

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanan hastalarda aspirin

Use of aspirin in patients taking angiotensin converting enzyme inhibitors

Timuçin Altın, Mustafa Kılıçkap

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Aspirin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri birçok kardiyovasküler hastalıkta prognoz üzerine olumlu etkileri kanıtlanmış iki ilaçtır ve bu nedenle de sıklıkla birlikte kullanılmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin olumlu etkilerinin bir kısmının bradikinin yıkımının azalmasıyla oluştuğu düşünülmektedir. Bradikinin nitrik oksit ve vazodilatör prostaglandin üretimine yol açar. Bir siklooksijenaz enzim inhibitörü olan aspirin, ACE inhibitörü ile birlikte kullanıldığında, teorik olarak bradikinin aracılı prostaglandin sentezini engelleyebilir ve ACE inhibitörünün olumlu etkilerini azaltabilir. Bazı hemodinamik çalışmalar bu hipotezi destekler nitelikte sonuç vermişse de, klinik çalışmaların sonuçları çelişkili görünmektedir. Bu derlemede, aspirin ile ACE inhibitörleri arasındaki olası etkileşimin patofizyolojik mekanizmaları ve konuyla ilgili çalışmalar gözden geçirilmiştir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7 Özel Sayı 2; 14-9*)

Anahtar kelimeler: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, aspirin, bradikinin, etkileşim

ABSTRACT

Aspirin and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors both have beneficial effects on prognosis in patients with cardiovascular disease. For this reason, they are usually prescribed together. Some of the beneficial effects of ACE inhibitors are thought to be due to reduced degradation of bradykinin. Bradykinin enhances nitric oxide and vasodilatory prostaglandins. Theoretically, aspirin, which inhibits cyclooxygenase enzyme, may reduce bradykinin mediated prostaglandin synthesis and blunt the beneficial effects of ACE inhibitors, when used together. Although some hemodynamic studies support this hypothesis, clinical studies have conflicting results. In this article, we reviewed the possible interaction between aspirin and ACE inhibitors in light of literature findings. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7 Suppl 2; 14-9*)

Key words: Angiotensin converting enzyme inhibitors, aspirin, bradykinin, interaction

Giriş

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin konjesitif kalp yetersizliği (KKY), geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI) ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır (1, 2). Aspirin de vasküler hastalık açısından yüksek riskli durumlarda ölüm, MI ve inmeyi önlemektedir (3). Bundan dolayı, iki ilaç sıklıkla birlikte kullanılmaktadır (3, 4).

Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayan renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) aktivasyonu, esas olarak anjiyotensin (Ang) II sentezi ile sonuçlanmaktadır (5). Anjiyotensin dönüştürücü enzim, hem anjiyotensin hem de bradikinin yollarında merkezi bir rol üstlenmektedir. Öyle ki ACE bir yandan Ang I'den Ang II oluşumunu indüklerken, diğer yandan bradikininin yıkımına yol açmaktadır (6). Anjiyotensin II güçlü bir vazokonstriktördür. Bradikinin ise nitrik oksit sentezini ve siklooksijenaz (COX) enzimi aracılığıyla prostaglandin (PG) sentezini uyarak vazodila-

tasyona yol açar. Böylece, KKY ve diğer kardiyovasküler hastalıklarda artan vazokonstriksiyonu dengeler (5-8). Anjiyotensin II oluşumunu engelleyen ACE inhibitörleri, olumlu etkilerinin bir kısmını da bradikinin yıkımını engelleyerek gösterir (9).

