

ACE İnhibitörleri ve Yeni Çalışmalar: Mİ ve Kalp Yetersizliğinde Ne Değişti ?

Prof. Dr. Barış İlerigelen

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Kardiyovasküler Korunmada ACE İnhibitörleri

Kullanım Alanları

Hiper-
tansiyon

Kalp
Yetersizliği

Koroner
Arter
Hastalığı

Diyabet

Renal
korunma

Kardiyovasküler Korunmada ACE İnhibitörleri

Kullanım Alanları

Hiper-
tansiyon

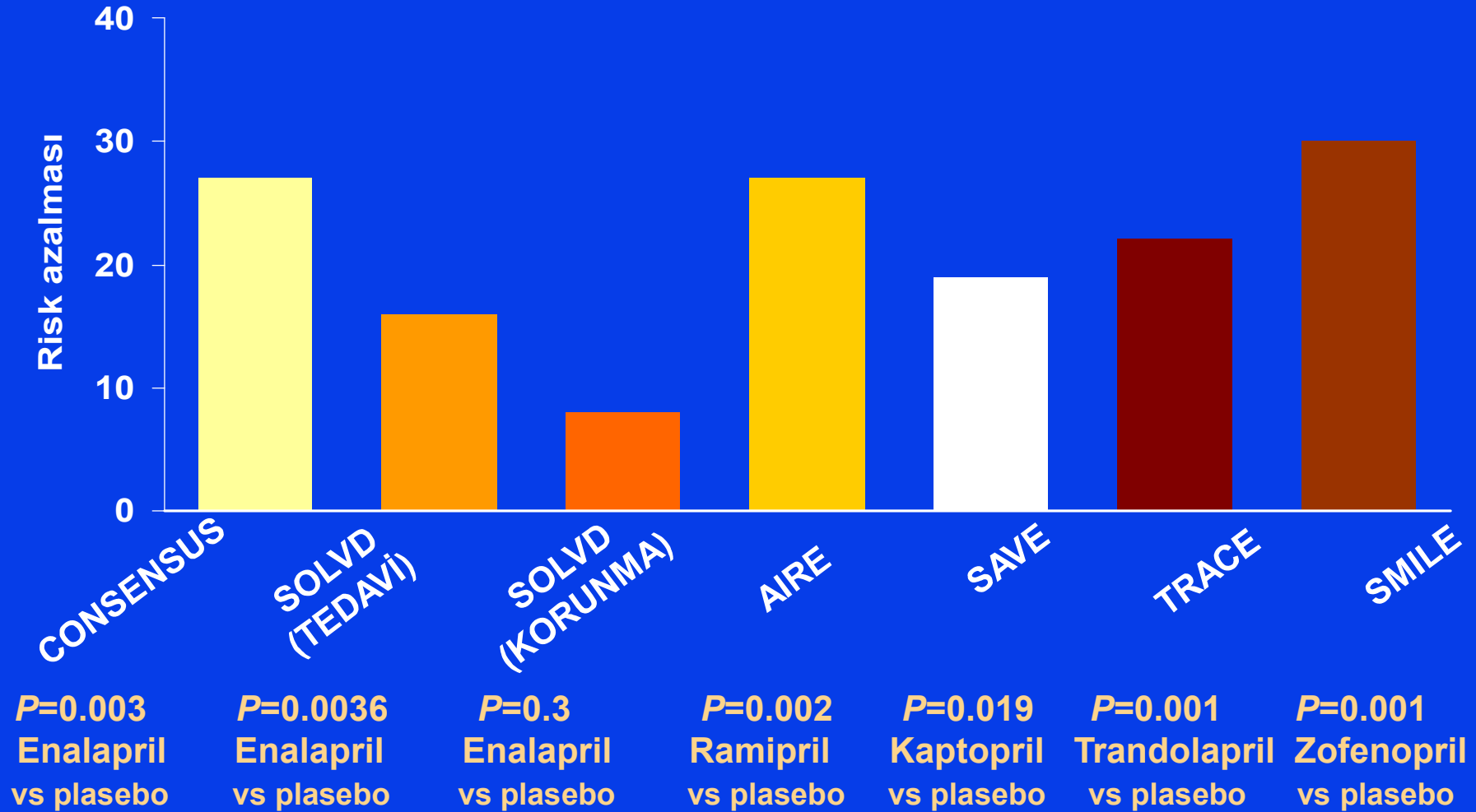
Kalp
Yetersizliği

Miyokard
İnfarktüsü

Diyabet

Renal
korunma

ACE İnhibitörleri: Mİ ve Kalp Yetersizliğinde Mortalite Çalışmaları



ACE İnhibitörleri: Mİ & Kalp Yetersizliği Kanıtlar

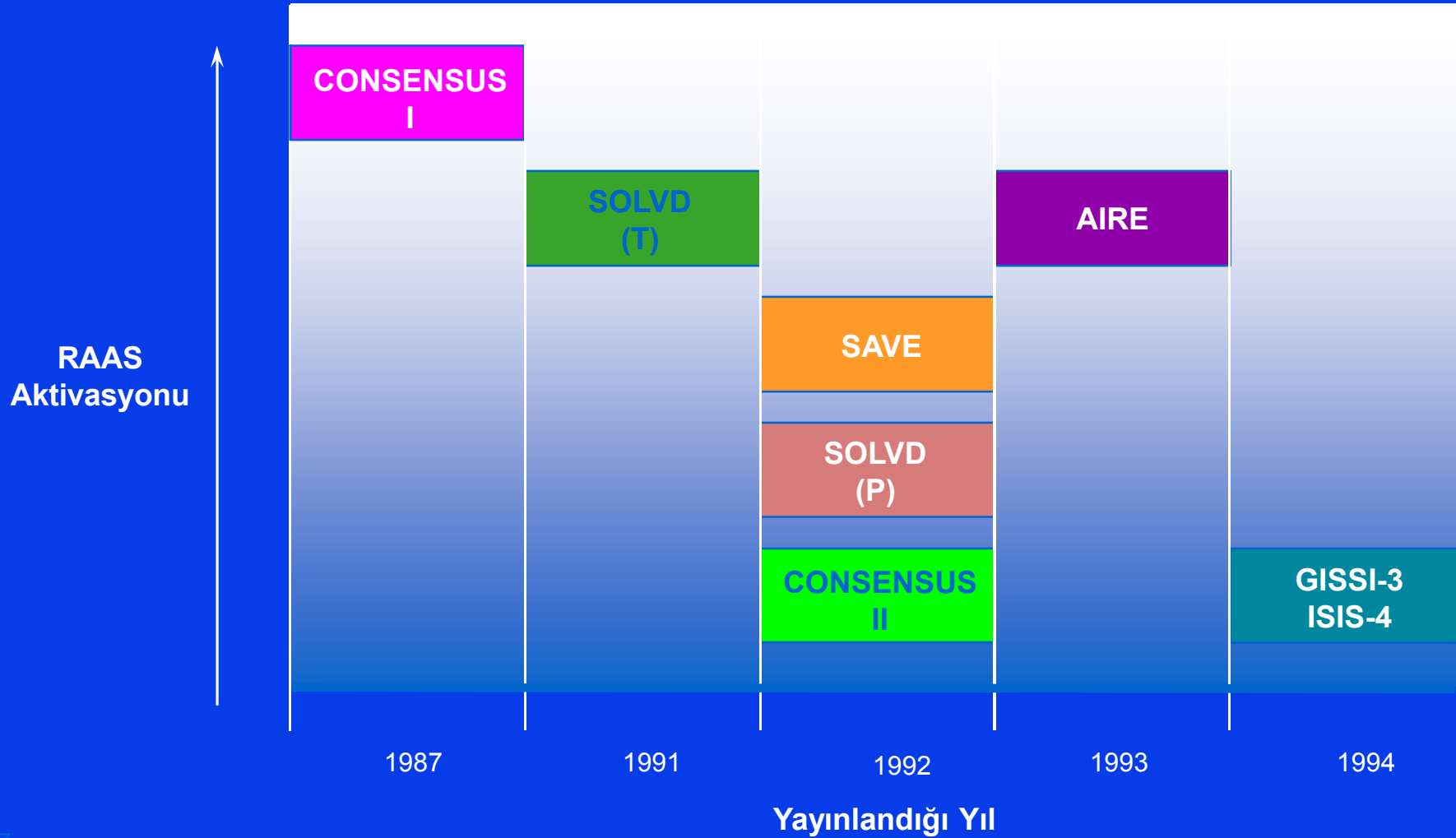
- Mİ erken dönemi
- Mİ geç dönemi
- Semptomsuz SV sistolik disfonksiyonu
- Kalp yetersizliği
NYHA II-IV

