleri ile tedavi edilmelidir.

#### **Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve sınıf etkisi**

Tüm ACE inhibitörleri AT-I'in AT-II'ye çevrilmesini inhibe ettiğine göre acaba bir sınıf etkisi söz konusu mudur?, HOPE (27) çalışmasının yayınlanmasından sonra bu soru etrafında tartışmalar başlatılmıştır. ACE inhibitörleri arasında benzerlikler olmasına karşın bariz farklılıklar da mevcuttur. Örneğin kimyasal yapıları nedeniyle 3 subgruba ayrılırlar (sülfidril grubu içerenler-kaptopril, karboksil veya dikarboksil ihtiva edenler-enalapril, ramipril veya fosfor veya fosfinil grubu içerenler-fosinopril) ve içerdikleri fonksiyonel grubun ACE'e afinitesi ACE inhibitörünün gücünü etkiler. Diğer bir farklılık ilacın bizzat kendisinin veya aktif metabolitinin ACE inhibisyonu yapmasından doğabilir (29). Ayrıca ilacın lipofilik özelliği ve eliminasyon yolunun farklılığı da gücünü etkileyen faktörlerdir (30). Şimdiye değin yapılan çalışmalarda da farklı ACE inhibitörleri ile farklı sonuçlar alınmıştır. KAH'nın sekonder korunmasında doku ACE afinitesi en fazla olan ACE inhibitörü Quinapril (26) ile bir yarar sağlanamamasına karşın Mİ, inme ve kardiyovasküler ölümü içe-

ren sonlanım noktasında perindopril<sup>(28)</sup> ile %17.4 risk azalması sağlanmıştır. Klinik çalışmalarda ACE inhibitörünün yanısıra seçilen hasta popülasyonu ve çalışmanın tasarımı da farklılığa neden olacaktır. Şimdiye kadar ACE inhibitörlerinin etkisini birebir kıyaslayan çalışma yoktur. Otörlere<sup>(31)</sup> göre tüm bu nedenler gözönüne alındığında ACE inhibitörlerinin etkisinin birbirine eşit olduğu söylenemez. Bu nedenle klinik pratikte ACE inhibitörü kullanmak gerektiğinde etkinliği ve güvenilirliği bilimsel olarak kanıtlanmış ACE inhibitörleri reçete edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Dzau VJ, Re R: Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine: a paradigm shift? *Circulation* 1994; 89: 493-8
2. Unger T: The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002;89(suppl):3A-10A
3. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW: Design of specific angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977;196:441-4
4. Johnston CI, Risvanis J: Preclinical pharmacology of angiotensin II reseptor antagonists: update and outstanding issues. *Am J Hypertens* 1997;10:306S-10S
5. Opie LH: Angiotensin converting enzyme inhibitors. Scientific basis for clinical use. Second edition, Wiley-Liss, New York, 1992
6. Swales JD, Bing RF, Haegerty A, Pohl JE, Russell GI, Thurston H: Treating refractory hypertension. *Lancet* 1982;1:894-6
7. Jenkins AC, Dreslinsky GR, Tadros SS, Groel JT, Fand R, Herczeg SA: Captopril in hypertension: seven years later. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7(suppl 1):S96-101
8. Brunner HR, Waeber B, Nussberger J, Schaller MD, Gomez HJ: Long-term clinical experience with enalapril in essential hypertension. *J Hypertens Suppl* 1983;1:103-7
9. Zanchetti A : Angiotensin converting enzyme inhibition in clinical practice. A re-examination of stepped-care: a retrospective and a prospective. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7(Suppl 1): S126-31
10. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al: Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-52
11. Ader R, Chatterjee K, Ports T, Brundage B, Hiramatsu B, Parmley W: Immediate and sustained hemodynamic and clinical improvement in chronic heart failure by an oral angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 1980; 61: 931-7
12. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429-35
13. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 324: 293-302
14. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patient with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91
15. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al: A comparison of enalapril with hydralazine-isosordid dinitrate in the treatment of choronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10
16. Khalil ME, Basher AB, Brown EJ, Alhaddad IA: A remarkable medical story: Benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1757-64
17. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Braunwald E: Influence of choronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985; 57: 84-95
18. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, Finn P: Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985; 72: 406-12
19. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, et al: Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 80-6
20. Pfeffer MA, Braunwald E, Moya LA, et al: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. The SAVE investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77
21. Banerjee A, Talreja A, Sonnenblick EH, Lejemtel TH: Evolving rationale for angiotensin-converting enzyme inhibition in choronic heart failure. *M Snai J Med* 2003; 70: 225-31
22. Halkin A, Keren G: Potential indications for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atherosclerotic vascular disease. *Am J Med* 2002; 112: 126-34
23. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258-65
24. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41



25. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al: Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919-25
26. Pitt B, O'Neil B, Fedman R, et al: The Quinapril ischemic event trial (QUIET): Evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1058-63
27. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153
28. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA) *Lancet* 2003; 362: 782-8
29. White CM: Pharmacologic, pharmacokinetic and therapeutic differences among ACE inhibitors. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 588-99
30. Wiseman LR, McTavish D: Trandolapril: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs* 1994; 48:72-90
31. Furberg CD, Pitt B: Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1456-60