

ANJİYOTENSİN KONVERTİNG ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

Nurettin ÖZCAN(*)

Tayfun UZBAY(**)

ÖZET

Anjiyotensin Konverting Enzim (ACE) inhibitörü ilaçlar son on yılda hipertansiyon ve kalp yetmezliklerin tedavisinde belirgin bir avantaj sağlamışlardır. Bunlar, inaktif anjiyotensin I'in güçlü vazokonstrüktör anjiyotensin II'ye dönüşümünü inhibe eden bir grup ilaçtır. İlk oral ACE inhibitörü olan Kaptopril ve daha yakın tarihlerde tedaviye giren Enalapril ile ilgili zengin bir literatür vardır. ACE inhibitörü aktivitesi gösteren birçok ilaç üzerinde de çeşitli fazlarda araştırmalar sürmektedir. Son çalışmalarındaki hedeflerin en önemlisi bu ilaçların klinik kullanım alanlarının genişletilmesi ve onların emniyet ve yararına saptanmasıdır. Bu makalede ACE inhibitörlerinin konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon problemi olan hastalarda faydalı etkilerinin mekanizması, klinik kuruluşları ve emniyet profilleri tartışılmıştır.

ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS

SUMMARY

Over the last ten years Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitors have proved a significant advance in the treatment of hypertension and heart failure. A group of drugs which inhibit the conversion of inactive angiotensin I to the powerful vasoconstrictor angiotensin II. A wealth of literature has appeared on Captopril, the first oral ACE inhibitor, and more recently, Enalapril. Many new agents are in various stages of development. This increasing experience has confirmed the safety oral efficacy of ACE inhibitors and widened the clinical indications for their use. This review has discussed the mechanisms of beneficial effects, clinical using and safety profiles of the ACE inhibitors in patients with hypertension and heart failure.

Key words: Enzymes, Angiotensin converting enzyme, enzyme inhibitors

(*) Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Etlik -Ankara

(**) Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Etlik -Ankara

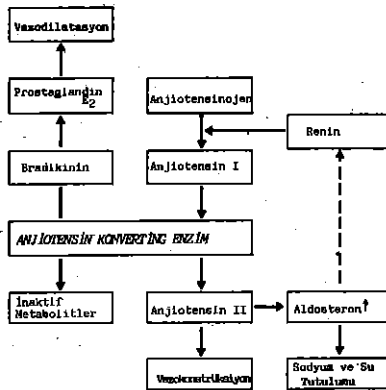
GİRİŞ

Anjiotensin Konverting Enzim (ACE) inhibitörü ilaçlar, 10 yıldan fazla bir süredir özellikle hipertansiyon ve kalp yetmezliğinin tedavisinde önemli avantajlar sağlamaktadır. Teprotid ve kaptoprilin bulunuşuna kadar Renin-Anjiotensin-Aldosteron sisteminin (RAAS) bilinen spesifik bir inhibitörü yoktu. Teprotid bulunan ilk ACE inhibitörü ilaçtır. Bu ilaç, sadece i.v. yolla kullanılması ve çok pahalı olması nedeniyle kliniklerde yaygın olarak kullanılmamıştır. Teprotidten hemen sonra oral olarak kullanılabilen ve daha etkili bir RAAS inhibitörü olan Kaptopril bulunmuş ve başta A.B.D. olmak üzere birçok ülkede kullanılmaya başlanmıştır. Bundan bir süre sonra da Enalapril tedaviye girmiştir (1,2,3,4,5). Ramipril, silazapril, rentiapril, aselepril ve lisinopril gibi ACE inhibitörleri de kliniklerde yeni yeni kullanılmaya başlanmıştır (6,7,8,9). Ayrıca CS-622 kod adlı yeni bir ACE inhibitörü üzerindeki çalışmalar da devam etmektedir (10).

Bütün bu ilaçlar içinde literatürde hakkında en çok bilgi olan Kaptopril ve Enalapril'dir. Özellikle Kaptopril, gerek farmakolojik etkileri, gerekse kullanım emniyeti ve yan etkileri bakımından en fazla incelenen ACE inhibitörüdür (5). Bu nedenle bu yazıda ACE inhibitörleri ile ilgili bilgilerin çoğu Kaptoprile ve biraz da Enalaprile dayanmaktadır. ACE inhibitörleri ile ilgili çalışmalar, son yıllarda bu ilaçların klinik kullanım alanlarının geliştirilmesi ve yeni ilaçların emniyet ve yararının saptanmasına yöneliktir. Yeni ACE inhibitörleri bulmayı amaçlayan çalışmalar da sürmektedir.