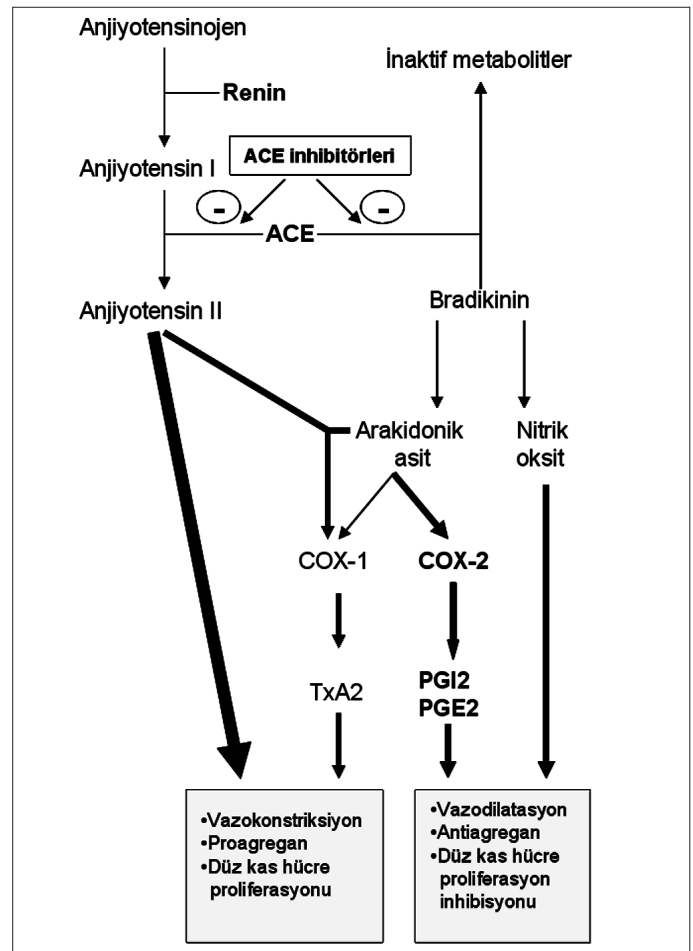
Bu teorik zemin üzerinde gerçekleştirilen bazı çalışmalarda etkilerini COX inhibisyonu yaparak gösteren aspirin (ve non-steroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar) ile ACE inhibitörleri arasında olumsuz etkileşim olabileceğini iddiası yer almıştır (6, 10, 11). Ancak aspirin ile ACE inhibitörleri arasında etkileşim olabileceğine yönelik bilim dünyasının dikkatini çeken çalışma "Studies of Left Ventricular Dysfunction" (SOLVD) olmuştur (12). Bu çalışmada enalaprilin sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda mortalite üzerine olumlu etkilerinin, aspirin alan hastalarda görülmediği saptanmıştır. Bu bulgunun; aspirinin ACE inhibitörlerinin etkilerini ortadan kaldırmasından ya da iki ilacın etki mekanizmalarının örtüşmesi nedeniyle ACE inhibitörü ile kazanılacak faydayı aspirinin zaten tek başına göstermesinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (10, 12). Ancak, bu konu ile ilgili diğer klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar or-

taya çıkmıştır (12-17). Bu derlemede, aspirin ile ACE inhibitörleri arasındaki olası etkileşimin patofizyolojik mekanizmaları ve konuyla ilgili klinik çalışmaların sonuçları gözden geçirilmiştir.

Aspirin ile ACE inhibitörlerinin olası etkileşiminin patofizyolojik açıklaması

Anjiyotensin dönüştürücü enzim, Ang I'ı Ang II'ye çeviren bir enzimdir. Plazmadaki ACE dışında, miyokardiyal kimaz ve doku ACE'si gibi başka enzimler de Ang II oluşumunda rol oynamaktadır. Anjiyotensin II güçlü vazokonstriktör olması nedeniyle sistemik damar direncini artırır. Diğer taraftan Ang II arakidonik asitleri artırarak vazodilatör prostaglandinlerin ve vazokonstriktör tromboksan A₂'nin (TxA₂) üretimini de uyarmaktadır. Ancak, TxA₂ üretimini daha çok artırdığı için bu yol üzerindeki net etkisi de vazokonstriksiyon şeklinde olmaktadır (Şekil 1) (18). Anjiyotensin dönüştürücü enzim aynı zamanda bir kininazdır ve bradikininin inaktif metabolitlere dönüşmesine yol açar (6). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, Ang II oluşumunu azaltmasının yanında bradikinin yıkımını da azaltmaktadır (7, 8). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile, uzun dönemde Ang II düzeylerinin tedavi öncesi değerlerine dönmesine rağmen (19) klinik faydalı etkilerinin devam etmesi, ACE inhibitörlerinin faydalarının en azından bir kısmını bradikinin aracılığı ile gösterdiği şeklinde yorumlanmaktadır (8, 9). Bradikinin nitrik oksit ve arakidonik asit salınımına neden olur. Arakidonik asit daha sonra COX enzimi ile prostanoidlere dönüştürülür (Şekil 1) (20). Bu prostanoidler vazodilatör (PGE₂ ve PGI₂) ve vazokonstriktör (TxA₂) özellik taşırlar. Siklooksijenaz enziminin tam blokajının sistemik damar direncini arttırması ve organ perfüzyonunu azaltması, bazal koşullarda COX aktivasyonunun vazodilatör etki gösterdiğini düşündürmektedir (6).

