

KALP YETMEZLİĞİ: ANJİYOTENSİN II RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

Dr. Ahmet Uludağ

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği

Uzm. Dr. Bülent Çağlar

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği

■ Özet

Anjiyotensin II reseptör blokörleri özgün olarak ATI reseptörünü bloke ederler ve bu şekilde renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) etkin blokajını sağlarlar. Anjiyotensin RAS sistemi dışında da sentezlenebildiğinden anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB), anjiyotensin II'nin kontrolünü ACE inhibitörlerinden daha iyi kontrol edebilirler. Çalışmalardan çıkan sonuçlara göre yan etkiler geliştiğinde ACE inhibitörler yerine ARB tercih edilebilir. Öksürük, anjiyoödem çok nadirdir. Bu bölümde anjiyotensin II reseptör blokörlerinin (ARB) yapılan çalışmalarla kalp yetmezliği tedavisindeki yeri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Anjiyotensin II, Renin Anjiyotensin Sistem

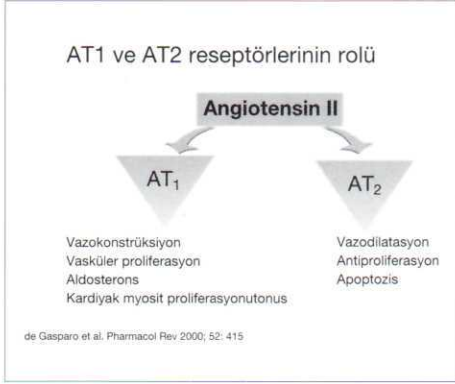
■ Summary

Angiotensin II receptor blockers exert their effects by blockage of ATI receptors, and thereby block the renin angiotensin system (RAS). Angi-

otensin receptors blockers (ARB) can control angiotensin II better than ACE inhibitors since angiotensin is not produced only in RAS system. Results from the studies show that ARB's should be substituted for ACE inhibitors when adverse effects develop. Angioneurotic edema and cough are less common. This chapter summarizes the clinical experience accumulated with ARB in the management of heart failure.

Key Words: Angiotensin II, Renin Angiotensin System (RAS)

Son 15 yıl içinde tamamlanan birçok klinik çalışma sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda mortalitede şüphesiz belirgin bir azalma olduğunu göstermektedir. Ancak aynı zamanda yapılan ve devam eden Framingham çalışması gibi geniş epidemiyolojik araştırmalar genel ölüm oranlarında anlamlı bir değişiklik bildirmemektedir. Klinik çalışmalar, kalp yetmezliğinin ilerlemesini önlemede, renin anjiyotensin sisteminin önemli olduğunu göstermiştir (1). ACE inhibitörü, anji-



Şekil-2

RAS üzerinden hareketle bir dizi plasebo kontrol-lü çalışmalar yapılmıştır. ACE inhibitörü kullan-makta olan kronik kalp yetmezliği vakalarının katıldığı bir çalışmada, günde iki defa 80 ve 160 mg valsartan tedaviye eklenmesiyle hastaların sistolik kan basıncının, pulmoner kapiller basın-cın ve pulmoner arterdeki diastolik basıncın do-za bağlı olarak azaldığı görülmüştür. Bütün bun-lar, kalp yetmezliğinde genellikle kullanılan ilaç-lara ve bu arada ACE inhibitörlerine ilave olarak valsartan verilmesinin daha fazla hemodinamik etki sağlayabileceğini göstermektedir. Plazma al-desteron düzeyleri anlamlı şekilde azalmış, plaz-ma norepinefrin düzeylerinin ise yine valsartan dozuna bağlı olarak azaldığı görülmüştür (9). Kalp yetmezlikli hastaların hospitalize edilmesin-de ya da mortalitenin azaltılmasında ARB'nin ACE inhibitörlerine üstünlüğü doğrulanamamış-tır. Bir metaanalizde, ARB'nin ACE inhibitörüne eklenmesi ile ACE inhibitörünün tek başına kul-lanımı karşılaştırıldığında hospitalizasyonun azal-tılmasında ek yararları olduğu fakat mortalite üzerine etkisiz olduğu gösterilmiştir (10).

Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan diğer ajanlara ilave olarak (ACE inhibitörü, betablokör, digoksin, diüretik) anjiyotensin reseptör bloker-lerin kullanılması ile ilgili yapılmış olan Val-HEFT çalışmasında valsartan 160 mg günde iki kez te-daviye eklenmesi ile mortalite ve morbiditede

%13,2 risk azalması tespit edilmiştir. Ancak β -blo-kör, ACE inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blo-körü valsartan alan hastalarda daha fazla yan et-kiler görülmüştür. En büyük yarar ACE inhibitör tedavisi almamış veya tek başına β -blokör tea-davisi almış hastalarda gözlenmiştir (11).