ACE İnhibitörlerinin Etki Mekanizması

RAAS vazokonstriksiyon ve volüm homeostazis aracılığıyla kan basıncının dengelenmesinde esas rolü oynar. RAAS'ın oluşumunda temel basamak Anjiotensin I'in (AI) Anjiotensin II'ye (A II) ACE aracılığı ile dönüşümüdür. Bu sistemin ilk aktif maddesi AII'dir. AII vücuttaki en aktif vazokonstriktör ve aldoste-



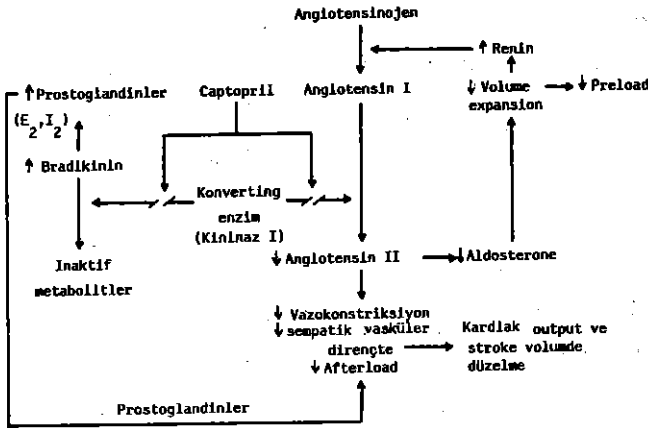
Şekil 1: Anjiotensin Konverting Enzimin (ACE) Etkileri (Renin Anjiotensin-Aldosteron Sisteminin Etki Mekanizması). Current Therapeutics, 29(12): 120,1988.

ron sekresyonu stimülatördür. AII oluştuğunda kısa sürede arteriollerini doğrudan doğruya etkileyerek vazokonstriksiyona neden olur. AII'nin diğer önemli bir etkisi de sürrenal glandlardan aldosteron salgılamasını artırarak Na^+ ve su tutulmasına neden olmasıdır (Şekil 1).

RAAS'ın aşırı aktivasyonu periferik vasküler rezistansı ve intravasküler volümü artırarak hipertansif hastalarda arteryel kan basıncının daha da yükselmesine neden olur. Arteryel kan basıncının yükselmesi kalp fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler; özellikle konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kalp fonksiyonlarının daha da bozulur (4,11). ACE vazokonstriktör AII oluşturmasının yanı sıra önemli ölçüde vazodilatör etkileri olan bradikinin, diğer kininler ve prostaglandinleri de inaktif metabolitleri haline getirir. Bunun sonucunda vücutta tabii olarak bulunan bu vazodilatatör maddelerde önemli düzeyde azalmalar meydana gelir (1,2,4,12).

ACE inhibitörlerinin esas etkisi ACE'yi inhibe ederek AII'nin güçlü vazokonstriktör madde AII'ye dönüşümünü engellemek ve AII'nin kan düzeyini düşürmektir. Böylece sistemik vasküler rezistans azaltılarak vazodilatasyon oluşturulur. Buna ilave olarak aldosteron sekresyonunun indirekt inhibisyonuna bağlı olarak natriüretik etki oluşur, su ve Na^+ tutulumu önlenir (Şekil 2).

ACE inhibisyonu sonucu oluşan diğer önemli bir etki de vazodilatatör etkili bradikininin, diğer bazı kininlerin ve prostaglandinlerin yıkılmasının önlenerek kan düzeylerinin yükseltilmesi, dolayısıyla bu yolla da arteriollerde vazodilatasyona neden olunmasıdır (1,4,11) (Şekil 2).