İki adet COX enzimi izoformu (COX-1 ve COX-2) tanımlanmıştır. Trombositlerde bulunan tek izoform COX-1'dir ve TxA₂ oluşumundan sorumludur. COX-1 ayrıca gastrik mukoza, vasküler endotel ve



Şekil 1. Renin anjiyotensin sistemi ve siklooksijenaz (COX) arasındaki olası etkileşim mekanizması. ACE - anjiyotensin dönüştürücü enzim, COX - siklooksijenaz, PG - prostaglandin, Tx - tromboksan

8. kaynaktan uyarlanmıştır

Tablo 1. Aspirin ve ACE inhibitörleri arasındaki etkileşimle ilgili yapılan bazı klinik çalışmaların özeti.

| Çalışmalar | Etyoloji | Hasta sayısı | Sonlanım noktası | Takip süresi | Etkileşim |
|--------------------------|----------------------------|--------------|---|--------------|-----------|
| SOLVD (12) | KKY | 6797 | Mortalite, Mİ | 37-41 ay | Var |
| CONSENSUS II (13) | Akut Mİ | 6090 | Mortalite | 1 ay | Var |
| | | | | 6 ay | Var |
| GUSTO 1 (33) | Akut Mİ, KKY yok | 31622 | Mortalite | 1 yıl | Var |
| Metaanaliz, Latini (34) | Akut Mİ | 96712 | Mortalite | 1 ay | Yok |
| EPILOG (33) | AKS | 2619 | Mortalite | 1 yıl | Var |
| Harjai (30) | KKY, %41 iskemik | 614 | KKY nedeni hastaneye yatış | 1 ay | Var |
| Masoudi (17) | KKY, %100 iskemik | 24012 | Mortalite | 1 yıl | Yok |
| BIP (14) | KAH | 1197 | Mortalite | 5 yıl | Yok |
| | KKY, %100 iskemik | 464 | Mortalite | 5 yıl | Yok |
| McAlister (16) | KKY, %56 iskemik | 7352 | Mortalite, KKY nedeni hastaneye yatış | 1 yıl | Yok |
| Metaanaliz, Teo (15) | KKY, post Mİ, ateroskleroz | 22060 | Birleşik majör vasküler olaylar (Ölüm, Mİ, KKY nedeni hastaneye yatış, inme, revaskülarizasyon) | 15-54 ay | Yok |
| Metaanaliz, Flather (24) | KKY, post Mİ | 12763 | Mortalite, Mİ, KKY nedeni hastaneye yatış | 15-42 ay | Yok |
| Harjai (31) | KKY, %41 iskemik | 430 | Mortalite | 28 ay | Yok |
| Aumegeat (32) | KKY, %43 iskemik | 755 | Mortalite | 757 gün | Yok |

ACE- anjiyotensin-dönüştürücü enzim, AKS- akut koroner sendrom, KAH- koroner arter hastalığı, KKY- konjestif kalp yetersizliği, Mİ- miyokard infarktüsü

renal dokularda da bulunur. COX-2 üretiminden sorumlu gen indüklenbilir bir gendir ve inflamasyon, hücrel transformasyon gibi durumlarda ekspresyonu artar. COX-2'nin normal fizyolojik koşullarda vasküler endotel hücrelerinde de açığa çıktığı düşünülmektedir ki bu hücreler prostasiklinin (PGI₂) ana kaynağıdır (20).

Tromboksan A₂ ve prostasiklin kardiyovasküler homeostazda ve patolojilerde rol oynayan en önemli iki prostanoiddir. Tromboksan A₂ trombosit agregasyonu, vazokonstriksiyon ve düz kas hücre proliferasyonuna yol açarak aterogeneze ve akut vasküler tıkaçıcı olaylarda önemli rol oynamaktadır. Prostrasiklin ise TxA₂'nin aksine makrovasküler endotel hücrelerinin esas ürünüdür ve güçlü bir vazodilatördür. Prostrasiklin ayrıca trombosit agregasyonu ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder (20, 21).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri bradikinin dışında mekanizmalarla da vazodilatör PG'leri arttırabilmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu sonucu biriken Ang I, Ang (1-7)'ye dönüşür. Anjiyotensin (1-7)'nin vazodilatör PG salınımını arttırdığı ve bunun bir COX inhibitörü olan indometazin ile inhibe edildiği gösterilmiştir (22).

Konjestif kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyon (HT) gibi kardiyovasküler hastalıklarda RAS'ın aşırı aktivasyonu vazokonstriksiyona yol açmaktadır. Bu durumu dengelemek için bradikinin COX sistemi aracılığıyla vazodilatör PG üretimini uyarmaktadır (5, 7, 8). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri etkilerinin bir kısmını bradikinin üzerinden gösterdiğinden, COX blokajı yapan aspirin ve NSAİ ilaçlar ACE inhibitörleri ile olumsuz bir etkileşim gösterebilirler (6, 8, 20).

