

4. Bölüm

ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ (ACEİ)

Hüseyin ÖREN¹

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), konjestif kalp yetmezliği (KKY) patofizyolojisinde renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) rolü saptandığından beri, KKY tedavisinde çok önemli bir role sahiptir. Ciddi KKY'de (NYHA fonksiyonel klas III ve IV) erken dönemde ventriküler fonksiyonlarda, egzersiz toleransında ve semptomlarda görülen çarpıcı düzelme, ACEİ'lerinin KKY'nin daha hafif formları olan NYHA klas I ve II'de de kullanılmasına yol açmıştır.^(1,2,3,4)

KKY'li hastalarda, ACEİ'leri bozulmuş hemodinamiyi düzelterek belirgin klinik yarar sağlamaktadır. Bu ajanlar sağ atriyal basınçta (% 46), pulmoner kapiller basınçta (% 42) ve pulmoner ve sistemik vasküler rezistansta (% 40) önemli düşüşler sağlarlar; kardiyak indekste % 35 ve atım indeksinde % 44 artış sağlamaktadır^(5,6). Ventriküler aritmilerin insidansında azalma,^(1,7) sistol sonu ve diyastol sonu çaplarında azalma ve semptomlarda,^(8,9) egzersiz süresinde ve hayat kalitesinde kalıcı düzeltilmeler⁽¹⁰⁾ diğer önemli yararlarıdır. Hemodinamik değişkenlerdeki düzeltilmeler, semptomlarda, egzersiz toleransında, NYHA fonksiyonel klasta ve muhtemelen sağkalımda önemli faydalar sağlamaktadır. Son zamanlarda kaptopril ve enalapril maleatın KKY olan hastalarda sağkalımı arttırdığı saptanmıştır.^(11,12)

ACEİ'leri etki mekanizmaları olarak birbirine benzer olmasına rağmen, farmakokinetiklerindeki farklılıklar çeşitli KKY hasta gruplarındaki kullanımını etkileyebilir. Örneğin, uzun etkili lizinopril ve enalapril ile sistemik perfüzyonun azaldığı, renal ve serebral fonksiyonların bozulduğu önemli gecikmiş ve uzamış semptomatik hipotansiyon görülebilir.^(1,11,13) Kaptopril kısa etkili bir ajan olup genellikle kısa süreli hipotansiyona neden olur ve organlarda nadiren fonksiyon bozukluğuna neden olur.

ETKİ MEKANİZMASI

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, akut ve kronik kalp yetmezliğinin patofizyolojisinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Kalp yetmezliği için yapılan ultrafiltrasyon ve diürez gibi tedaviler ve diğer farmakoterapilerden çok fazla etkilenmektedir.

Renin jukstaglomeruler cisimdeki özelleşmiş granüler hücreler tarafından sentezlenen bir enzimdir ve üç uyarıya sekonder olarak aferent arterioller tarafından dolaşıma verilir: 1) arteriolar damar duvarındaki baroreseptör hücreler tarafından algılanan arteriyel kan basıncındaki azalma 2) Henle kulpunun sonundaki renal tübüllerde bulunan makula densa hücrelerinde azalmış int-

¹ Uzman Doktor, Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, husoren@hotmail.com

na yol açmaktadır.⁽⁵¹⁾ ACEİ'leri renal perfüzyon basıncını azaltırlar, arteriolar kasılmayı bloke ederler ve böylece serum kreatinin düzeylerinde artışa ve azotemiye neden olurlar; bu da ortalama arter basıncındaki azalmayla birlikte olur.⁽²⁶⁾ Renal fonksiyonlar ACEİ tedavisine devam edilmesine rağmen genellikle bazal değerlere döner ve stabilleşir. Daha önceden renal hastalığı olmayan hastalarda tedavi sırasında proteinüri gelişirse bu kaptoprile bağlı gelişen membranöz glomerulonefrit nedeniyledir. Bu daha çok daha önceden renal hastalığı olanlarda veya kaptoprili 400 mg/gün gibi yüksek dozda kullananlarda görülmektedir. Vakaların çoğunda tedavinin kesilmesi veya ACEİ'nin dozunun azaltılması ile proteinüri kesilmekte ve renal fonksiyonlar düzelmektedir.⁽⁵²⁾