Şekil 2: Angiotensin Konverting Enzim İnhibitörlerinin Renin-Angiotensin-Aldosteron ve bradikinin-Prostaglandin sistemi üzerine etkisi. Post. Grad. Med. 78: 231. 1985,

ACE İnhibitörlerinin Kullanım Alanları ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

ACE inhibitörleri özellikle konjestif kalp yetmezliğinin ve hipertansiyonun

tedavisinde etkin olan ilaçlardır (5). ACE inhibitörleri hem arter hem de venlere etkili balans vazodilatatör maddeler grubuna girer. Bu ilaçlar sistemik vasküler rezistansı belirli derecede azaltarak sol ve sağ ventrikül doluş basıncını azaltır; ayrıca sol ventrikül afterload ve preloadını düşürür, pulmoner vasküler wedge basıncı azaltır, kardiyak outputu ve ekzersiz toleransını artırır. Fakat genellikle kalp hızını artırmaz. Bu etkileri ile ACE inhibitörleri dijital ve diüretiklerle kontrol altına alınamayan konjestif kalp yetmezliği olgularında hemodinamik düzelmeye neden olur. Bunun dışında bozulmuş olan elektrolit ve su dengesinin düzelmesine önemli derecede yardımcı olur. Kaptopril, kalp yetmezlikli azotemik ve hipernatremik olgularda diüretiklerle cevapsızlığı da belirli oranda düzeltir, serum kreatinin düzeyini düşürür (1,3,13,14,15).

ACE inhibitörleri diğer sistemik dolaşımdaki damarlara göre, ekstremitelerdeki damarları daha az dilate eder. Vücuttaki kan akımını yeniden düzenleyerek de ayrıca faydalı olur. Bu ilaçlar sadece arteriyoller tonusu azaltarak değil, aynı zamanda kardiyak outputun periferik dağılımını yeniden düzenleyerek de yararlı olur. Diğer vazodilatatör ilaçların aksine belirgin pulmoner arteriovenöz shunt'a neden olmaz (3,13, 14). AII presinaptik noradrenalin salınımını stümüle eden önemli bir maddedir. ACE inhibitörleri AII düzeyini düşürdüğü için dolaylı olarak sempatik aktivitenin ve katekolamin düzeyinin düşmesine neden olur. Kalp yetmezlikli olgularda bu etki semptomların azalmasına yardımcı eder (1,4). Bazı araştırmacılara göre; ACE inhibitörleri özellikle hipertansif ve koroner arter hastalığı olan olgularda miyokardın oksijen tüketimini azaltarak anjinal atakların seyrekleşmesine ve miyokard infarktüsü geçiren hastalarda yaşam süresinin uzamasına yardımcı olur (16,17).

ACE inhibitörleri primer ve sekonder hipertansiyonda gerek tek başına, gerekse diğer antihipertansif ajanlarla kombine şeklinde oldukça etkilidir. ACE inhibitörleri daha çok tiazid grubu diüretik ilaçlarla kombine edilir ve bu kombinasyonlar hastalar tarafından iyi tolere edilir. Ancak bu tip kombinasyonlarda diüretik dozu oldukça düşük tutulmalıdır. Tiazid diüretiklerle Kaptoprilin kombinasyonunda diğer bir önemli avantajı, Kaptoprilin tiazid diüretiklerin tek başına kullanıldıklarında oluşan bazı istenmeyen metabolik etkileri (glukoz ve kolesteroldeki yükselme, potasyum ve ürat değişiklikleri gibi) önlemesidir (5,18,19). ACE inhibitörleri hipertansiyon tedavisinde beta blokörler ve diğer antihipertansif ilaçlarla kombine edilebilir (5).

3-6 ay gibi uzun süreli tedavide kaptoprilin hipolipidemik etkinliğinin bulunduğu da gösterilmiştir (20). Bu özelliği hiperlipidemik hipertansiyonlu hastalarda ilacın daha avantajlı olduğunu göstermektedir.

Kaptopril hem tip I hem de tip II diyabetik hipertansiyonlu hastalarda da etkin ve emniyetli bir ilaçtır ve bu tip hastalarda iyi tolere edilir (21).

ACE inhibitörleri renovasküler hipertansiyonda da etkili ilaçlardır (5,9).