ACE İnhibitörleri: Mİ & Kalp Yetersizliği Etki Mekanizmaları

- Nörohormonal inhibisyon
- Bradikinin'in rolü
- Doku ACE inhibisyonu
- Anti-aterosklerotik etki

Kalp Yetersizliği & Miyokard İnfarktüsü

RAAS Aktivasyonu



ACE İnhibitörlerinin Yararlı Etkilerinde Bradikinin'in Yeri

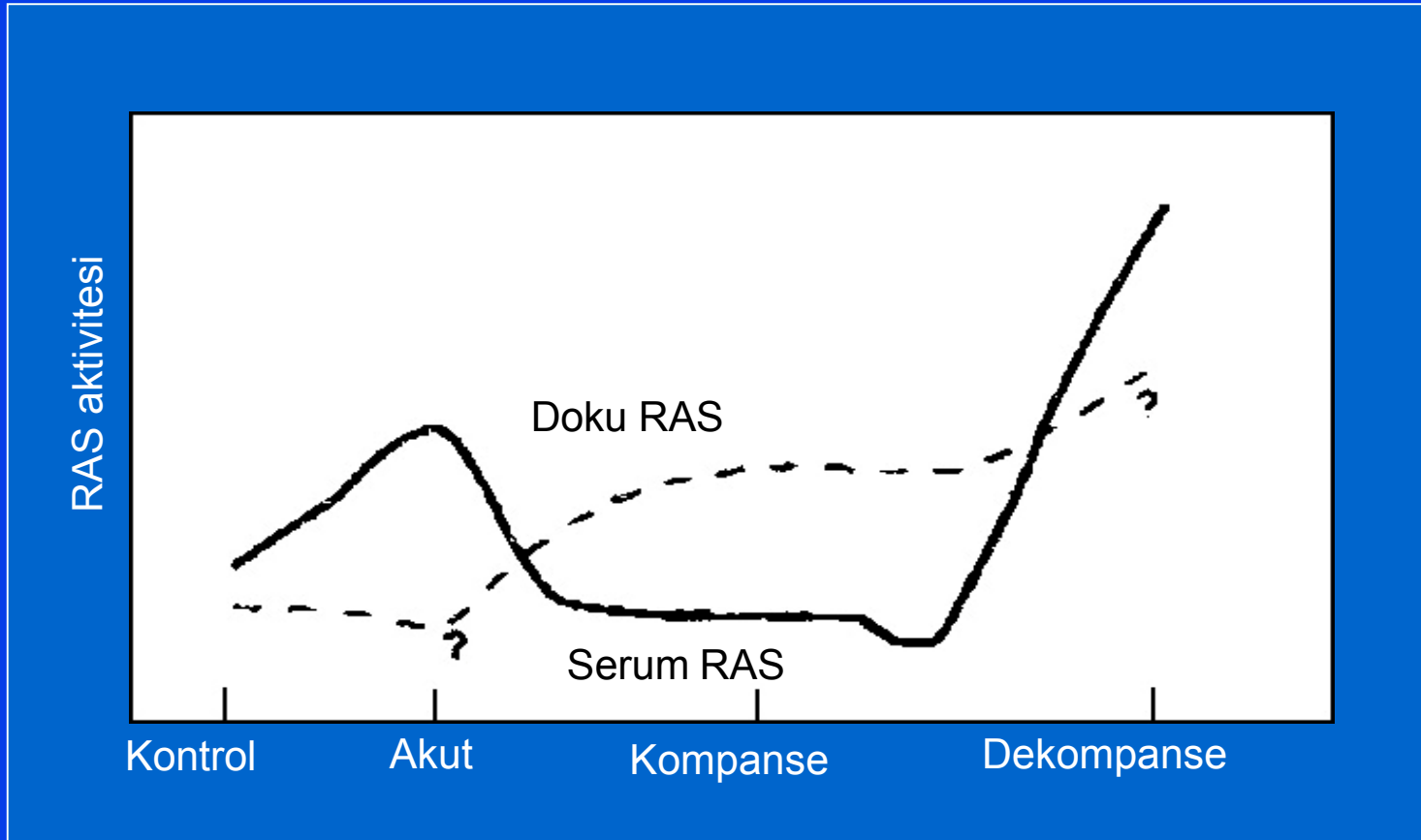
■ Vasküler etkileri

- Kompliyansı arttırma
- Rezistansı azaltma
- Remodelingi azaltma

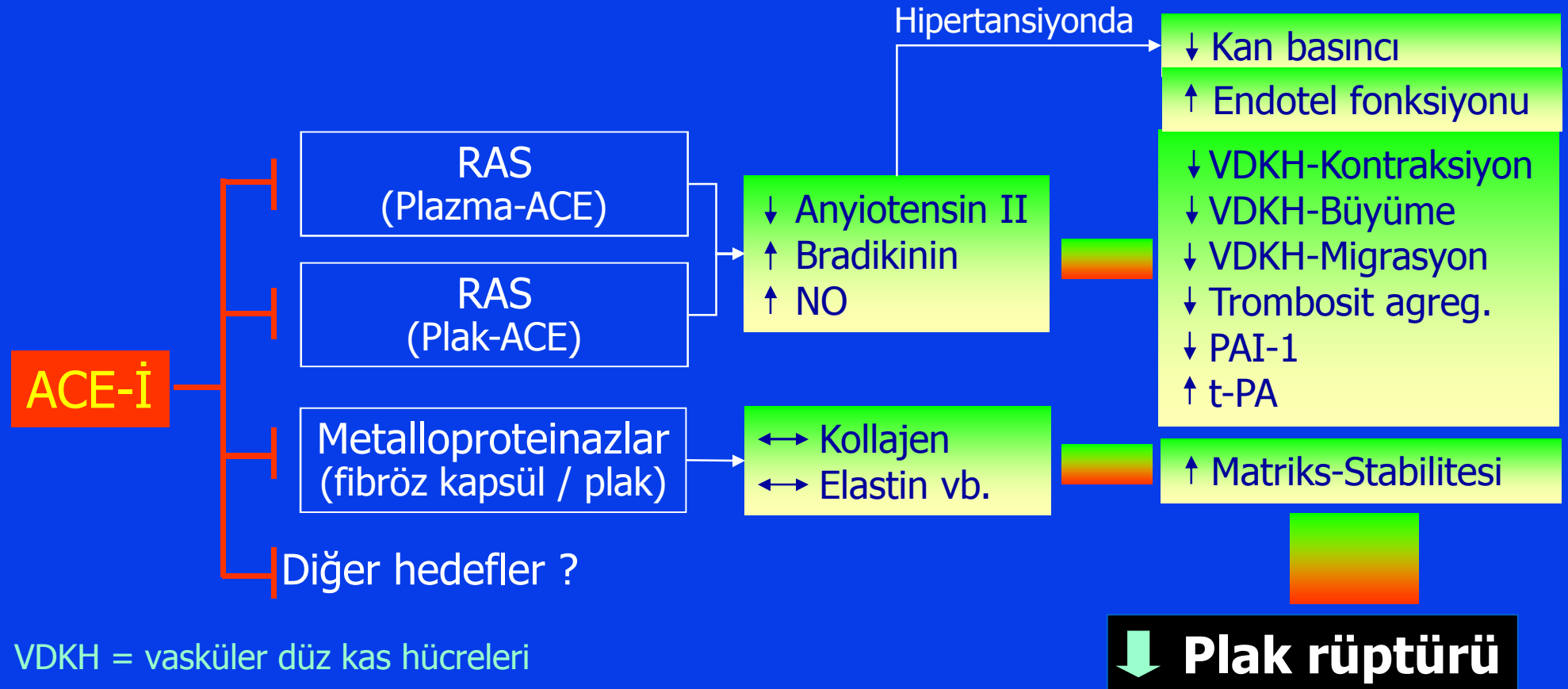
■ Kardiyak etkileri

- Kontraktiliteyi arttırma
- Diyastolik fonksiyonu iyileştirme
- Aritmileri azaltma
- Hipertrofiyi geriletme

Kalp Yetersizliğinde Renin-Anjiyotensin Sistemi Aktivasyonu

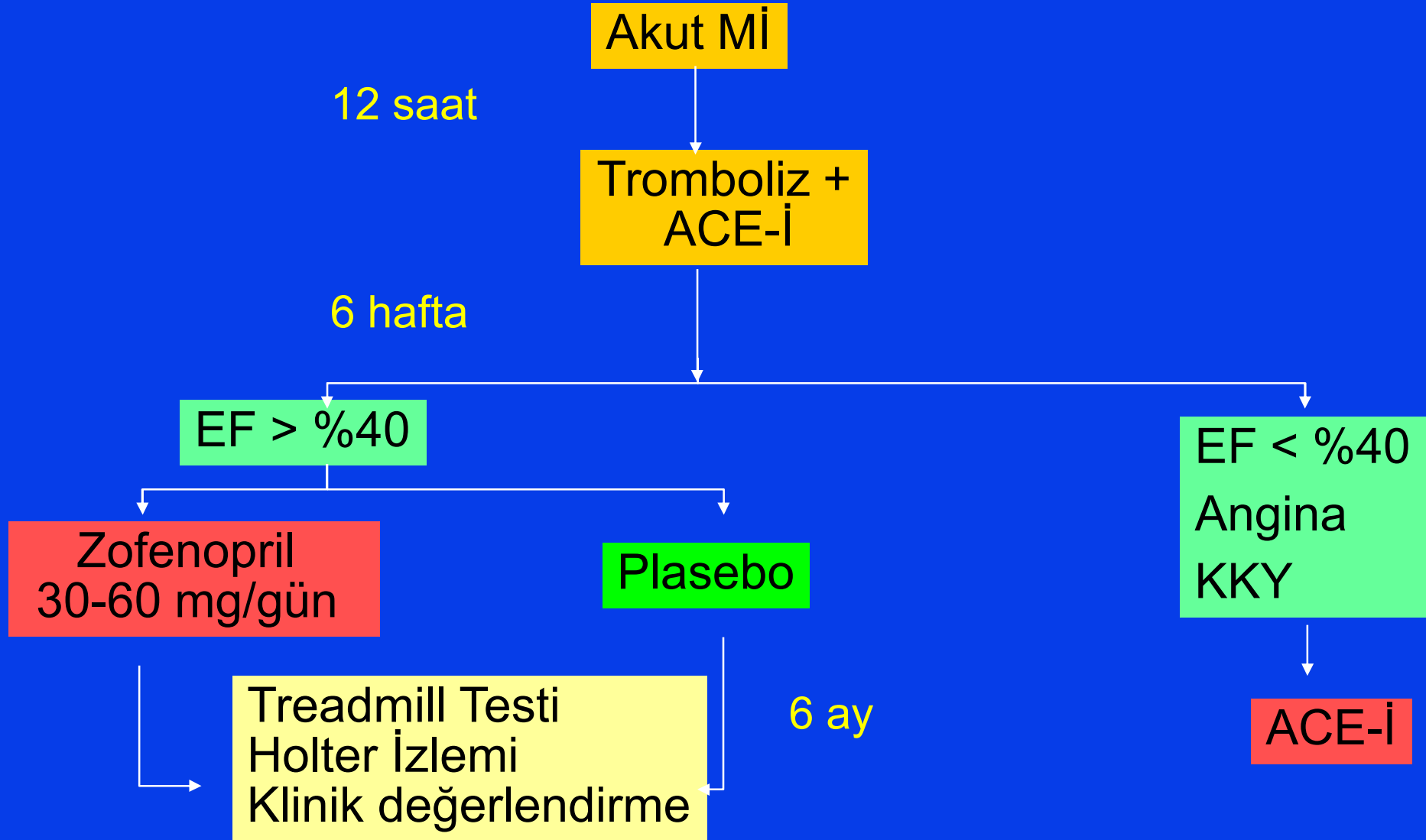


ACE İnhibitörlerinin Anti-Aterosklerotik Etki Mekanizmaları



VDKH = vasküler düz kas hücreleri