Kalp yetersizliği olan hastaları kapsayan çeşitli çalışmalar anjiyotensin reseptör antagonistlerinin ACE inhibitörlerine benzer etkileri olduğunu an-cak üstünlüğü olmadığını göstermektedir. Bun-lardan bir tanesi olan ELITE çalışmasında losartan ve kaptopril arasında kalp yetmezliğinin ilerle-mesi üzerine neredeyse eşit etkinlik bulunmuş; ancak losartan grubunda ani ölüm sıklığı için beklenmedik bir azalma görülmüştür. Genel mor-talite oranları; kaptopril grubunda %8,6, losartan grubunda %4,8 olarak bulunmuştur. Ani ölümler-de belirgin azalma ATII reseptör blokörlerinin, ACE inhibitörleri ile sağlanandan daha etkin AT1 blokajı yapmalarına bağlı olabilir (12).

Yakın zamanda yayımlanan LIFE çalışması evre B kalp yetersizliği olan hastalarda özgün olarak hi-pertansiyonlu ve elektrokardiyografide sol ventri-kül hipertrofisi olan semptomsuz hastalarda ya-pıldı. Anjiyotensin reseptör blokörü valsartan ile tedavi β -blokör atenolol ile tedaviye oranla kar-diyovasküler morbidite ve yaşam süresinde iyi-leşme ve yeni başlayan diyabet insidansında daha fazla azalma yaptı (13).

ACE inhibitörü ile tedaviye başlanmış New York Kalp Birliği'nin fonksiyonel sınıflandırmasında sı-nıf II-IV kalp yetmezliği olan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40 ya da daha az olan, 2548 hasta üzerinde yapılan CHARM çalışmasın-da hastalar candesartan (n=1276, hedef doz gün-de birkez 32mg) ya da plasebo (n=1272) olarak rastgele iki gruba ayrılmıştır. Başlangıçta hastala-rın %55'i aynı zamanda β -blokör, %17'si ise spi-rinolaktan ile tedavi edilmekteydi. Bu çalışmanın birincil sonucu kardiyovasküler ölüm ya da kalp yetmezliği için hospitalize etme konularından oluşuyordu. Candesartan birincil sonucun her bir komponentini önemli derecede azalttığı gibi kalp

yetmezliği için hospitalize etmedeki toplam sayıyı da azaltmıştır. Candesartanın yararları başlangıçta β -blokör alan hastaları da içeren önceden tanımlanmış tüm alt gruplarda benzerdi. Kalp yetmezliği ve azalmış sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda ACE inhibitörü ya da diğer tedavilere candesartan eklenmesi kardiyovasküler olaylarda klinik olarak daha fazla azalma sağlar (14).

Kalp yetersizliği tedavisinde ACE inhibitörlerini tolere eden hastalarda anjiyotensin II tip 1 reseptör blokörü ilaçların ilave olarak kullanılmalarına gerek yoktur. Bu ilaçlar, anjiyoödem veya öksürük nedeniyle ACE inhibitörü kullanamayan hastalarda kullanılmalıdır. Hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarındaki kötüleşme ve hiperpotasemi açısından ACE inhibitörleri ile anjiyotensin II tip 1 reseptör blokörleri arasında bir fark yoktur (15).

Referanslar:

1. Konstam MA. Progress in heart failure management? Lessons from the real world. *Circulation* 2000; 102: 1076-1078.
2. Sanada S, Kitakaze M. Renin-angiotensin system as a potential target for the treatment with heart failure: *Nippon Rinsho*. 2003. May; 61 (5): 821-6.
3. Cohn JN. Vasodilator therapy for heart failure: the influence of impedance on left ventricular performance. *1973*; 35348: 5-8.
4. Jilma B, Krejcy K, Dirnberger E, et al. Effects of angiotensin II infusion at pressor and subpressor doses on endothelin-1 plasma levels in healthy men. *Life Sci* 1997; 60: 1859-1866.
5. Struthers AD. Angiotensin II receptor antagonists for heart failure. *Heart* 1998; 80: 5-6.
6. DiBianco R. Update on therapy for heart failure. *Am J Med*. 2003 Oct 15; 115 (6): 480-8.
7. Peterson RC, Dunlap ME. Angiotensin II receptor blockers in the treatment of heart failure. *Congest Heart Fail*. 2002 sep-oct; 8 (5): 246-50; 256.
8. Ali Oto (Ed): *Türk kardiyoloji seminerleri 2003 Cilt 3*, sayı 1 p: 44-54.
9. Aykan Canberk (Ed): *Kardiyovasküler Klinik Farmakoloji*. Form Matbaası, İstanbul, 2002.
10. Boucher M, Ma J. Heart Failure: is there a role for angiotensin II receptor blockers? *Issues Emerg Health Technol*. 2002 Sep; (38): 1-4.
11. Jay N. Cohn, Gianni Tognoni. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
12. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over with heart failure (Evaluation of losartan in the elderly study, ELITE). *Lancet* 349: 747, 1997.
13. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
14. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA; Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003 Sep 6; 362 (9386): 767-71.
15. Ömer Kozan. Kalp Yetersizliğinin Farmakolojik Tedavisi: Angiotensin II Tip 1 Reseptör blokerleri. Ed: K. Büyükoztürk, N. Koylan. *Üniform Matbaacılık, 1. Basım, İstanbul* 2003; 76-77.