Renin- anjiyotensin sistemi ve COX arasındaki etkileşimin asıl belirleyicisi COX inhibitörlerinin, COX-1 ve COX-2 üzerine etkileri arasındaki dengedir (20). COX-2 üzerine etkinin baskın olması, vazodilatör PG'lerin oluşumunu azaltarak dengeyi başka olumsuz etkileri de olan vazokonstriktör PG'lerin yönünde değiştirerek olumsuz etki gösterebilir. Aspirin COX-1 ve COX-2 üzerine eşit derecede etkili iken diğer NSAİ ilaçlar COX-1 üzerine daha etkilidirler. Bu durum ilk bakışta NSAİ ilaçlar lehine görülebilirse de unutulmalıdır ki NSAİ ilaçlar etkilerini esas olarak COX-2 blokajı yaparak gösterirler ve COX-2 üzerine etkilerinin ortaya çıktığı dozlarda, zaten COX-1'i de güçlü bir şekilde inhibe etmiş durumdadırlar (8). Daha önceden de belirtildiği gibi tam bir COX blokajı dengenin vazokonstriksiyon lehine bozulmasıyla sonuçlanmaktadır (6). Dolayısıyla NSAİ ilaçlar kardiyovasküler açıdan olumsuz etkiler gösterebilmektedir. Aspirin ve ACE inhibitörlerinin olumsuz etkileşimlerinin COX metabolizması üzerinden olabileceği, hemodinamik çalışmalarla da desteklenmiştir. Örneğin KKY'li hastalarda bir ACE inhibitörü olan enalapril ile görülen sistemik damar direncindeki azalma, aspirin alan grupta görülmemiştir (11, 23). Antiagregan etkilerini COX enzimi üzerinden sağlamayan tiklopidin bu olumsuz etkiye yol açmamıştır (23). Öte yandan Baur ve ark. (18), ACE inhibitörlerinin Ang II aracılı TxA₂ üretimini zaten etkili bir şekilde azalttığını, bu nedenle aspirin eklenmesinin TxA₂ üretiminin azalmasına ek bir katkı sağlamayacağını ileri sürmüşlerdir.

Aspirin ile ACE inhibitörlerinin etkileşimi ile ilgili yapılan çalışmalar

Aspirin ve ACE inhibitörleri ile ilgili yapılan hemodinamik çalışmaların çoğunda temsili (surrogate) sonlanım noktaları seçilmiş ve bir kısmında olumsuz etkileşim saptanmıştır (11, 18, 23). Rando-

mize iki çalışmada ACE inhibitörlerinin kalp debisi ve sistemik damar direnci üzerine yararlı kısa dönem etkilerinin aspirin ile engellendiği gösterilmiştir (11, 23).

Aspirin ve ACE inhibitörleri arasındaki etkileşimi inceleyen bazı klinik çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu çalışmaların çoğu başka amaca yönelik araştırmaların post hoc analizlerinden (çalışmanın esas amacı aspirin ACE-İ etkileşimini test etmek değil ancak çalışma verilerine geri dönülüp tekrar bakılarak bu konudaki bulgular gözden geçiriliyor) oluşmaktadır ve sonuçları birbirleriyle ilişkilidir.

Örneğin iki ilaç arasındaki olası etkileşimi ilk olarak gündeme getiren SOLVD çalışmasında, enalaprilin sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda mortaliteyi azaltıcı etkisi aspirin alan hastalarda görülmemişken (12), tamamı KKY veya sol ventrikül disfonksiyonu olan hastaları içeren SOLVD tedavi ve önleme çalışmaları, SAVE (Survival and Ventricular Enlargement), AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), ve TRACE (Trandolapril in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction) çalışmalarının meta-analizinde, ACE inhibitörlerinin aspirin kullanımından bağımsız olarak mortalite, MI ve KKY nedenli hastaneye yatış sıklıklarını azalttığı gözlenmiştir (24). HOPE (Heart Outcomes Prevention and Evaluation) çalışmasının da dahil edildiği diğer bir meta-analizde de (15) iki ilaç arasında etkileşim saptanmamış, ACE inhibitörlerinin prognoz üzerine faydalı etkilerinin aspirin kullanımından bağımsız olduğu gösterilmiştir.