Birçok çalışmada renal fonksiyonlarda bozulma nedeniyle ilacın kesilme oranı % 1-% 3 gibidir. Uzun etkili ACEİ'leri anjiyotensin II oluşumunu daha güçlü inhibe ettikleri için daha yüksek oranda renal fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır.⁽²⁶⁾ Kaptopril ve enalapril karşılaştıran bir çalışmada enalapril renal fonksiyonlarda % 65 azalmaya, kaptopril ise % 33 azalmaya neden olmuştur.⁽⁵¹⁾

Renal fonksiyonlardaki bozulmanın yanında bazı hastalar ACEİ başlanması ile hipotansif atak geçirebilir. Hiponatremik veya hipovolemik olan veya yüksek doz diüretik tedavisi alan hastalar gibi kan basıncının devamı için renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olan hastalarda hipotansiyon gelişebilir; ACEİ başlamadan birkaç gün önce diüretik dozu azaltılarak hipotansiyon önlenir. Plasebo kontrollü çalışmalarda hipotansiyon gelişme oranı kaptopril için % 0-% 3 arasında iken,⁽²⁵⁾ uzun etkili ACEİ olan enalaprilde % 5,5,⁽¹¹⁾ lizinoprilde % 6⁽¹³⁾ bulunmuştur.

Nötropeni, ishal, döküntü, tat alma bozukluğu, proteinüri, kuru öksürük, anjiyoödem ACEİ tedavisi sırasında görülebilen diğer yan etkilerdir.⁽⁵³⁾

Son yıllarda düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği(DEFKY) olan hastalarda RAAS inhibitörleri ile tedaviye dramatik yanıtlar elde edil-

mesine rağmen, benzer nörohormonal aktivasyon ve sonuçlara sahip olmasına rağmen, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEFKY) olan hastalarda RAAS inhibitörlerinden fazla bir yarar görülmemiştir.⁽⁵⁴⁾ KEFKY'li hastalarda ne ACEİ, ne ARB, ne de aldosteron reseptör antagonistleri tüm nedenlere bağlı ölüm riskini ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış riskini azaltmamıştır. KEFKY'li hastalarda en etkili tedavi yöntemlerini seçmek büyük bir problemdir; KEFKY'li hastalarda daha iyi sonuçlar elde etmek için patofizyolojisi daha iyi anlaşılmalıdır.⁽⁵⁴⁾

Özetleyecek olursak, semptomatik hastalarda ölüm ve KKY nedenli hastane yatışlarını azaltmak için bir beta-blokere ek olarak bir ACEİ Klas I endikasyonla kanıt düzeyi A ile önerilir.⁽⁵⁵⁾

KAYNAKLAR

1. Cleland JGF, Dargie HJ, Ball SG, et al. Effect of enalapril in heart failure: a double blind study of effects on exercise performance, renal function, hormones and metabolic state. *Br Heart J*. 1985;54:305-312.
2. Magnani B, Magelli C. Captopril in mild heart failure: preliminary observations of a long-term, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Postgrad Med J*. 1986;62:153-158.
3. Mulligan IP, Fraser AG, Tirlapur V, et al. A randomised cross-over study of enalapril in congestive heart failure: haemodynamic and hormonal effects during rest and exercise. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;54:323-331.
4. Sharpe DN, Murphy J, Coxon R, et al. Enalapril in patients with chronic heart failure, a placebo-controlled randomized, double-blind study. *Circulation*. 1984;70:271-278.
5. Brogden EN, Todd PA, Sorkin EM. Captopril: an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs*. 1988;36:540-600.
6. Todd PA, Heel RC. Enalapril: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs*. 1986;31:198-248.
7. Cleland JGF, Dargie FJ, Hodaman GP, et al. Captopril in heart failure: a double blind controlled trial. *Br Heart J*. 1984;52:530-535.
8. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughn DE, et al. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1988;319:80-86.
9. Sharpe N, Murphy J, Smith H, et al. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet*. 1988;1:255-259.
10. Croog SH, Levine S, Testa MA, et al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J*

