

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonu ve kardiyovasküler koruma

Renin-angiotensin-aldosterone system inhibition and cardiovascular protection

Dr. Aytekin Oğuz

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Hipertansiyonda tedavinin birincil amacı kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesidir. Tüm antihipertansifler, etkili kan basıncı kontrolü sağlayarak kardiyovasküler olay riskini azaltır. Yüksek riskli hastalarda antihipertansif bir ilacın kan basıncı düşürücü etkisi ötesinde kardiyovasküler riski de azalttığı ilk kez 2000 yılında "HOPE" çalışmasında (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü olan ramipril 10 mg ile gösterilmiştir (N Engl J Med 2000;342:145-53). Ancak bu çalışmanın sonuçları açıklandığında, hipertansiyon tedavisinde ACE inhibitörlerine bir alternatif olarak anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) de oldukça sık kullanılmaya başlanmıştır. Acaba bir ARB ile de ramipriline sağladığı bu yarar elde edilebilir mi sorusu ister istemez gündeme gelmişti. Aynı araştırmacı grubu tarafından benzer hasta popülasyonunda telmisartan 80 mg'ın, ramipril 10 mg kadar etkili olup olmayacağını test eden bir "non-inferiorite" çalışması planlandı. Güvenilir bir sonuç alabilmek için tüm dünyadan 25.000 hastayı 5 yıl takip etmek gerekiyordu (Am Heart J 2004;148:52-61). ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) adı verilen bu çalışmanın Mart 2008'deki Amerikan Kardiyoloji Birliği (ACC) yıllık toplantısında açıklanan sonuçları, telmisartan için yeni bir endikasyonun gelebileceğini işaret ediyordu. Ağustos 2009'da, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi bir anjiyotensin reseptör blokeri olan telmisartan ile ilgili yeni bir endikasyonun kabul edilebileceğini bildirdi: Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak amacıyla, yüksek kardiyovasküler riskli olan hastalarda, ACE inhibitörü (ramipril 10 mg) kullanılamıyorsa, telmisartan 80 mg kullanılabilir (Press announcements, FDA). Bu yazının amacı, kardiyovasküler koruma alanındaki bu yeni gelişmenin nasıl bir süreçle buralara geldiğini kapsamlı bir şekilde gözden geçirmektir.

Anahtar sözcükler: Anjiyotensin reseptör blokeri; kardiyovasküler risk; hipertansiyon.

The primary aim of the treatment in hypertension is to prevent cardiovascular complications. All hypertensives reduce the risk for cardiovascular events by providing effective blood pressure control. Besides blood pressure-lowering effect, the contribution of an antihypertensive agent to reduce the risk for cardiovascular events at high-risk patients was first demonstrated in 2000 in the HOPE study (Heart Outcomes Prevention Evaluation), which used an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, ramipril 10 mg (N Engl J Med 2000;342:145-53). However, at the time the results of this study appeared, the use of angiotensin-receptor blockers (ARB) was gaining popularity in the treatment of hypertension as an alternative to ACE inhibitors. This raised the question as to whether an ARB would also offer benefit comparable to that derived from ramipril. A non-inferiority trial was planned by the same research group to test whether telmisartan 80 mg was as effective as ramipril 10 mg in a similar patient population. In order to obtain reliable results, 25,000 patients from all over the world had to be followed-up for five years (Am Heart J 2004;148:52-61). The results of the ONTARGET study (The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) which were presented at the annual meeting of the American College of Cardiology in March 2008 were suggestive of a new indication for telmisartan. In August, 2009, the U.S. Food and Drug Administration reported that a new indication might be justified for the use of telmisartan, an angiotensin-receptor blocker: In order to reduce the risk for cardiovascular diseases and if an ACE inhibitor (ramipril 10 mg) cannot be used, telmisartan 80 mg can be used in patients with a high cardiovascular risk profile (Press announcements, FDA). The aim of this review is to provide a comprehensive analysis of the course of this recent development in cardiovascular protection.