Farmakokinetik ve Farmakodinamik

ACE inhibitörleri normal tedavi dozlarında oral olarak alındıktan sonra sü-

ratle absorbe olurlar; bir saat sonra en yüksek kan düzeyine erişirler. Kaptopril yemek sonrası alırsa absorpsiyonu % 30-40 oranında azalır; bu nedenle ilaç yemekten bir saat önce alınmalıdır. Bu şekilde alınan ilacın en az % 75'i absorbe olur; absorbe olan ilacın ise % 95'i üriner sistem yoluyla itrah edilir. Bu yolla itrah edilen ilacın % 40-50'si metabolize olmaz. Dolaşıma geçen kaptoprilin yarılanma ömrü 3 satten azdır. Gerçekten vücutta metabolize olmayan kaptoprilin yarılanma ömrü iki satten daha azdır (Bu absorbe olan kaptoprilin % 40-50'sine tekabül eder). Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kaptopril retansiyonu oluşabilir (2,3,14).

İlacın tedavi edici etkisi ilk doz uygulamasından sonra başlar. Azami tedavi edici etkisi ise kullanılmaya başlamasından birkaç hafta sonra ortaya çıkar. Kaptopril ACE'yi düşük dozlarda etkili olarak bloke etmektedir, ilacın yüksek dozda kullanımı etkinliğini artırmaktan çok etki süresini artırır.

Kaptopril tedaviye yeni girdiği sıralarda ağır hipertansif ve ileri derecede kalp yetmezliği bulunan hastalar için önerilmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalar bu ilacın orta derecede hipertansiyon ve ağır olmayan kalp yetmezliklerinin tedavisinde de etkili olduğunu göstermiştir. Vasküler hastalıklarda bu ilacın kullanılabilirliği henüz araştırma safhasındadır (2,22,23,24,25).

İlaç Uygulama ve Dozaj

1.- Hipertansiyonlu hastalarda ACE İnhibitörlerinin Kullanılışı (5).

a. Ön Değerlendirme

-Eğer hastanın diyabetik, astmalı veya hipertansif kalp yetmezliği problemi varsa bu hastalıklar için kullanılan diğer tedaviler göz önü ne alınmalıdır.

-Sekonder hipertansiyon nedenleri kontrol edilmelidir.

-Sekonder hipertansiyonu kanıtlayan laboratuvar bulguları kontrol edilmelidir (İdrar analizleri, üre, kreatininb. Başlangıç Tedavis:

-Kaptopril günde 1 veya 2 kez 12.5-25 mg.; Enalapril günde 5-10 mg dozda verilerek tedaviye başlanır.

-Eğer hasta K⁺ tutucu diüretikler kullanıyorsa kesilir ve tedavi süresince bu tip ilaçlar verilmez.

c. İdame Tedavisi

-Gerekliyse başlangıç dozunun iki misline kadar çıkılabilir.

-Antihipertansif etkisi artırmak için alternatif olarak düşük dozda bir tiazid grubu diüretik ile kombinasyona gidilebilir.

-Kombinasyona bir beta bloker de ilave edilebilir.

2. Kalp Yetmezliğinin Tedavisinde ACE İnhibitörlerinin Kullanılışı (5) :

a. Ön Değerlendirme

- Belirli valvüler stenoz elimine edilmelidir. Aort darlığı, pulmonel darlığı varsa bu ilaçlar kullanılmamalıdır.
- Diüretiklerin yüksek dozlarından kaynaklanan hipovolemi elimine edilmelidir. Hipotansif olan hastalarda ACE inhibitörleri ile tedaviye küçük dozlarda başlanmalı ve doz artırımı yavaş yapılmalıdır.
- Serum elektrolitleri, üre ve kreatinin kontrol edilmelidir. Bu ilaçları kullanan hastalar üre ve kreatinin değerleri belirgin derecede artarsa ilaç kesilmelidir.