SMILE-İskemi



374 hasta tamamladı

SMILE-İskemi

Başlangıçta Hastaların Özellikleri

Değişkenler	Plasebo (n.177)	Zofenopril (n.172)
Yaş (yıl)	58.0±10	58.2±10
Cinsiyet (% E/K)	85.5/15.5	81.4/18.6
Sigara kullanımı (%)	26	23
BKİ	27.5±3.7	27.7±3.6
SKB (mmHg)	129.3±14	127.4±14
DKB (mmHg)	79.3±8	78.4±8
Kalp hızı (dakikada)	72.2±10	70.3±9
EF %	53.3±8	54.6±10

Borghì C et al, Circulation 2003 (abst)

SMILE-İskemi

Başlangıçta Hastaların Özellikleri

Variable	Plasebo (n.177)	Zofenopril (n.172)
Hipertansiyon öyküsü (%)	44.6	45.4
Diyabet öyküsü (%)	17.3	17.5
Dislipidemi (%)	45.6	43.5
AMİ Yerleşimi (% Ant/İnf/Diğer)	27.7/33.7/38.6	29.0/40.3/30.7
AMİ tipi (Q'lu/Q'suz)	78.5/21.5	81.3/18.7
NYHA (I/II-III)	93.4/6.6	88.6/11.4

Borghi C et al, Circulation 2003 (abst)