Key words: Angiotensin-receptor blocker; cardiovascular risk; hypertension.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

Renin, yaklaşık 100 yıl önce keşfedilmesine rağmen, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) inhibisyonu ile sağlanan yararlarının gündeme gelmesi son 30 yıl içinde olmuştur. Böbrekte jukstaglomeruler hücrelerden salgılanan renin, pre-prorenin olarak oluşmakta ve Golgi cisimciği içinde proreninden inaktif renin oluşarak hücre dışına salgılanmaktadır.^[1] Aktif renin olarak salgılanan kısım toplam reninin yaklaşık dörtte biridir. Renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e döndürür. Dolaşımda, özellikle de akciğer dolaşımında, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiyotensin II oluşur. Bir çinkometalloproteaz olan ACE'nin yüksek moleküler ağırlıklı (170 kDa) ve düşük molekül ağırlıklı (90 kDa) olmak üzere iki formu vardır. ACE, dolaşımda olmasının dışında damarlar, kalp, böbrek, beyin ve sürrenal bezler gibi birçok dokuda da bulunmaktadır. Serbest plazma ACE'yi bu oranın ancak %10'unu oluşturur.

Anjiyotensin II'nin dört tip reseptörü vardır. Ama temel olarak iki reseptör üzerinden etkisini gösterir. AT3 ve AT4'ün görevleri kesin olarak bilinmemektedir. Anjiyotensin II'nin çoğu etkileri yüksek afiniteli plazma membranı ve G-protein ilişkili reseptör olan AT1 aracılığıyla düzenlenir. Kardiyovasküler hipertrofi, hiperplazi ve ateroskleroz gibi patolojik gelişmelere ve remodelling'e AT1 reseptörleri aracılı uyarı sebep olur. Uyarılmaları halinde anjiyotensin II, aldosteron ve vazopressin salgılatıcı etkisi dolayısıyla vazokonstriksiyon ve sıvı retansiyonu yapar.^[2] AT2 reseptörleri ise AT1'in etkilerini dengeler. AT2 reseptörlerinin, apoptozis, osmoregülasyon, serebral kan akımının otoregülasyonu, anjiyogenez ve vazokonstriksiyonu inhibe edici birçok özelliği bilinse de aydınlatılmamış yönleri de mevcuttur.^[3]

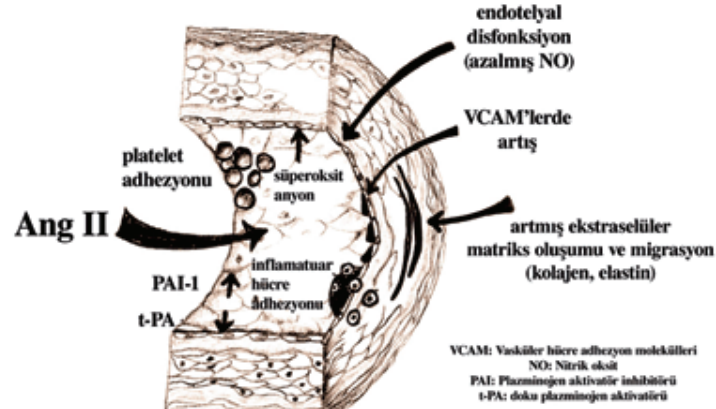
RAAS ve kardiyovasküler hastalık süreci

Oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve damar inflamasyonu lokal ACE ve anjiyotensin II üretimine sebep olur. Anjiyotensin II, vasküler NADPH oksidazı artırarak süperoksit oluşumunu indükler. Sonuçta, NO düzeyi düşer, oksidatif stres artar ve aktifleşen mediyatörler yoluyla vasküler komplikasyonlar ve ateroskleroz süreci başlatılmış olur (Şekil 1). Vasküler lezyonlarda, özellikle de aterosklerotik plağın rüptür riski yüksek ve hassas olan omuz bölgesinde, ACE ve anjiyotensin II ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.^[4] Anjiyotensin II, kalbin vagal tonusunu inhibe eder, sempatik sinir sistemi aktivasyonu yapar ve kontraktileti artırır. Anjiyotensin II'nin damar düz kas hücrelerinin ve kalp hücrelerinin hipertrofinde güçlü bir büyüme faktörü