b. Başlangıç Tedavisi

- Tedaviye düşük dozlarla başlanmalıdır (Kaptopril 6.25-12.5 mg. veya Enalapril 2.5-5 mg. gibi). Doz artırımı yavaş yavaş yapılmalıdır. Günlük doz Kaptopril için 50 mg.a çıkarıldıktan sonra, doz artırımı geciktirilmelidir. Eğer hastanın durumu acil değil ise ve yeterli etki meydana gelirse iki hafta geçmeden doz 50 mg.ın üzerine çıkarılmamalıdır. Çalışmalar 50-200 mg. Kaptopril dozuyla yeterli klinik gelişmenin elde edildiğini göstermiştir. Kaptoprilin günlük azami dozu 450 mg.ı geçmemelidir (3,14,25).
- İlk dozu izleyen saatlerde kan basıncı kontrol edilmelidir (Maksimum etki Kaptopril alındıktan yaklaşık 2, Enalapril alındıktan yaklaşık 4-6 saat sonra ortaya çıkar).
- ACE inhibitörleri Aldesteron düzeyini düşürdüklerinden, kan potasyum düzeyinde yükselme meydana gelir. Bu nedenle ACE inhibitörü kullanan hastalarda Spironolakton, Triamteren ve Amilorid gibi potasyum tutan diüretikler kullanılmamalıdır, daha önce kullanılmaya başlanmışsakesilmelidir.
- Hipovolemi ve hiponatremi kontrol edilmelidir. Eğer oluşursa 1-2 gün süre ile (eğer kombine edilmişse) tiazid diüretik kesilmeli ve kullanılan doz yarıya indirilmelidir.
- Kalp yetmezlikli hastalarda, ACE inhibitörleri ile tedavide benzer etkileri nedeniyle önceden kullanılan başka vazodilatatör ilaçlar (nitratlar gibi) varsa kesilmeli veya bunların dozu azaltılmalıdır.

c. İdame Tedavisi

- Tedaviye günde 2 veya 3 kez 25-50 mg. Kaptopril veya 2 kez 5-10 mg. Enalapril ile devam edilir.
- Bu esnada kan elektrolit düzeyleri ve renal fonksiyonlar izlenmelidir.
- Diüretiklerle kombine uzun süreli tedavide diüretik dozu çok düşük tutulmalıdır.

ACE inhibitörleri ile tedaviye başlarken ilk dozun gece verilmesi tavsiye edilir. Yaşlı hastalarda mümkün olabilecek en düşük doz (Kaptopril 6.25 mg., Enalapril ve Lizinopril 2.5 mg.), genç ve renal şikayeti olmayan hastalarda ise normal başlangıç dozunun iki misli ile tedaviye başlanabilir (26). Kaptopril böbreklerden itrah edildiği için böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda daha düşük dozlarda kullanılmalı ve ilaç verilme aralıkları daha seyrek olmalıdır. Bu tip hastalarda kaptopril dozunun artırılması daha yavaş ve dikkatli bir biçimde yapılmalı, istenen terapötik etki elde edildiğinde doz yavaş yavaş azaltılarak etkili en düşük doz ile tedaviye devam edilmelidir. Kaptopril ile birlikte Furosemid gibi loop diüretiklerin kullanımı tercih edilmelidir (2,14,25,27,28).

Besin ve İlaçlarla Etkileşmeler

Kaptopril yemek sırasında veya yemekten hemen sonra alındığında biyoyararlanımı gerek sağlıklı gerekse hipertansif deneklerde % 25-50 oranında azalır. Alüminyum ve magnezyum içeren antiasidler ile birlikte kullanılması da Kaptoprilin biyoyararlanımını % 45 oranında azaltmaktadır. Alüminyum ve Magnezyum içeren antiasidler kaptoprilin hipotansif etkisinde gecikme yaparlar (29). Günde 2 kez 500 mg. probenesid ve Kaptoprilin birlikte alınması vücutta değişikliğe uğramamış Kaptoprilin tüm vücut ve renal klerens değerlerini düşürür, ancak bu durum ilacın klinik etkinliğini değiştirecek düzeyde değildir (29).

Kaptopril Digoksin ile birlikte kullanıldığında konjestif kalp yetmezlikli hastalarda Digoksinin plazmaya geçen miktarını artırırken, sağlıklı deneklerde böyle bir etkileşme söz konusu değildir (29).

Konjestif kalp yetmezlikli veya hipertansiyonlu diabetlilerde Kaptopril ile tedavide rekürrent hipoglisemi oluşabileceği bildirilmişse de bunu destekleyen fazla çalışma yoktur ve bu etki tartışmalıdır (29).

Indometazin ve Kaptoprilin birlikte verilmesi özellikle düşük Renin aktivitesine sahip hastalarda kaptoprilin antihipertansif etkisini anlamlı ölçüde azaltır. Renal prostaglandinleri inhibe eden diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçların da benzer etkileşmeyi göstermesi beklenir (29).

Hidroklortiyazid, Furosemid, Prokainamid ve Allopurinol ve Kaptopril arasında ise herhangi bir farmakokinetik etkileşme söz konusu değildir (29).