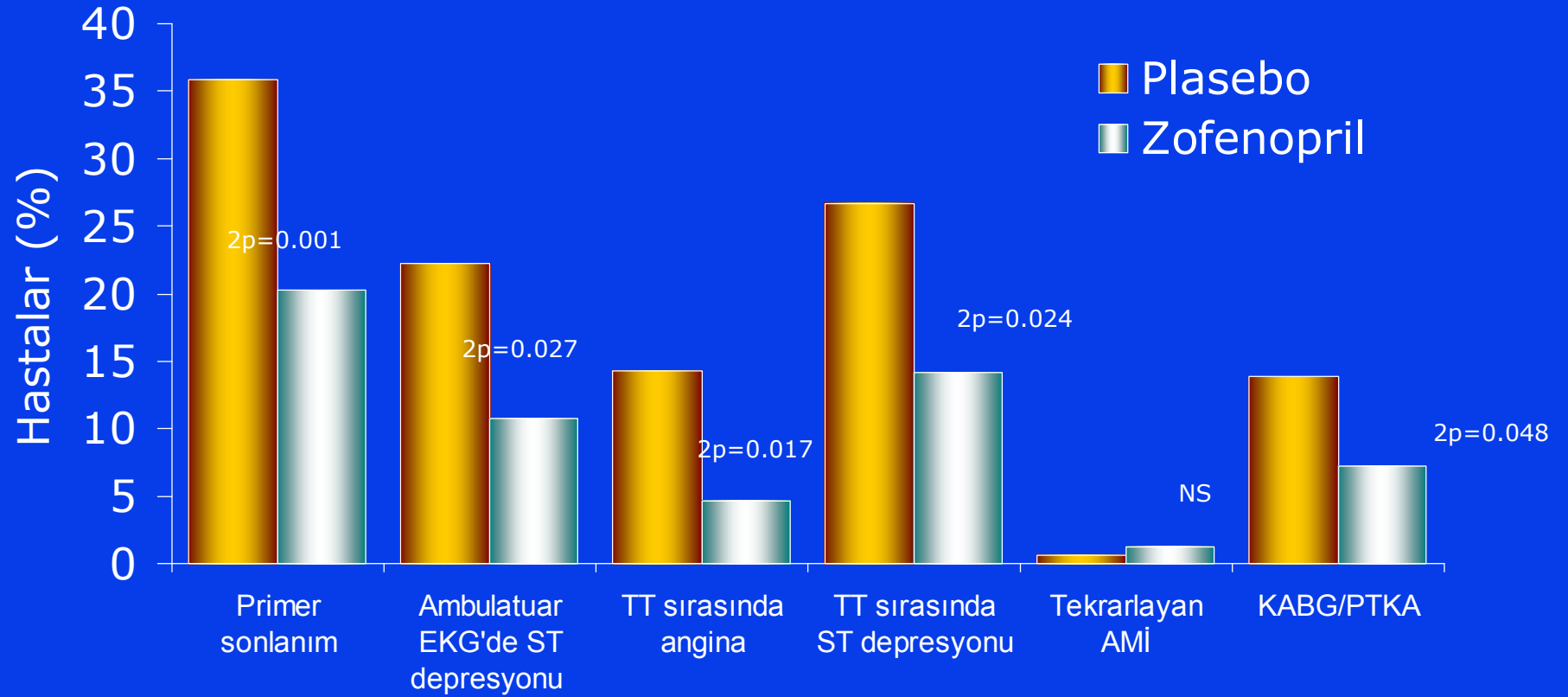
SMILE-İskemi

Klinik Olaylar

Olay (sayı,%)	Plasebo (n.172)	Zofenopril (n.177)
Ölüm	2 (0.01)	0 (0.0)
Hipertansiyon	7 (4.0)	5 (2,8)
KKY gelişimi	6 (3,5)	0 (0.0)
Ciddi hipotansiyon	2 (0.01)	2 (0.01)
Kötüleşen KKY (≥ 1 NYHA)	5 (2.9)	1 (0.05)
Tümü	22 (12.7)	8 (4.5)

SMILE-İskemi

Sonuçlar



ACE İnhibitörlerinin Anti-iskemik Rolünü Destekleyen Veriler

Farmakolojik

- Anjiyo-2, BK
- NO
- Antioksidan aktivite (-SH)
- Sempatolitik
- PAI-1, Anti-trombosit

Hemodinamik

- Kan basıncı
- Koroner kan akımı

Klinik

- SOLVD, SAVE
- HOPE
- SMILE

SMILE Projesi

SMILE Pilot Çalışması

American Journal of Cardiology 1991

SMILE Çalışması

New England Journal of Medicine 1995
Am J Cardiol, 1996
Am J Hypertens, 1999

SMILE-2 Çalışması

Am Heart J, 2002

SMILE-3 İskemi Çalışması

Am Heart J, 2007

SMILE-4 Çalışması

Devam ediyor

204 Tromboliz uygulanmış hasta
Zofenopril vs standart tedavi
Güvenlik değerlendirmesi

1556 Tromboliz uygulanmamış hasta
Zofenopril vs Plasebo
6-haftalık mortalite ve ağır KKY
1-yıllık mortalite oranları

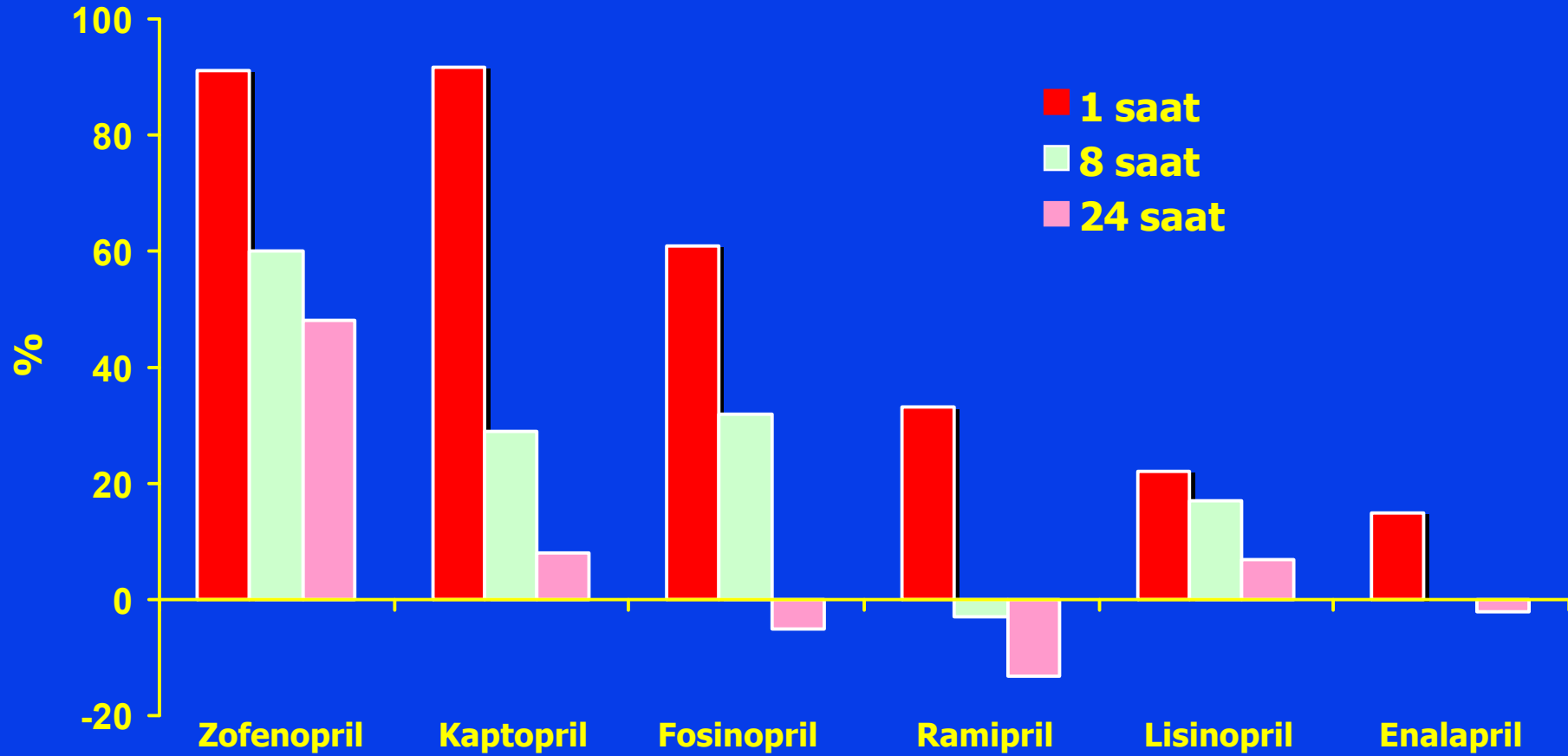
1024 Tromboliz uygulanmış hasta
Zofenopril vs Lisinopril
6-haftalık ciddi hipotansiyon oranı, 6-
haftalık güvenlik profili