Kronik kalp yetersizliğinde farklı antitrombotik ajanların karşılaştırıldığı ve yakın zamanda sonuçlanan randomize çalışmaların sonuçları da aspirin ve ACE inhibitörlerinin etkileşimi açısından incelenmiştir. WASH "The Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure" [aspirin (300 mg/gün), warfarin (INR=2.5), plasebo] (25) ve WATCH "Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure" [aspirin (162 mg/gün), warfarin (INR=2.5-3), klopidogrel (75 mg/gün)] (26) çalışmalarında, aspirin alan hastalarda KKY nedeniyle hastaneye yatış diğer gruplara göre daha fazla bulunmuştur. Ayrıca, WASH çalışmasında, aspirin grubunda mortalite anlamlı olmakla birlikte, warfarin ve plasebo gruplarına göre daha fazla bulunmuştur (25). Yazarlar, aspirin grubunda KKY nedenli hastaneye yatıştaki artışın mekanizmasını tam izah edememekle birlikte sorumlu mekanizmalardan birinin aspirin-ACE inhibitörü etkileşimi olabileceğini ileri sürmüşler, ancak ACE inhibitörü kullanım oranlarının çok yüksek (>90) olmasından dolayı iki ilaç arasında olası bir etkileşimi incelemenin mümkün olmadığını ifade etmişlerdir (25). Öte yandan, iskemik kökenli KKY'de aspirin (325 mg/gün) ve warfarinin (INR=2-3), iskemik kökenli olmayan KKY'de warfarinin (INR=2-3) ve plasebonun karşılaştırıldığı HELAS (HEart failure Long-term Antithrombotic Study) çalışmasında (27), herhangi bir tedavi şeklinin MI, KKY'nin kötüleşmesi ve hastaneye yatış sıklıklarını etkilemediği bildirilmiştir. Ancak, HELAS çalışmasında hastaların yaklaşık %60'ının ACE inhibitörü kullanması, önceki çalışmalardan (11, 23) farklı sonuçlar elde edilmesinden sorumlu olabilir. Yakın zamanda sonuçlanan ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda klopidogrel (75 mg/gün)+aspirin (75-100 mg/gün) ile warfarin (INR=2-3) tedavisinin mortalite ve KKY nedenli hastaneye yatış oranları açısından karşılaştırıldığı ACTIVE-W "Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events" çalışmasının alt grup analizinde, KKY'li hastalarda aspirin ve ACE inhibitör arasında olumsuz etkileşim saptanmamıştır (28).

Aspirinin koroner arter hastalarında sınıf 1 endikasyon olarak önerildiği hatırlanacak olursa özellikle iskemik kökenli kalp yetersizliği hastalarında bu iki ilacın bir arada kullanımı kaçınılmazdır. Bu açıdan bu hasta grubundan elde edilen etkileşim verileri oldukça önemlidir. İskemik KKY'li hastalarda yapılan çalışmalarda iki ilacın zararlı etkileşim gösterdiklerine dair kanıt bulunamamıştır (30, 31). Harjai ve ark.'nın (31) yaptığı çalışmada, iskemik KKY grubunda aspirin ve ACE inhibitörlerinin birlikte kullanımının, istatistiksel anlama ulaşmamakla birlikte, yalnız ACE inhibitörü kullanımına kıyasla mortalitede daha yüksek oranda azalma sağladığını kaydetmişlerdir. Masoudi ve ark.'nın (17) yaptığı ve tamamı iskemik nedenli 24 012 KKY hastasını içeren gözlemsel bir çalışmada, aspirinin ACE inhibitörü kullanımından bağımsız bir şekilde mortaliteyi azalttığı görülmüştür (17). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanılan iskemik KKY'li hastalarda tedaviye aspirin ilave edilmesinin, uzun dönemde mortaliteyi anlamlı bir şekilde azalttığını gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (14, 34). Bu bulgular iskemik kalp hastalığı zemininde gelişen kalp yetersizliğinde her iki ilacın birlikte kullanılmasının sakıncalı olmadığı yönünde değerlendirilebilir. Öte yandan, non-iskemik KKY'de sonuçlar nispeten daha çelişkilidir. Harjai ve ark. (30), aspirin ve ACE inhibitörlerinin birlikte kullanımının, özellikle non-iskemik sol ventrikül disfonksiyonunda KKY nedeniyle 30 gün içinde tekrar hastaneye yatış sıklığını arttırdığını bildirmişlerdir. Ancak, diğer çalışmalar, iki ilacın etkileşim göstermediğini ve mortalitede artışa yol açmadığını göstermiştir (31, 32). En son olarak, iskemik ve non-iskemik KKY'li 7352 hastanın incelendiği bir çalışmada, aspirin kullanımının, KKY'de mortalite ve KKY nedenli hastaneye yatışta artışa yol açmadığı bildirilmiştir (16). Bu çalışmada ayrıca, aspirinin, non-iskemik KKY'li hastalarda dahi ACE inhibitörlerinin etkilerini azaltmadığı saptanmıştır.

İki ilaç grubunun sıklıkla birlikte kullanıldığı durumlardan biri de Mİ'dir. İnfarktüs hastalarının yer aldığı CONSENSUS II (Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II) (13) ve GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries-1) (33) çalışmalarının alt grup analizlerinde aspirin ile ACE inhibitörleri arasında etkileşim olabileceği sonucuna varılmıştır. Diğer taraftan, dört Mİ çalışmasını içeren ve 96 712 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde, yazarlar Mİ sonrası erken dönemde ACE inhibitörlerinin aspirin kullanımından bağımsız bir şekilde yarar sağladığını bildirmişlerdir (34).