olarak görev yaptığı bilinmektedir. Trombosit kökenli büyüme faktörü A (PDGF-A), bazik fibroblast büyüme faktörü (BFGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-beta)'nın açığa çıkması anjiyotensin II ile düzenlenmektedir. Hipertansif hipertrofi, kalp yetmezliğinde ve miyokard enfarktüsü (Mİ) sonrasında doku RAAS aktivitesi ve AT1 reseptör sentezi artmaktadır.^[5] Anjiyotensin II ayrıca hücre içi kalsiyumuna olan etkisiyle arterlerin vazodilatör yeteneğini de azaltır.

Tüm bu mekanizmalar ve daha birçoğu, ACE'nin ve anjiyotensin II'nin kardiyovasküler hastalık sürecindeki yerini işaret etmektedir. Dolayısıyla, bu sürecin herhangi bir noktasında müdahale etmek kardiyovasküler açıdan koruyucu olacaktır. Birçok randomize, klinik çalışma RAAS blokajının serebral, kardiyak ve renal korumada rol oynadığını göstermiştir. Her ne kadar, çoğu çalışmada ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) yararları kan basıncı üzerindeki etkisiyle ilişkilendirilmişse de, kan basıncı düşürücü etkisinden bağımsız terapötik yararlar sağlandığı da görülmüştür.

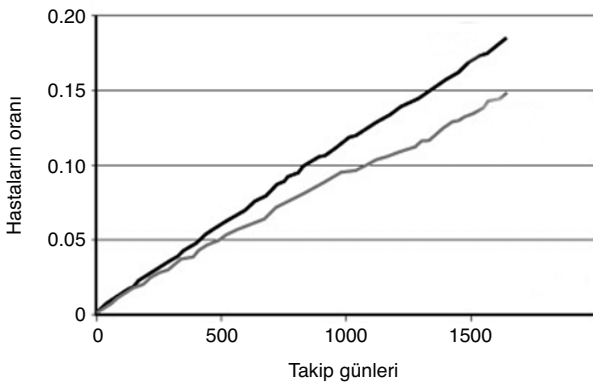
Bu çalışmalardan en ses getirenlerden biri olan HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) çalışmasında, 55 yaş üstü, kardiyovasküler açıdan yüksek riskli ve kalp yetmezliği olmayan 9267 hasta ramipril 10 mg/gün ve plasebo gruplarına randomize edilerek ortalama beş yıl izlenmişlerdir.^[6] Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Burada ana amaç, izlem süresince her iki grupta miyokart enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümden oluşan birleşik sonlanım noktasına ulaşma oranlarını karşılaştırmaktır. Çalışmanın sonunda, ramipril 10 mg/gün alan grupta primer sonlanım noktasına ulaşan hasta sayısı 651 (%14), plasebo grubunda ise 826 (%17.8) olmuştur (rölatif risk, 0.78; %95 GA, 0.70 - 0.86; p<0.001) (Şekil 2). Ramipril tedavisi ile kardiyovasküler nedenli ölüm %26 (%6.1'e karşılık plasebo grubunda %8.1), miyokart enfarktüsü %20 (%9.9'a karşı %12.3), inme %32 (%3.4'a karşı %4.9), herhangi bir sebepten ölüm %16 (%10.4'e karşı %12.2), revaskülarizasyon işlemleri %15 (%16.0'a karşı %18.3) azalmıştır. Bu çalışma ile, yüksek riskli hastalarda ACE inhibisyonunun kardiyoprotektif etkisi kanıtlanmıştır. Hastaların büyük bir kısmı normotansif olduğundan, bu etkinin kan basıncı düşürücü etkiden bağımsız olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çalışma süresince, diyabete bağlı komplikasyonlarda ve yeni diyabet gelişiminde azalma saptanmış ve bu durum insülin sensitivitesindeki artış, hepatik insülin yıkımında azalma, antienflamatuvar etki ve pankreas kan akımındaki iyileşmeye bağlanmıştır.