400 Tromboliz uygulanmış hasta, normal
sol ventrikül fonksiyonu
Zofenopril vs Plasebo
6-ayda iskemik olaylar

900 Tromboliz uygulanmış hasta, SV
sistolik disfonksiyonu (EF < %45)
Zofenopril + ASA vs Ramipril + ASA
1-yılda kardiyovasküler olay oranı

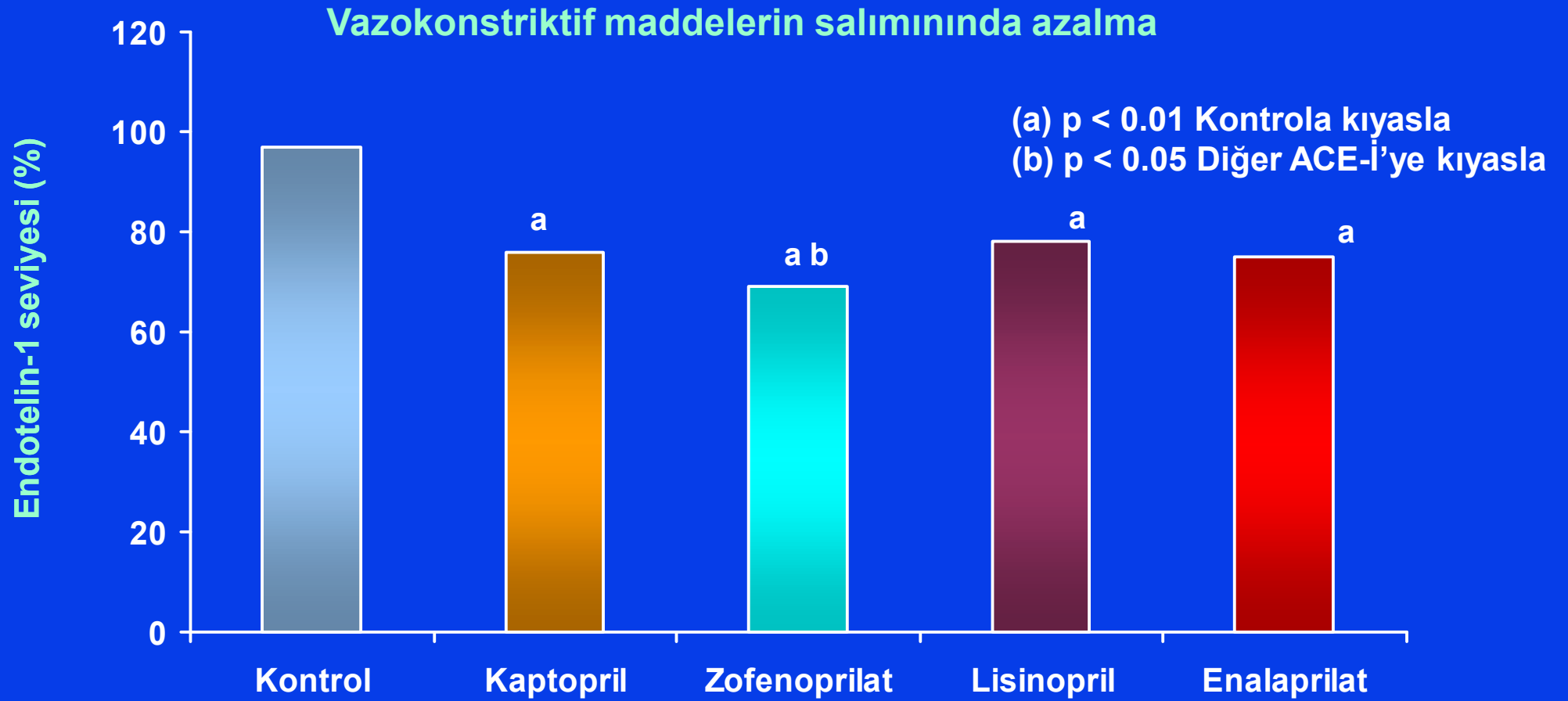
Zofenopril: Kardiyak ACE'in etkin ve Uzun Süreli İnhibisyonu

Kardiyak ACE: eşdeğer antihipertansif oral dozlar



Cushman et al., 1989

Anti-oksidan Etki (SH)



Kardiyovasküler Korunmada Hangi ACE İnhibitörleri ?

Kullanım Alanları

Hiper-
tansiyon

Kalp
Yetersizliği

Koroner
Arter
Hastalığı

Diyabet

Renal
korunma

Herhangi biri

Herhangi biri ?

Herhangi biri ?

Herhangi biri

Herhangi biri

Kalp Yetersizliğinde Hangi ACE İnhibitörleri ?