Yan Etkiler

Mevcut ACE inhibitörleri içinde yan etki profili bakımından en fazla incelenen ve hakkında en fazla bilgi bulunan ilaç Kaptoprildir. Kaptopril ile ilgili ilk çalışmalar yan etkilerin sıklığı ve önemi konusunda yanlış izlenimler vermiş ve bundan dolayı ilaç tedaviye ilk girdiği yıllarda renal harabiyeti ve kollagen vasküler problemi olan hastalarda yüksek dozlarda kullanılmıştır. Daha sonra yapılan kapsamlı araştırmalar gerek Kaptopril, gerekse Enalaprilin kullanım emniyeti ve yan tesirleri bakımından daha geçerli bilgiler vermiştir (5). Kaptopril ile antihipertansif tedavide yan etki insidansı başka antihipertansifler olan Metildopa ve Propranolole göre çok daha düşüktür (30). ACE inhibitörleri ile tedavide en sık karşılaşılan yan etkiler aşağıda özetlenmiştir.

1. Hipotansiyon : Özellikle tedavinin başlangıcında, ilk dozlarda ve ilk günlerde görülen önemli bir problemdir. Kalp yetmezliği olan ve kaptopril kullanan olguların % 3.6'sında ilacın kesilmesini gerektirecek kadar ciddi boyuttadır. Kalp yetmezliği olan hastalar içinde Na^+ düzeyi 130 mmol/lit.den daha düşük olanlarda Kaptopril ile başlangıç tedavisinde hipotansiyon oluşması olasılığı 30 misli daha fazladır. ACE inhibitörleri ile tedaviye başlamadan önce hastanın hipovolemik veya hiponatremik olup olmadığını belirlenmesi önemlidir. ACE inhibitörleri ile tedavi esnasında hipotansiyon gelişirse Kaptopril ve Enalaprilin başlangıç dozu yarıya indirilir (Kaptopril 6.25 mg. ve Enalapril 2.5 mg.). Genellikle 1-2 hafta içinde arteriyel kan basıncı stabil hale gelmektedir (2,3,4,5,26,30).

2. Deride makülopapüler döküntüler Kaptopril kullananların yaklaşık % 6'sında ortaya çıkar (5,26,30).

3. Özellikle Kaptopril kullananlarda başlangıç tedavisi esnasında ateş, pruritis ve eozinofili gelişebilir (5,26,30).

4. Tat duyusunda bozulma da yaygın olarak ortaya çıkan yan etkilerden biridir. Zamanla bu probleme tolerans gelişir (5,26,30).

5. Nötropeni ve Agranülozitoz: Potansiyel olarak ciddi bir yan tesirdir. Her ne kadar Kaptopril ve Enalapril kullananlarda görülme insidansı % 0.01-0.03 gibi düşük düzeyde ise de, hastada renal bozukluk söz konusu olduğu durumlarda 20 misli artarak % 0.4'e ve kollagen doku hastalığı olanlarda % 7.2'ye kadar çıkabilir ve oldukça önem kazanır. Lökopeni yüksek dozlarda Kaptopril kullananlarda daha sık görülür ve kaptopril tedavisine başladıktan sonra 3-12 hafta içinde oluşur; ilacın kesilmesi ile iki hafta içinde lökosit sayısı normale döner. Kaptopril lökosit fonksiyon bozukluğu, sistemik Lupus Eritematosus gibi ciddi otoimmün hastalığı olanlarda, lökosit ve otoimmün sistemi kötü etkileyen ilaç kullananlarda ve renal fonksiyon bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. ACE inhibitörleri ile tedaviye başlandıktan sonra ilk üç ay iki hafta ara ile kan sayımı yapılmalı, diğer kan değerleri saptanmalı ve daha sonra bu işlem periyodik aralıklarla tekrarlanmalıdır. Lökosit sayısı $1000/mm^3$ ün altına düşenlerde ilaç tamamen kesilmelidir (2,3,4,5,26,30).

6. Proteinüri: Tedaviye başladıktan birkaç ay sonra hastaların yaklaşık % 1.2'sinde görülür. Bu hastaların çoğunda ilaç kesilse de kesilmese de 6 ay içinde proteinürinin azaldığı veya tamamen yok olduğu gözlenmiştir (5,26,30). İlaça bağlı proteinüri oluşan hastaların % 25'inde ise nefrotik sendrom oluşmaktadır. Daha önce böbrek hastalığı olanlarda Kaptopril kullanıldığında proteinüri oluşma olasılığı artar. ACE inhibitörü kullanılacak hastalarda tedaviye başlamadan önce sabah idrarında ve 24 saatlik idrarda proteinüri kontrolü yapılmalıdır (2,3,4).