Şekil 1. Angiotensin II Aterojenik Etkileri. VCAM: Vasküler hücre adhezyon molekülleri. NO: Nitrik oksit. PAI: Plazminojen aktivatör inhibitörü. t-PA: Doku plazminojen aktivatörü.

Sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetmezliği olan 12763 hastalık beş çalışmayı içeren bir sistematik derlemede ACE inhibitörleri ile tedavi sonucunda mortalitede ve kalp yetmezliğine ve/veya reenfarkta bağlı yeniden başvurma oranlarında anlamlı azalma bulunmuştur.^[7] PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) çalışmasında ise, tek başına perindopril değil, fakat perindopril ve indapamid kombinasyonunun plaseboya karşı sekonder inmeyi anlamlı olarak azalttığı görülmüştür.^[8]

Kan basıncı düşürücü ve kardiyoprotektif etkisinin yanı sıra ARB'lerin renoprotektif etkisi birçok büyük klinik çalışmada kanıtlanmıştır. RENAAL çalışmasında, losartan serum kreatininde iki katına çıkma, son dönem böbrek yetmezliği ya da ölümden oluşan birincil sonlanım noktalarında %16 oranında azalma sağlanmıştır.^[8,9] DETAIL çalışmasıyla da, 80 mg



Şekil 2. HOPE çalışmasında primer sonlanım noktasına ait Kaplan-Meier eğrisi. Miyokart enfarktüsü, inme ya da kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm bileşik sonuçlarının ramipril ve plasebo gruplarında Kaplan-Meier eğrilerine göre hesaplanması. Ramipril grubunda plasebo grubuna kıyasla bileşik sonucun rölatif riski 0.78 (%95 güven aralığı, 0.80-0.86).

telmisartanın tip 2 diyabetli ve erken nefropatisi olanlarda uzun dönem renoproteksiyon açısından 20 mg enalapril'e eşdeğer yarar sağladığı gösterilmiştir.^[10]

Gerek ACE inhibitörleri, gerekse ARB'ler ile yapılan RAAS blokajının yararlı etkilerinin kanıtlandığı birçok çalışmanın ardından, araştırmacılar dual RAAS blokajının etkilerini merak etmeye başlamıştır. Dual RAAS blokajı ile, ACE inhibisyonu sırasında meydana gelen anjiyotensin I birikimi ve alternatif yollardan oluşan anjiyotensin II'nin etkileri ARB'lerin AT1 reseptörlerini selektif blokajı ile önlenmektedir. Yani, ACE inhibitörü tedavisine bir de ARB eklenmesinin, RAAS blokajını tamamlayacağı ve böylece renal ve kardiyak koruma gücünün artacağı düşünülmekte idi. Peki gerçekten böyle mi olmuştur?

Dual RAAS blokajı

COOPERATE (Combination Treatment of Angiotensin II Receptor Blocker and ACE Inhibitor in Non-Diabetic Renal Disease) çalışmasında aynı oranda kan basıncı düşüklüğüne rağmen losartan ve trandalopril ikilisinin, monoterapiye göre nefroproteksiyonda daha üstün olduğu görülmüştür.^[11] Ancak bu çalışmadaki yöntemsel bazı hatalar nedeniyle sonuçlar güçlü bir kanıt olarak kabul edilmemiş ve LANCET editörleri tarafından makale geri çekilmiştir.^[12] HOPE ve EUROPA çalışmalarında saptanan aksine, yakın tarihli PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition study) çalışmasında, modern olağan tedaviye bir ACE inhibitörü eklenmesinin, kan basıncında plaseboya göre 3.0/1.2 mmHg kadar bir azalma yapmasına karşın, ek bir yarar sağlamadığı görülmüştür.^[13] Akut miyokart enfarktüslü hastalarda, valsartan, kaptopril