ACC/AHA 2005

Enalapril

Kaptopril

Lisinopril

Ramipril

Trandolapril

Fosinopril

Kinapril

Perindopril

ESC 2005

Enalapril

Kaptopril

Lisinopril

Ramipril

Trandolapril

CCS 2006

Enalapril

Kaptopril

Lisinopril

Ramipril

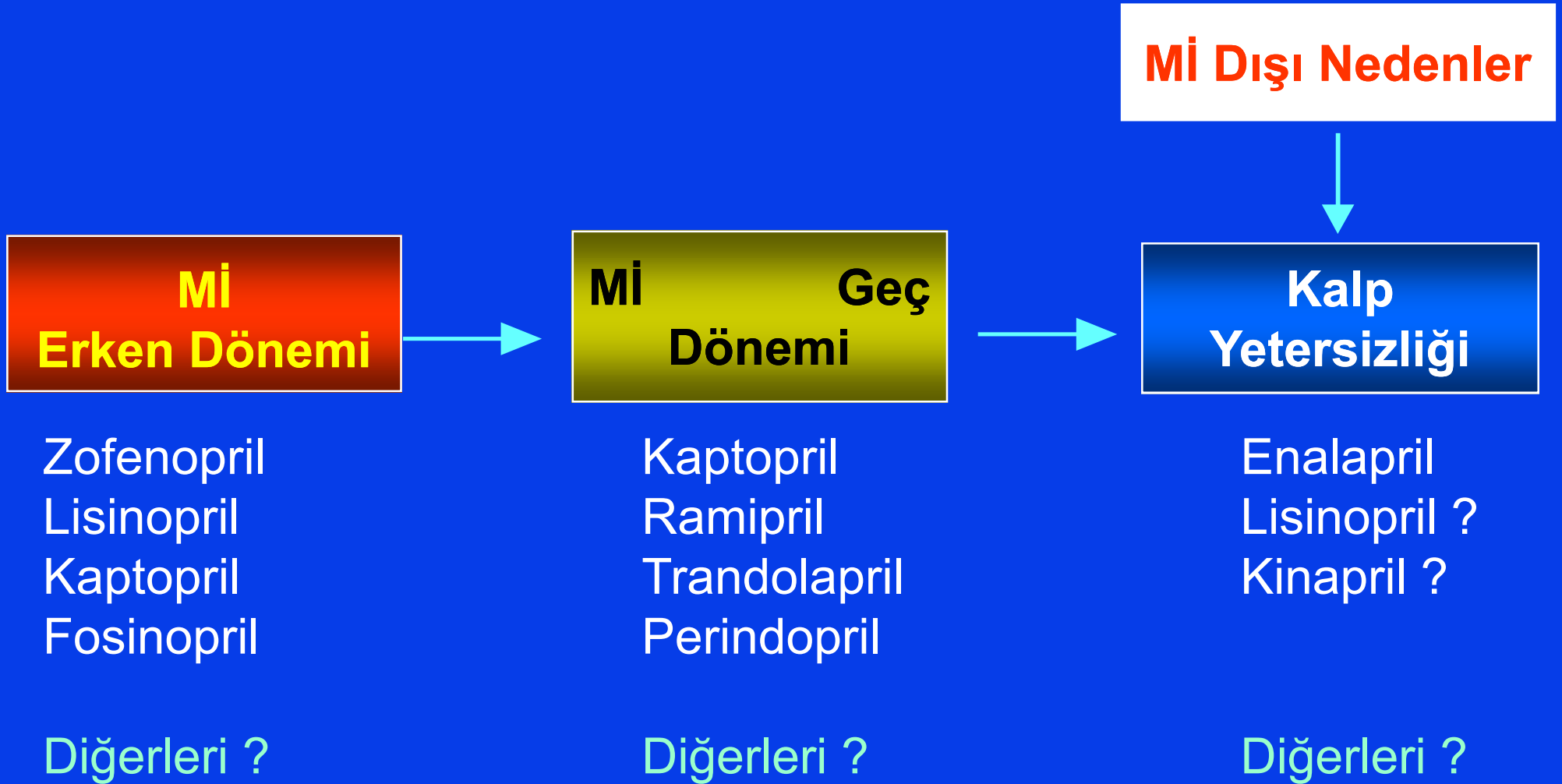
Mİ ve Kalp Yetersizliğinde Hangi ACE İnhibitörleri ?

	Kanıtlar	Kullanım alanı
Enalapril	CONSENSUS,SOLVD,VHeFT-II	NYHA II-IV KY
Kaptopril	SAVE	Mİ sonrası, EF \leq 0.40
Lisinopril	ATLAS	NYHA II-III KY, EF \leq 0.30 *
Ramipril	AIRE	Mİ sonrası, NYHA II-III
Trandolapril	TRACE	Mİ sonrası, EF \leq 0.35
Zofenopril	SMILE	Mİ, erken
Fosinopril	FAMIS	Mİ erken
Kinapril	QUADS	KY, yaşlı hastalar**
Perindopril	PREAMI	Mİ sonrası, yaşlı, EF $>$ 0.40

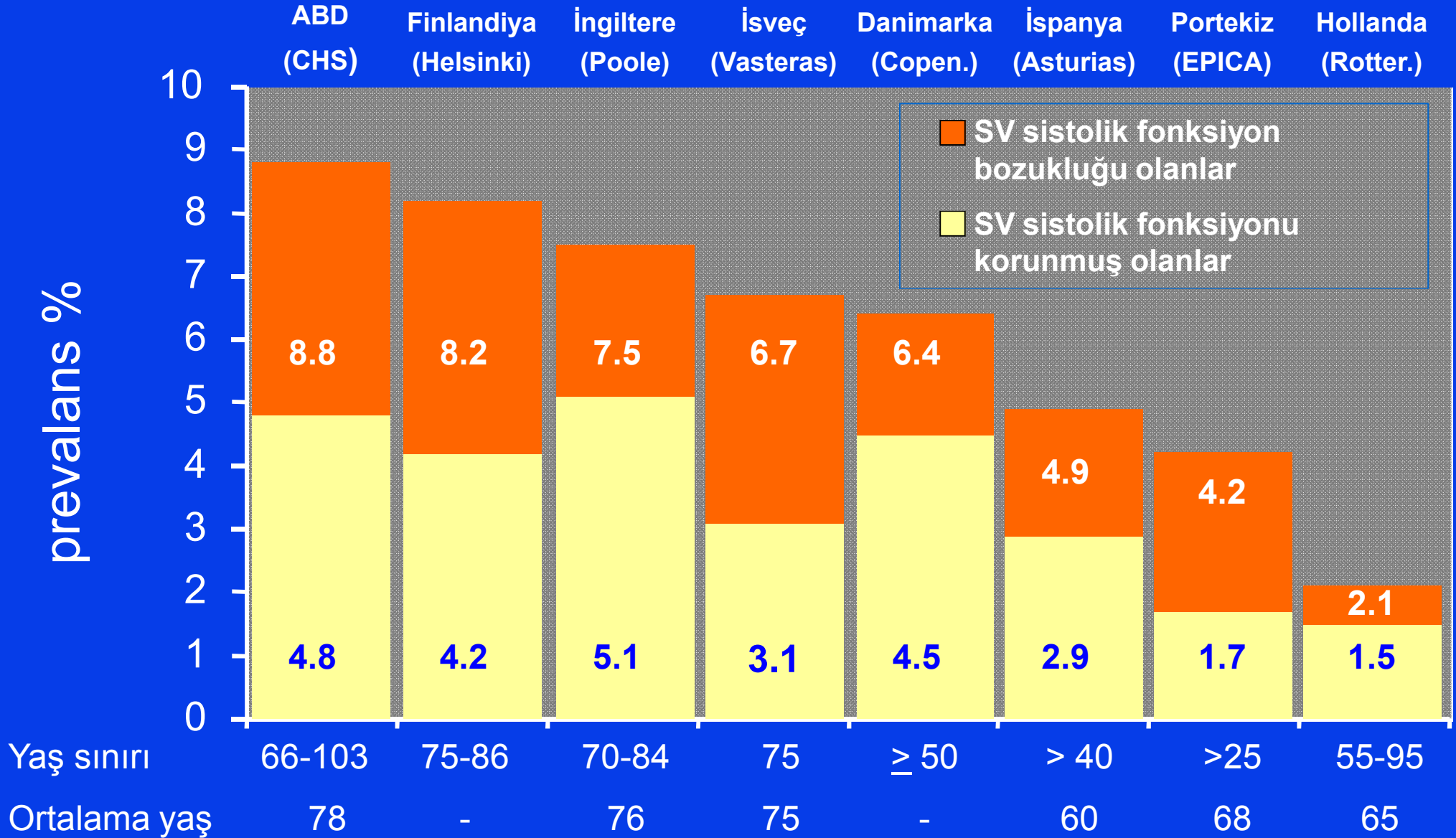
* Düşük doz ile yüksek dozun karşılaştırılması

** Günde bir doz ile iki dozun karşılaştırılması

Mi ve Kalp Yetersizliğinde Hangi ACE İnhibitörü ?