7. Kronik Öksürük: ACE inhibitörleri hastayı rahatsız edecek şiddette kronik öksürüğe neden olabilir. Hipertansiyon tedavisi gören ve ACE inhibitörleri kullanan bir grup hastada bu problemin % 13.5 gibi yüksek bir insidansa sahip olduğu gözlenmiştir (5,26,30).

8. Renal Fonksiyon Bozukluğu : Bu durum hipotansiyon ve prerenal yetmezlik ile ilgili olarak meydana gelebilir. Uzun süreli tedavilerde böyle bir problemin ortaya çıkması doz kısıtlaması gerektirir. ACE inhibitörleri ile tedavide kan üre ve kreatinin düzeylerinin dikkatle izlenmesi gerekir (5,26,30).

9. Anjiyonörotik Ödem ve Ürtiker- Gerek Kaptopril, gerekse Enalapril ile tedavide ilk 48 saat içinde ortaya çıkabilir. Non-immün bir mekanizmaya sahiptir (5,26,30).

10. ACE inhibitörleri, kompansatuar renin oluşumunu önlediği için büyük cerrahi girişim uygulanacak hastalarda, hipotansiyona mani olmak için bu ilaçlar kullanılıyorsa kesilmelidir veya dozu azaltılmalıdır; gerekirse bu hastalara volüm replasmanı yapılmalıdır. ACE inhibitörlerini kullanan kalp yetmezlikli hastalar fiziksel aktivitelerini fazla artırmamalıdır (2,3,4,25).

11. Diğer : Kaptopril ve Enalapril ile tedavide hiperkalemi, karaciğer hasarı, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, ishal, adale krampları, yorgunluk ve bitkinlik bildirilen diğer yan tesirleridir. Ayrıca Kaptopril kullananlarda ketonlar için (+) idrar testi bildirilmiştir (5,26,30).

Enalapril ve Lisinopril gibi kimyasal yapısında -SH grubu olmayan ACE inhibitörlerinde yan etki insidansının Kaptoprile göre daha düşük olduğu ileri sürülmektedir (26). Yapılan bir araştırmada da tad alma duyusunda bozulma ve deri döküntüsü gibi yan etkilerin Enalapril kullananlarda Kaptopril kullananlara göre çok daha düşük düzeyde olduğu bulunmuştur (31).

ACE inhibitörlerinin kesilmesi sonucu rebound hipertansiyon gelişmez (26).

Kontrendikasyonlar

ACE inhibitörleri, ciddi renal yetmezlik halleri (özellikle kreatinin düzeyinin 300 mikromol/lit.den büyük olduğu durumlar), hiperkalemi, hipovolemi, hiponatremi, sol ventrikül dışı akım yolu obstrüksiyonlu hastalar (aort darlığı), hipotansiyon (sistolik kan basıncının 90 mm Hg'den düşük bulunduğu kişiler) ve kor pulmonale'de kontrendikedir (26). Bu ilaçların gebe kadınlarda uygulanması ve teratojenik etkileri yönünden yeterli çalışma yoktur. Kaptopril kullanan emzikli kadınlarda sütteki Kaptopril konsantrasyonunun anne kanındaki % 1'i kadar olduğu saptanmıştır. Kural olarak Kaptopril kullanan anneler çocuklarını emzirmemelidirler. Çocuklarda ACE inhibitörlerinin kullanımı konusunda henüz yeterli bilgi yoktur (2,25).

KAYNAKLAR

- 1- Abrams J. (1985) : Vasodilator therapy for chronic congestive heart failure. *JA-MA*, 254: 3070-3074.
- 2- *Physicians' Desk Reference*. 42 nci Baskı (1988). s. 1403-1406 ve 2046-2048.