Tablo 1. HOPE çalışmasında hastaların bazal özellikleri*

Özellik	Ramipril grubu (n=4645)	Plasebo grubu (n=4652)
Yaş - yıl	66±7	66±7
Kadın hasta sayısı - (%)	1279 (27.5)	1201 (25.8)
Şu anki sigara içme durumu - sayı (%)	645 (13.9)	674 (14.5)
Kan basıncı - mmHg	139±20 / 79±11	139±20 / 79±11
Hipertansiyon - sayı (%)	2212 (47.6)	2143 (46.1)
Kalp atım hızı - atım/dakika	69±11	69±11
Vücut kütle indeksi	28±4	28±4
Diyabet - sayı (%)	1808 (38.9)	1769 (38.0)
Mikroalbüminüri - sayı (%)	952 (20.5)	1004 (21.6)
Koroner arter hastalığı öyküsü - sayı (%)	3691 (79.5)	3786 (81.4)
Miyokart enfarktüsü	2410 (51.9)	2482 (53.4)
≤ 1 yıl içinde	452 (9.7)	446 (9.6)
> 1 yıl içinde	1958 (42.2)	2036 (43.8)
Stabil angina pectoris	2544 (54.8)	2618 (56.3)
Stabil olmayan angina pectoris	1179 (25.4)	1188 (25.5)
CABG	1192 (25.7)	1958 (42.2)
PTCA	853 (18.4)	806 (17.3)
İnme ya da geçici iskemik atak - sayı (%)	500 (10.8)	513 (11.0)
Periferik vasküler hastalık - sayı (%)**	1966 (42.3)	2085 (44.8)
Raporlanan yükselmiş total kolesterol düzeyi - sayı (%)	3036 (65.4)	3089 (66.4)
Raporlanan düşük HDL kolesterol düzeyi - sayı (%)	842 (18.1)	881 (18.9)
İlaçlar - sayı (%)		
Beta blokerler	1820 (39.2)	1853 (39.8)
Aspirin ya da diğer antiplatelet ajanlar	3497 (75.3)	3577 (76.9)
Lipid düşürücü tedavi	1318 (28.4)	1340 (28.8)
Diüretikler	713 (15.3)	706 (15.2)
Kalsiyum kanal blokerleri	2152 (46.3)	2228 (47.9)
Elektrokardiyografide sol ventriküler hipertrofi - sayı (%)	379 (8.2)	406 (8.7)

*Artı - eksi değerler ± SS'ya işaret eder. Vücut kütle indeksi, kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden uzunluğun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır. CABG, koroner arter bypass greftlemesini sembolize eder; PTCA, perkutanöz transluminal koroner anjiyoplasti ve HDL, yüksek dansiteli lipoproteinleri ifade eder. **Periferik vasküler hastalık, klodikasyon (topallık), periferik arter hastalığı öyküsü ya da bilekteki kan basıncının, koldaki kan basıncına oranının 0.90'dan az olmasını kapsar.

ve her ikisi kombinasyonunun uzun süreli etkinliğini ve güvenilirliğini test eden VAILANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial)^[14] çalışmasında valsartan ve kaptoprilin birlikte verilmesinin yaşam süresine bir yararı olmazken yan etkilerin arttığı görülmüştür. RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction)^[15] çalışmasında, kandesartan, enalapril ve kandesartan-enalapril kombinasyonunun etkinliği karşılaştırılmıştır. Sol ventrikül fonksiyonu üzerine kandesartan ve enalapril benzer etkiler gösterirken, kandesartan enalapril kombinasyonunun ejeksiyon fraksiyonunu daha fazla düzelttiği ve monotreapiye kıyasla sol ventrikül volümünde daha fazla azalma sağladığı görülmüştür. CHARM-Added (Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity) çalışmasında, ACE inhibitörü ile tedavi gören kalp yetmezlikli ve sol ventrikül sistolik fonksiyonu azalmış hastalara ek olarak kandesartan veya plasebo verilmiş ve sonucunda kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış

ve kardiyovasküler nedenli ölüm oranlarında kandesartan eklenen grupta anlamlı azalma saptanmıştır (%38'e karşı %42, p=0.010).^[16]