- Med. 1986;314:1657-1664.
11. 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;316:1429-1435.
 12. Newman TJ, Maskin CS, Dennick LG, et al. Effects of captopril on survival in patients with heart failure. *Am J Med.* 1988;84:140-144.
 13. Chalmers JP, West MJ, Cyran J, et al. Placebo-controlled study of lisinopril in congestive heart failure: a multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987;9:S89-S97.
 14. Bock HA, Hermle M, Brunner FP, et al. Pressure dependent modulation of renin release in isolated perfused glomeruli. *Kidney Int* 1992;41:275-280.
 15. Urata H, Healy B, Stewart RW, et al. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res.* 1990;66:883-890.
 16. Vallotton MB, Gerber-Wicht C, Dolci W, et al. Interaction of vasopressin and angiotensin II in stimulation of prostacyclin synthesis in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol.* 1989;257:E617-624.
 17. Baker KM, Aceto JF. Angiotensin II stimulation of protein synthesis and cell growth in chick heart cells. *Am J Physiol.* 1990;259:H610-618.
 18. Peng J, Gurantz D, Tran V et al. Tumor necrosis factor-alpha-induced AT1 receptor upregulation enhances angiotensin II mediated cardiac fibroblast responses that favors fibrosis. *Circ Res.* 2002;91:1119-1126.
 19. Yoshiha M, Ma J, Tornita T, et al. Mineralocorticoid receptor is overexpressed in cardiomyocytes of patients with congestive heart failure. *Congest Heart Fail.* 2005;11:12-16.
 20. Captopril Multicenter Research Group I. A cooperative multicenter study of captopril in congestive heart failure: hemodynamic effects and long-term response. *Am Heart J.* 1985;110:439-447.
 21. Ricci S, Zaniol P, Teglio V, et al. Sustained hemodynamic and clinical effects of captopril in long term treatment of severe chronic congestive heart failure. *Br J Pharmacol.* 1982;14:209S-215S.
 22. Cody RJ. Clinical and haemodynamic experience with enalapril in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1985;55:36A-40A.
 23. Dickstein K, Soyland E, Gundersen T, et al. Acute and chronic hemodynamic effects of enalapril(MK-421) in congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 1984;6:445-456.
 24. Levine TB, Olivari MT, Garberg V, et al. Hemodynamic and clinical response to enalapril, a long-acting converting enzyme inhibitor, in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1984;69:548-553.
 25. Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA.* 1988;259:539-544.
 26. Packer M, Lee WH, Yushak M, et al. Comparison of captopril and enalapril in patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1986;315:847-853.
 27. Sharpe DN, Murphy J, Coxon R, et al. Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Circulation.* 1984;70:271-278.
 28. Creager MA, Massie BM, Faxon DP, et al. Acute and long-term effects of enalapril on the cardiovascular response to exercise and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6:163-173.
 29. Franclosa JA, Wilen MM, Jordan RA. Effects of enalapril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor, in a controlled trial in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:101-107.
 30. Powers ER, Chiamida A, DeMaria AN, et al. A double-blind comparison of lisinopril with captopril in patients with symptomatic congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987;9:S82-S88.
 31. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of the bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation.* 1997;95:1115-1118.
 32. Uretsky BF, Shave JA, Liang CS, et al. Modulation of hemodynamic effects with a converting enzyme inhibitor: acute hemodynamic dose-response relationship of a new angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril, with observations on long-term clinical, functional and biochemical responses. *Am Heart J.* 1988;116:480-488.
 33. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res.* 1985;57:84-95.
 34. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302.
 35. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327:685-691.
 36. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye 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. *N Engl J Med.* 1992;327:669-677.
 37. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995;333:1670-1676.
 38. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342:821-828.
 39. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:303-310.
 40. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation.* 1999;100:2312-2318.
 41. Brown MJ. Renin: friend or foe? *Heart.* 2007;93:1026-1033.
 42. Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD, et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone sys-

- tem activation in acute heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3:97–107.
43. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 1990;82:1724–1729.
 44. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293–302.
 45. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet.* 2003;361:1843–1848.
 46. Khan NA, Ma I, Thompson CR, et al. Kidney function and mortality among patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:244–253.
 47. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update *Am J Kidney Dis.* 2012;60:850–886.
 48. Singh J, Kandala J, Camm AJ. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure. *Eur Heart J.* 2013;35:77–85.
 49. Damman K., Tang W, Felker G, *et al.* Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:853–871.
 50. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, et al. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation.* 1985;72:406–412.
 51. Packer M. Why do the kidneys release renin in patients with congestive heart failure? A nephrocentric view of the converting-enzyme inhibition. *Am J Cardiol.* 1987;60:179–184.
 52. Edwards CRW, Padfield PL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: past, present, and bright future. *Lancet.* 1985;1:30–134.
 53. Prakash C, Deedwania MD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in congestive heart failure. *Arch Intern Med.* 1990;150:1798–1805.
 54. Coats A, Shewan I. The management of heart failure with preserved ejection fraction(HFpEF). *Int Cardiovasc Forum J.* 2014;1:108–112.
 55. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC Authors/Task Force Members. *European Journal of Heart Failure.* 2016;18:891–975.