Kalp Yetersizliği Prevalansı





PEP-CHF

**Perindopril in Elderly People with
Chronic Heart Failure**

**John GF Cleland, Michal Tendera, Jerzy Adamus,
Nick Freemantle, Lech Polonski, Jacqueline Taylor
on behalf of PEP-CHF investigators**

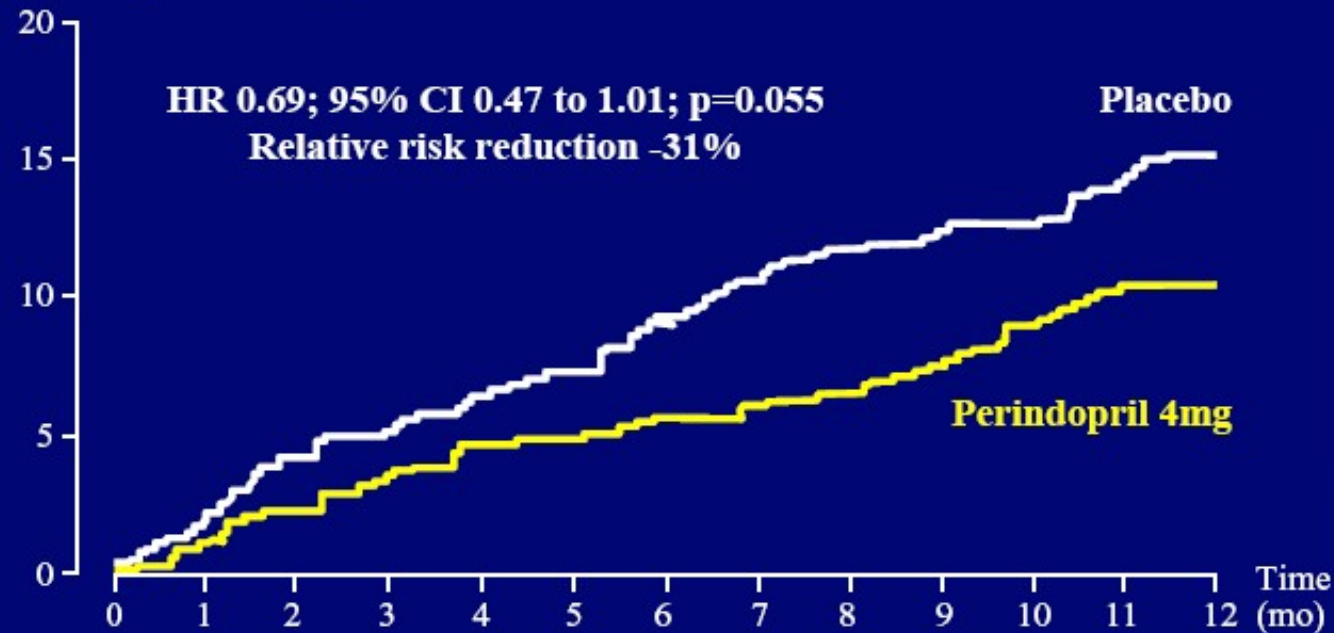
Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 19: 2338-45.



İlk Yılda Primer Sonlanım

Total mortalite & Planlanmamış Hospitalizasyon

Proportion having an event (%)



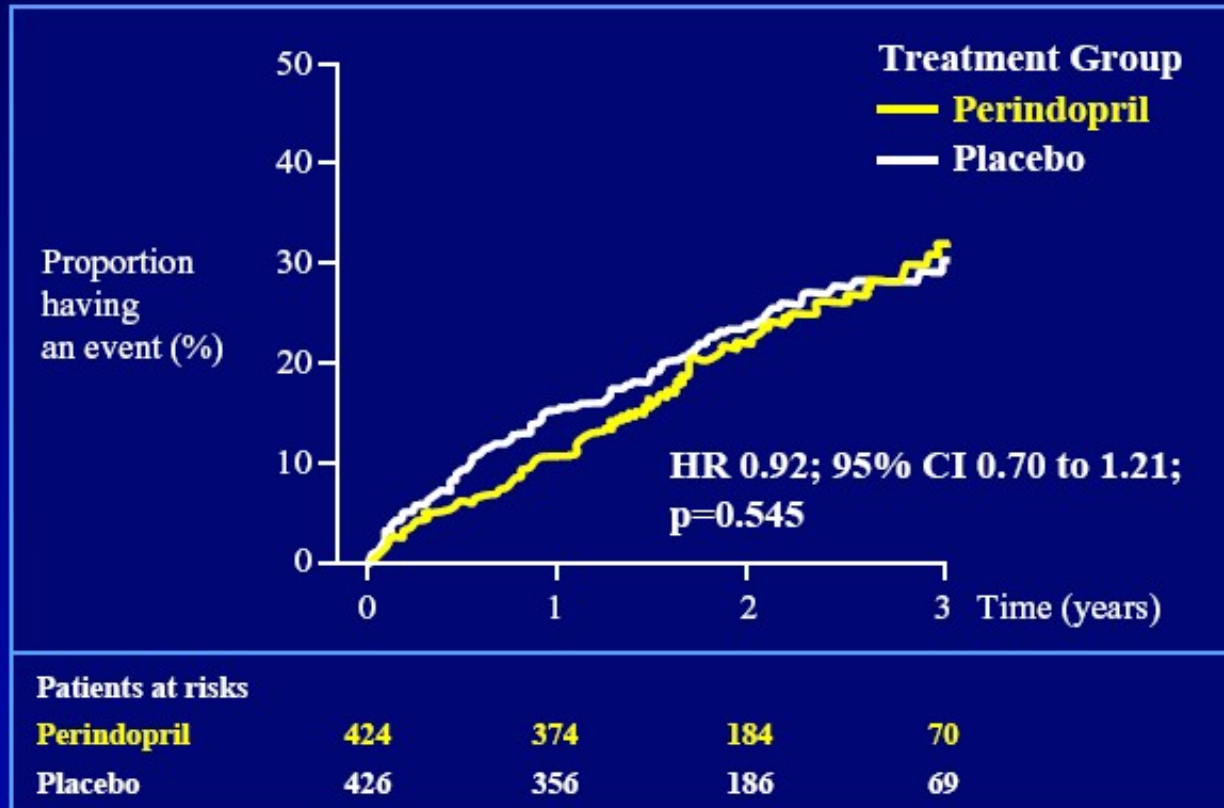
Patients at risks

Perindopril	424	408	399	390	374
Placebo	426	405	387	374	356

Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006; 19: 2338-45.