Tüm bu çalışmalar ışığında, uzun dönemde ARB'lerin kardiyovasküler korumada ACE inhibitörlerine benzer etkileri olup olmadığını ve ACE inhibitörü - ARB kombinasyonunun ACE inhibitörü tedavisine üstün olup olmadığını görmek için ONTARGET çalışması planlanmıştır.^[17] ONTARGET çalışma programı randomize, çift kör, uluslararası çok merkezli iki çalışmayı içermektedir: ana çalışma ONTARGET ve paralel çalışması TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease).^[18]

ONTARGET

ONTARGET çalışmasında, 40 ülkedeki 733 merkezden toplam 25620 hastanın 8576'sı 10 mg/gün ramipril, 8542'si 80 mg/gün telmisartan ve 8502'si

Tablo 2. ONTARGET çalışmasında hastaların bazal özellikleri#

Özellik	Ramipril (n = 8576)	Telmisartan (n = 8542)	Kombinasyon tedavisi (n = 8502)
Yaş - yıl	66.4±7.2	66.4±7.1	66.5±7.3
Kadın - sayı (%)	2331 (27.2)	2250 (26.3)	2250 (26.5)
Etnik grup - sayı (%)*			
Asyalı	1182 (13.8)	1172 (13.7)	1167 (13.7)
Arap	102 (1.2)	106 (1.2)	106 (1.2)
Afrikalı	206 (2.4)	215 (2.5)	208 (2.4)
Avrupalı	6273 (73.1)	6213 (72.7)	6222 (73.2)
Yerli veya aborjin	747 (8.7)	756 (8.9)	728 (8.6)
Başka etnik gruptan	64 (0.7)	77 (0.9)	69 (0.8)
Veri bulunmayan	2 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (<0.1)
Sigara kullanımı - sayı (%)			
Halen sigara içen	1062 (12.4)	1062 (12.4)	1101 (12.9)
Eskiden sigara içmiş	4463 (52.0)	4468 (52.3)	4345 (51.1)
Kan basıncı - mm Hg**	141.8±17.4 / 82.1±10.4	141.7±17.2 / 82.1±10.4	141.9±17.6 / 82.1±10.4
Kalp atım hızı - atım/dakika	67.9±12.2	68.0±12.3	67.7±12.2
Vücut-kitle indeksi***	28.1±4.5	28.1±4.6	28.0±4.5
Kolesterol - mmol/litre			
Toplam	4.9±1.1	4.9±1.1	5.0±1.2
HDL	1.3±0.4	1.3±0.4	1.3±0.4
LDL	2.9±1.0	2.9±1.0	2.9±1.0
Trigliseridler - mmol/litre	1.7±1.1	1.7±1.1	1.7±1.1
Glukoz - mmol/litre	6.7±2.6	6.7±2.5	6.7±2.6
Potasyum - mmol/litre	4.4±0.4	4.4±0.4	4.4±0.4
Kreatinin - µmol/litre	93.5±22.8	93.8±22.8	93.8±22.8
Klinik öykü - sayı (%)			
Koroner arter hastalığı	6382 (74.4)	6367 (74.5)	6353 (74.7)
Miyokart enfarktüsü	4146 (48.3)	4214 (49.3)	4189 (49.3)
Angina pectoris			
Kararlı	3039 (35.4)	2958 (34.6)	2960 (34.8)
Kararsız	1257 (14.7)	1296 (15.2)	1264 (14.9)
İnme veya geçici iskemik ataklar	1805 (21.0)	1758 (20.6)	1779 (20.9)
Periferik arter hastalığı	1136 (13.2)	1161 (13.6)	1171 (13.8)
Hipertansiyon	5918 (69.0)	5862 (68.6)	5827 (68.5)
Diyabet	3146 (36.7)	3246 (38.0)	3220 (37.9)
Sol ventrikül hipertrofisi	1085 (12.7)	1120 (13.1)	1082 (12.7)
Mikroalbüminüri****	929 (13.1)	923 (13.2)	929 (13.3)
Önceki girişimler - sayı (%)			
Koroner-arter baypass greftlemesi	1862 (21.7)	1920 (22.5)	1893 (22.3)
Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti	2527 (29.5)	2476 (29.0)	2434 (28.6)
İlaç - sayı (%)			
Statin	5234 (61.0)	5294 (62.0)	5255 (61.8)
Beta-bloker	4847 (56.5)	4860 (56.9)	4876 (57.4)
Aspirin	6473 (75.5)	6469 (75.7)	6461 (76.0)
Klopidogrel veya tiklopidin	927 (10.8)	966 (11.3)	931 (11.0)
Antitrombosit ajan	6903 (80.5)	6926 (81.1)	6898 (81.1)
Diüretik	2454 (28.6)	2359 (27.6)	2351 (27.7)
Kalsiyum kanal blokleri	2821 (32.9)	2787 (32.6)	2864 (33.7)