- 3- Braunwald E. (1984) : **Heart Disease**, 2 nci baskı, Saunders Company, Philadelphia, London, s. 539-541.
- 4- Diblanco R. (1985) : Angiotensin converting enzyme inhibition. **Post Grad Med**, 78: 229-248,.
- 5- Webster MWI, Sharpe DN. (1988) : ACE inhibitors in general practice. **Current Therapeutics**, 29(12): 119-128.
- 6- Barlow RJ et al.(1988) : Lisinopril-induced vasculitis.**Clin Exp Dermatol**, 13(2): 117-120.
- 7- Omoso M et al.(1988) : General pharmacology of ramipril. **Arzneim Forsch**, 38(9): 1309-1317.
- 8- Mulinari RA et al. (1988): Acute effects of the new angiotensin converting enzyme inhibitor-Cilazapril: a pilot study. **J. Clin. Pharmacol**, 28(7): 660-663.
- 9- Ideishi M et al (1989): Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitors. Captopril, enalapril, rentiapril and alacepril in patients with essential and renovascular hypertension. **Clin Ther**, 11 (4): 441.
- 10- Oizumi K et al.(1988) : Pharmacological profiles of CS-622, a novel angiotensin converting enzyme inhibitor. **Jpn.J.Pharmacol**, 48(3): 349-356.
- 11- Sokolow M, McLlroy MB. (1986): **Clinical Cardiology**, 4 ncü baskı, Lange Medical Publication, Los Altos, California, s. 317.
- 12- Melby JC. (1986): The renin angiotensin aldosterone complex. **Am J Med**, 81:811.
- 13- Levine TB et al (1986) : Angiotensin converting enzyme inhibitors in congestive heart failure. **Am J Med**, 81:36-39.
- 14- Nelson EB et al (1986) : Pharmacology of angiotensin converting enzyme inhibitors. **Am J Med**, 81:13-18,
- 15- Paker M et al (1985) Comperative effects of captopril and isosorbid dinitrate on pulmonary arteriolar resistance and right ventricular failure: Result of a randomises crossover study. **Am Heart J**, 113(7): 1293-1299.
- 16- Daly P et al (1985) : Lack of reflex increase in myocardial sympathetic tone after captopril. Potential Angial effect. **Circulation**, 71:317-324.
- 17- Preffer MA (1985): Survival after an experimental myocardial infarction : Benefical effects of longterm therapy with captopril. **Circulation**, 72:406-412.
- 18- Weinberger MH. (1983) : Influence of angiotensin converting enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects in hypertension. **Hypertension J** (suppl.3) : 132.
- 19- Ruoff G. (1989) : ACE inhibitors and diuretics. The benefits and combined therapy for hypertension. **Postgrad Med**, 85(3): 137-139.

- 20- Costa FV et al.(1988): Hypolipidemic effect of long-term antihypertensive treatment with captopril. **Am J Med**, 84(3A):159-161.
- 21- D'Angelo A et al (1988) Efficacy of captopril in hypertensive diabetic patients. **Am J Med**, 84(3A):155-158.
- 22- Catalano M, Libretti A.(1985): Captopril for the treatment of patients with hypertension and peripheral vascular disease. **Angiology J.Vasc Dis**,36(5): 293-296.
- 23- Murphy PJ et al. (1986): Captopril in elderly patients with heart failure. **Br.Med J**,291:239-240.
- 24- V.A. Study Group (1984) : Low-Dose captopril mild to moderate hypertension. **Arch Int.Med**, 144: 1947-1950.
- 25- Hurst JW. (1990) : **The Heart**. 7 nci baskı, Mc Graw Hill Co., New York, s. 1583-1593.
- 26- Swanton RH (1987) : **Cardiology**, 2 nci baskı, Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne, s.200-203.
- 27- Bayliss N et al. (1985) : Clinical importance of the renin-angiotensin system in chronic heart failure: Double-blind comparison of captopril and Prazosin. **Br Med J**, 290: 1861-1865.
- 28- Beket VL et al (1985) : Use of captopril as early therapy for renal scleroderma. A prospective study. **Mayo Clin Proc**, 60(9): 763-771.
- 29- Brogden RN, Todd PA, Sorkin EM (1988) : Captopril. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. **Drugs**, 36:540-600.
- 30- Warner NJ, Rush EJ (1988) : Safety profiles of the angiotensin-converting enzyme inhibitors. **Drugs**,35(suppl.5): 89-97
- 31- Weber AM.(1988): Safety issues during antihypertensive treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. **Am J Med**, 84(3A): 16-23.