Aspirin ve ACE inhibitörleri arasında etkileşim olduğunu bildiren çalışmalarda genellikle KKY veya Mİ'li hastalar incelenmiştir (12, 13, 33). Olası bir aspirin-ACE inhibitörü etkileşiminin benzer bir patofizyolojik mekanizmayla kronik KAH'da da olması beklenebilir. Leor ve ark. (14) kronik KAH'lı hastalarda iki ilaç arasında olası etkileşimi araştırmak amacıyla BIP (Bezofibrate Intervention Project Study) çalışmasından ACE inhibitörü kullanan 1197 hastayı incelemişler ve KKY'li olsun veya olmasın, ACE inhibitörü kullanan kronik KAH'lı hastalarda aspirinin eklenmesinin mortalitede önemli bir azalmaya neden olmadığını saptamışlardır.

Literatürde aspirin-ACE inhibitör etkileşimi üzerine çelişkili sonuçlar bildirilmesinin en önemli nedeni bu amaca yönelik planlanmış bir çalışmanın bulunmaması ve mevcut verilerin daha çok başka amaçlarla yapılan çalışmaların post hoc analizlerinden elde edilmiş olmasıdır. Ayrıca bazı çalışmalarda etkileşimin olup olmadığını değerlendirmek için kullanılan hemodinamik parametrelerin klinik olarak ne derece geçerli olduğu da önemli bir faktör olarak sorgulanmalıdır. Çalışmalara dahil edilen hastaların farklı

bazal özelliklere sahip olması, beraber kullanılan diğer ilaçlardan kaynaklanan farklılıklar, kullanılan ACE inhibitörü ve aspirin dozlarının değişken olması gibi durumlar da çelişkili sonuçlardan kısmen sorumlu tutulabilir.

Aspirin ile ACE inhibitörlerinin dozları etkileşimde önemli mi?

Aspirinin COX blokajı ile ortaya çıkabilecek zararlı etkilerinin doz bağımlı olduğu düşünülmektedir (35). Aspirin düşük dozlarda trombositlerdeki COX'a, endotel COX'una nazaran daha fazla kimyasal afinite gösterir ve trombositlerdeki COX-1 aktivitesini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Sonuç olarak trombositler, ortalama 10 günlük ömürleri boyunca bir daha TxA₂ üretemezler. Diğer yandan her ne kadar aspirinin düşük dozlarda prostaglandin sentezini etkilemediği kabul edilirse de bazı araştırmalar 160 mg dozla bile PG sentezinin inhibe edilebildiğini göstermişlerdir (36).

Klinik çalışmalar aspirin dozuna odaklanarak değerlendirildiğinde düşük doz aspirinin ACE inhibitörleriyle etkileşme olasılığının son derece düşük olduğu görülmektedir. Ortalama 183 mg aspirinin kullanıldığı bir çalışmada (32), sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ACE inhibitörleri ile aspirin arasında herhangi bir etkileşim görülmemiştir. Guazzi ve ark.'nın (37), KKY'li hastalarda 160 mg ve 325 mg aspirin dozlarını karşılaştırdıkları diğer bir çalışmada ise, ACE inhibitörleri ile birlikte göreceli olarak yüksek doz (325 mg) aspirin kullanımının mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu halde, düşük doz (160 mg) aspirinin böyle bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Hipertansiyonlu hastalarda da 75 mg ve 100 mg aspirinin ACE inhibitörleriyle etkileşim göstermediği (38, 39), ancak doz 500 mg'ye çıktığında etkileşim görülebildiği bildirilmektedir (39). Diğer yandan BIP çalışmasında koroner arter hastalarında 250 mg/gün aspirin kullanılmış ve ACE inhibitörleri ile herhangi bir olumsuz etkileşim görülmemiştir (14). Bu bilgileri doğrulayan başka bir çalışmada Nawarskas ve ark. (40), ≤100 mg aspirin kullanan HT ve KKY'li hastalarda ACE inhibitörlerinin faydalı etkilerinin azalmadığını bildirmişlerdir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin dozuna gelince bilindiği gibi bu ilaçların KKY'de tolere edilebilen en yüksek dozlarda kullanılması önerilmektedir (41). Uzun dönemde Ang II oluşumunun inhibisyonu doza bağlıdır ve sadece yüksek dozlarda gerçekleşir (19, 41, 42). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin Ang II dışı (örn: BK-PG, nitrik oksit) etkileri açısından doz-cevap ilişkisi hakkında ise kesin veriler bulunmamaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin Ang II'yi yeteri kadar baskılamadığı düşük dozlarda bile prognoz üzerinde olumlu etkilerinin olması, Ang II dışı etkilerinin düşük dozlarda da mevcut olduğunu düşündürmektedir (41, 42). Veriler tutarsız da görünse potansiyel olarak düşük doz ACE inhibitörü kullanımının aspirin etkileşimini kolaylaştırabileceği düşünülebilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör dozunun etkileşime etkisini belirlemeye yönelik olarak Aumegeat ve ark. (32) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, aspirin ile farklı ACE inhibitör dozları arasında herhangi bir etkileşim bulunmamışlardır. Yakın zamanda yayınlanan diğer bir çalışmada, McAlister ve ark. (16), olası bir etkileşimin en çok olabileceği "yüksek doz aspirin" ve "düşük doz ACE inhibitörü" kullanan KKY'li hastalarda bile, aspirinin KKY nedenli tekrar hastaneye yatış ve mortalite oranlarında artışa yol açmadığını göstermişlerdir. Dolayısıyla düşük doz ACE inhibitörü kullanımının aspirin etkileşimine daha fazla neden olduğu yönünde ikna edici klinik veri bulunmamaktadır.