#Artı-eksi değerler ortalama ±SS'dir. HDL yüksek dansiteli lipoprotein ve LDL düşük dansiteli lipoprotein. *Etnik grup hastanın kendisi tarafından bildirilmiştir. **Toplam 13,386 hastada sistolik kan basıncı 140 mm Hg'dan yüksektir. ***Vücut-kitle indeksi kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesidir. ****Yüzde başlangıçtaki idrar analizi yapılan 21,074 hastaya göre: ramipril grubunda 7073 hasta, telmisartan grubunda 7013 hasta ve kombinasyon tedavisi grubunda 6988 hasta.

her iki ilacı almak üzere üç gruba randomize edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri HOPE çalışmasına benzerdi: 55 yaş üzerindeki hastalardan koroner arter hastalığı veya periferik arter hastalığı veya serebrovasküler hastalık veya hedef organ hasarı gelişmiş

olan diyabet nedeniyle majör kardiyovasküler olay için yüksek risk taşıyanlar çalışmaya alındı. Kalp yetmezliği, ciddi renal yetmezlik, hepatik disfonksiyon ve tedaviye rağmen kontrol edilemeyen hipertansiyon (>160/100 mmHg) ana dışlanma kriterleri idi.

Hastaların başlangıç özellikleri benzerdi (Tablo 2). Bu çalışmada iki hipotez test edildi: Kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan bir hasta popülasyonunda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önlenmesi üzerine telmisartanın ramiprile benzerliği ve telmisartan-ramipril kombinasyonunun tek başına ramiprilden daha etkili olduğu.

Ramiprile karşı telmisartan

Ortalama 56 aylık takip sonucunda bileşik sonlanım noktası (kardiyovasküler nedenli ölüm, Mİ, inme ya da kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış) telmisartan grubunda 1412 kişide (%16.5), ramipril grubunda ise 1423 kişide (%16.7) gerçekleşti. Telmisartan grubunda primer son noktanın rölatif riski 1.01 idi (%95 GA, 0.94-1.09). Buna göre primer sonlanım noktası açısından telmisartan ramiprile benzerdi (Şekil 3). Cinsiyet, yaş, hipertansiyon ve diyabete bağlı subgrup analizlerinde de fark görülmedi. Renal bozukluğun rölatif riski yine telmisartan grubunda ramipril grubuyla benzerdi (RR 1.04, %95 GA, 0.96-1.14). Sonuç olarak, ramiprilin sağladığı kardiyovasküler ve renal yararlarının hemen tamamını telmisartan da karşılamaktaydı.

Ramiprile karşı kombinasyon tedavisi

Kombinasyon grubu ve ramipril grubundaki total olay oranı benzerdi (1386 olay - %16.3; 1412 olay - %16.5). Rölatif risk 0.99'du (%95 GA, 0.92-1.07). Daha fazla kan basıncı düşürmesi dışında (Δ 2.4/1.4 mmHg) kombinasyonun ramiprile herhangi bir üstünlüğü saptanamadı (Şekil 3). Dahası, kombinasyon tedavisi ile daha fazla istenmeyen olay (hipotansif semptomlar,

senkop, diyare, renal bozulma) görüldü. Kombinasyon tedavisinde renal bozulma oranı %13.5 iken ramipril grubunda %10.2 idi ($p < 0.001$) (Tablo 3). Sonuç olarak, kardiyovasküler ölüm, Mİ, inme ve kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışı açısından kombinasyon tedavisi ramipril grubuna eşdeğer bulundu.