Primer Sonlanım



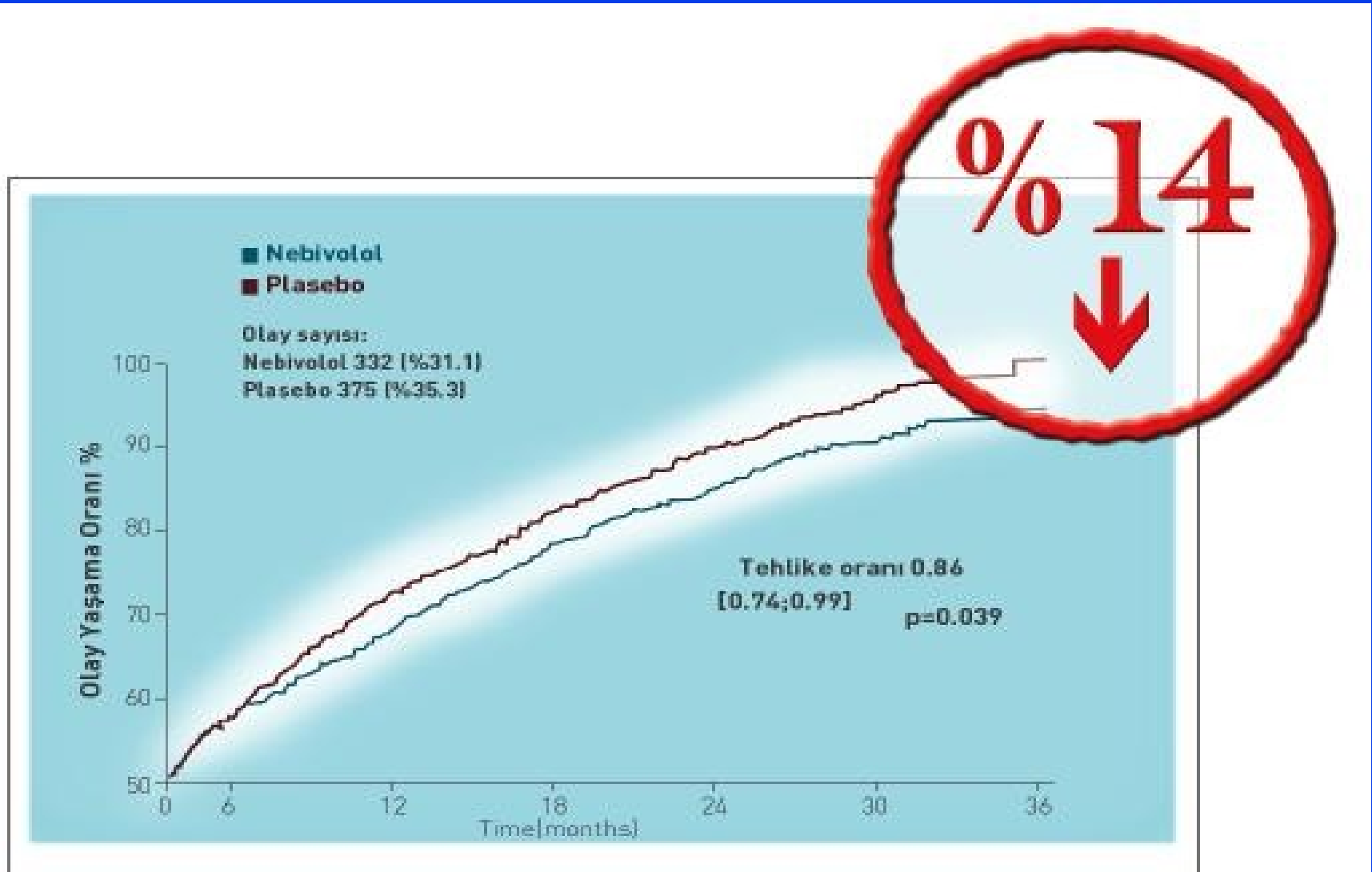
Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 19: 2338-45.

SENIORS



Tüm Nedenli Mortalite ya da KV Hospitalizasyon (Primer Sonlanım Noktası)

SENIORS



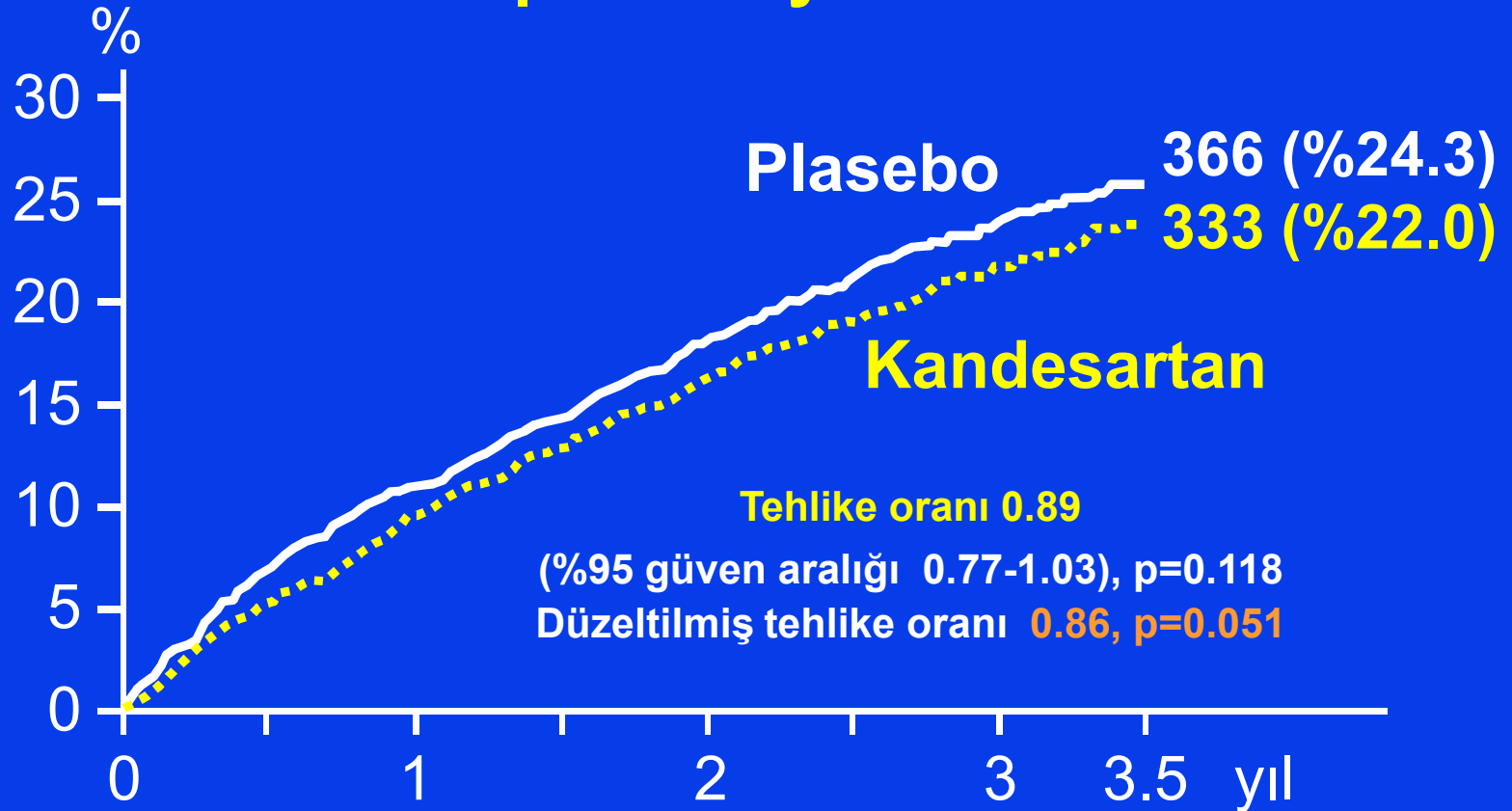
CHARM Programı

Kandesartan'ı plasebo ile karşılaştıran
ve birbirini tamamlayan 3 çalışma



CHARM- Korunmuş : Primer sonlanım noktası

Kardiyovasküler ölüm veya kronik kalp yetersizliği nedeniyle hospitalizasyon



Risk altında bulunanların sayısı

Kandesartan	1514	1458	1377	833	182
Plasebo	1509	1441	1359	824	195

Kardiyovasküler Korunmada ACE İnhibitörleri

Kullanım Alanları

Hiper-
tansiyon

Kalp
Yetersizliği

Koroner
Arter
Hastalığı

Diyabet

Renal
korunma