Kılavuz önerileri ve genel yorum

Teorik olarak düşünüldüğünde aspirin PG üretimini engelleyerek, etkilerinin bir kısmını bradikinin-PG yolağı üzerinden sağlayan ACE inhibitörlerinin etkisini azaltabilir. Ancak olası bir aspirin-ACE inhibitör etkileşimini kanıtlayan prospektif randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Başka amaçla yapılan çalışmaların post-hoc analizlerinde bu etkileşimin olabileceğine dair bulgular gözlenmiş de çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu nedenle kesin bir yargıya varmak güçtür ve teorik kanıtlara dayalı olarak aspirin tedavisinin kesilmesi zararlı sonuçlar doğurabilir. Yeterli kalitede bilginin bulunmaması nedeniyle uluslararası kılavuzlar KKY'de aspirin kullanımı konusunda farklı yorumlarda bulunmaktadırlar. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (29) KKY alevlenmesi nedeniyle sık hastaneye yatan hastalarda aspirin kullanılmaması yönünde öneride bulunmaktadırlar (Sınıf IIb, kanıt düzeyi B). Amerikan Kalp Cemiyeti (43) ise aspirin ve ACE inhibitörleri arasında klinik olarak anlamlı bir ilişki bulunabileceği ihtimalini dışlamamakla birlikte mevcut çalışmalarda elde edilen çelişkili sonuçlara dikkat çekerek herhangi bir öneride bulunmamaktadır (yani aspirin ve ACE inhibitörü kullanımı için ayrı ayrı endikasyon varsa birlikte kullanılmalarda herhangi bir sakınca görülmemektedir). İki ilaç arasında etkileşim olup olmadığını kesin olarak anlamının tek yolu ACE inhibitörü ile plasebonun ve aspirin ile plasebonun karşılaştırıldığı büyük, randomize, 2x2 faktöriyel bir çalışma tasarlanması olarak görülmektedir. Ayrıca olası etkileşimin farklı hasta gruplarında farklı şekillerde gerçekleşebileceği hatırlanarak iskemik KKY, non-iskemik KKY ve diğer kardiyovasküler hastalıklarda bu hipotezin ayrı ayrı test edilmesi gerekmektedir. Ancak her iki ilacın da bireysel olarak faydaları ispatlanmış olduğundan, özellikle iskemik kökenli kalp yetersizliğinde böyle bir çalışma tasarımı etik açıdan sıkıntılı görünmektedir.

Diğer yandan yeterli kanıt olmamasına rağmen olası bir etkileşim ihtimali kabul edildiğinde en akılcı yaklaşım aspirin dozunu düşük (örn, ≤ 100 mg) tutmak olarak özetlenebilir. Etkileşim var diyen çalışmalarda bile dozun düşük olması durumunda etkileşim ihtimalinin çok düşük olduğunun altı çizilmektedir. Aspirinin kardiyovasküler açıdan istenilen etkisi olan antiagregan etkinliğinin 30 mg/gün gibi dozlarda bile sağlandığı düşünülecek olursa dozu düşük tutmakla kardiyovasküler faydadan herhangi bir kayıp sözü konusu olmayacaktır.

Kaynaklar

1. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, Pouleur H, Salem D, Kostis J, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340: 1173-8.
2. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, for The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
3. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - 1. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
4. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR, Pitt B. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-69.
5. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005; 111; 2837-49.
6. Townend JN, Doran J, Lote CJ, Davies MK. Peripheral hemodynamic effects of inhibition of prostaglandin synthesis in congestive heart failure and interactions with captopril. *Br Heart J* 1995; 73: 434-41.
7. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984; 310: 347-52.
8. Meune C, Mourad JJ, Bergmann JF, Spaulding C. Interaction between cyclooxygenase and the renin-angiotensin-aldosterone system: rationale and clinical relevance. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003; 4: 149-54.
9. Mahe I, Meune C, Diemer M, Caulin C, Bergmann JF. Interaction between aspirin and ACE inhibitors in patients with heart failure. *Drug Saf* 2001; 24: 167-82.
10. Cleland JG, Bulpitt CJ, Falk RH, Findlay IN, Oakley CM, Murray G, et al. Is aspirin safe for patients with heart failure? *Br Heart J* 1995; 74; 215-9.
11. Hall D, Zeitler H, Rudolph W. Counteraction of the vasodilator effects of enalapril by aspirin in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1549-55.
12. Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, Udelson JE, Smith JJ, Kotsam MA. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 419-25.
13. Nguyen KN, Aursnes I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol* 1997; 79: 115-9.
14. Leor J, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Boyko V, Gottlieb S, Battler A, et al. Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a cohort study of 11,575 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1920-5.
15. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Kober L, Hall A, Pogue A, et al. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. *Lancet* 2002; 360: 1037-43.
16. McAlister FA, Ghali WA, Gong Y, Fang J, Armstrong PW, Tu JV. Aspirin use and outcomes in a community-based cohort of 7352 patients discharged after first hospitalization for heart failure. *Circulation* 2006; 113: 2572-8.
17. Masoudi FA, Wolfe P, Havranek EP, Rathore SS, Foody JM, Krumholz HM. Aspirin use in older patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 955-62.
18. Baur LHB, Schipperheyn JJ, van der Laarse A, Souverein JHM, Frolich M, de Groot A. Combining salicylate and enalapril in patients with coronary artery disease and heart failure. *Br Heart J* 1995; 73: 227-36.
19. Jorde UP, Ennezat PV, Lisker J, Suryadevara V, Infeld J, Cukon S, et al. Maximally recommended doses of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 844-6.
20. FitzGerald GA. Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations. *Am J Cardiol* 2002; 89 (6 Suppl 1): 26D-32D.
21. Parente L, Peretti M. Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases: two enzymes in the spotlight. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 153-9.
22. Benter IF, Diz DI, Ferrario CM. Cardiovascular actions of angiotensin(1-7). *Peptides* 1993; 14: 679-84.
23. Spaulding C, Charbonnier B, Cohen-Solal A, Juillière Y, Kromer EP, Benhamda K, et al. Acute hemodynamic interaction of aspirin and ticlopidine with enalapril: results of a double-blind, randomized comparative trial. *Circulation* 1998; 98: 757-65.
24. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575-681.

25. Cleland JGF, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): A randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; 148: 157-64.
26. Cleland JGF, Chosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, et al. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-LIPIDS and cardiac resynchronization therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 501-8.
27. Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, Toutouzas PK; HELAS investigators. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS (Heart failure Long-term Antithrombotic Study) study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 428-32.
28. Desai AS, Healey JS, Pfeffer MA, et al; for the ACTIVE Investigators. Aspirin and the risk of heart failure hospitalization in patients with atrial fibrillation and a prior history of heart failure: an ACTIVE-W analysis. Presented at the 10th Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America; September 10-13, 2006; Seattle, Washington. Available at URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/547563>.
29. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
30. Harjai KJ, Nunez E, Turgut T, Newman J. Effect of combined aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy versus angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy alone on readmission rates in heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 87: 483-7.
31. Harjai KJ, Solis S, Prasad A, Loupe J. Use of aspirin in conjunction with angiotensin-converting enzyme inhibitors does not worsen long-term survival in heart failure. *Int J Cardiol* 2003; 88: 207-14.
32. Aumegeat V, Lamblin N, de Groote P, McFadden EP, Millaire A, Bauters C, et al. Aspirin does not adversely affect survival in patients with stable congestive heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Chest* 2003; 124: 1250-8.
33. Peterson JG, Topol EJ, Sapp SK, Young JB, Lincoff AM, Lauer MS. Evaluation of the effects of aspirin combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2000; 109: 371-7.
34. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, Baigent C, Braunwald E, Chen ZM, et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1801-7.
35. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69: 1366-72.
36. FitzGerald GA, Oates JA, Hawiger J, Maas RL, Roberts LJ, Lawson JA, et al. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest* 1983; 71: 676-88.
37. Guazzi M, Brambilla R, Réina G, Tumminello G, Guazzi MD. Aspirin-angiotensin-converting enzyme inhibitor coadministration and mortality in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1574-9.
38. Zanchetti A, Lennart H, Gastone L, Rahn KH, Ruilope L, Warnold I, et al. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002; 20: 1015-22.
39. Fisman EZ, Grossman E, Motro M, Tenenbaum A. Clinical evidence of dose-dependent interaction between aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 379-83.
40. Nawarskas JJ, Spinler SA. Does aspirin interfere with the therapeutic efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension or congestive heart failure? *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1041-52.
41. Massie BM, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Packer M, Poole-Wilson PA, et al. Tolerant of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure. Results from the ATLAS trial. *Arch Intern Med* 2001; 161: 165-71.
42. Brunner-La Rocca HP. Interaction of angiotensin-converting enzyme inhibition and aspirin in congestive heart failure: long controversy finally resolved? *Chest* 2003; 124: 1192-4.
43. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1-82.