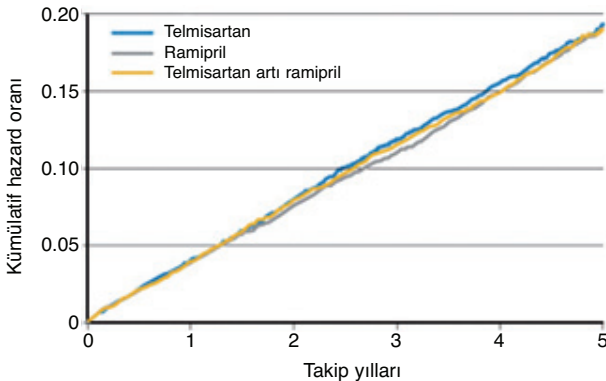
Yorum

ONTARGET, öncelikle hasta sayısı, veri kalitesi ve izlem süresi açısından dönüm noktası sayılabilecek bir çalışmadır. RAAS blokerleri ile yapılmış olan en yüksek hasta sayılı çalışmadır. Bunun yanında projenin sponsorlar tarafından değil araştırmacılar tarafından tasarlanıp başlatılan ve yönetilen, orijinal tasarımında ve hedeflerinde sonradan hiçbir değişiklik yapılmadan gerçekleştiren, şeffaf bir çalışma olması da önemlidir. Telmisartan, kardiyovasküler korumada klinik yararları kanıtlanmış olan 10 mg ramiprile karşılaştırılan ilk ve tek ARB'dir. Bu çalışma, iki önemli soruya yanıt vermiştir. İlk olarak, 80 mg telmisartan yüksek vasküler riskli hastaların KV olaylardan korunmasında birçok sonlanım noktasında 10 mg ramipril kadar etkili, yan etkiler açısından da daha güvenli bulunmuştur. İkinci olarak da, kombinasyon tedavisinin ramiprile üstünlüğü bulunmamış, aksine advers olaylar kombinasyon tedavisinde daha fazla görülmüştür. Kombinasyon tedavisinden sağlanabilecek küçük yarar, tedavinin getireceği potansiyel zararların gölgesinde kalabilir. Bundan sonra ARB ve ACE inhibitörü beraber kullanıldığında gelişebilecek yan etkilere dikkat edilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Muhtemelen yeni kılavuzlarda çok özel durumlar dışında ARB-ACE inhibitörü kombinasyonu yapılmaması önerilecektir.

TRANSCEND

Bilinmektedir ki, bazı hastalar ACE inhibitörünü tolere edememektedir. ONTARGET programının alt grubu olan TRANSCEND çalışmasında, ONTARGET'taki dahil edilme kriterlerine uyan ama ACE inhibitörlerini tolere edemeyen 5926 hasta takibe alınmıştır. Üç haftalık alıştırma döneminin sonunda 2954 hasta telmisartan 80 mg/gün, 2972 hasta standart tedavi (plasebo) grubuna randomize edilmiştir. Standart tedavi grubundaki hastaların ACE inhibitörü ve ARB dışında kardiyovasküler koruma amacıyla kullanabilecekleri tüm ilaçları almaları serbest bırakılmıştır.

Kırk ülkeden 633 merkezin katılımıyla gerçekleştirilen çalışmada izlem süresi ortalama 56 ay idi. Plasebo grubunda, çalışma grubuna göre RAAS blokeri olmayan antihipertansif kullanımı daha fazlaydı. Statin



Şekil 3. ONTARGET çalışmasında, üç çalışma grubunda primer sonlanım noktaları için Kaplan-Meier eğrileri. Bileşik birincil sonlanım kardiyovasküler nedenlerle ölüm, miyokart enfarktüsü, inme veya kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyondur.

Tablo 3. ONTARGET çalışmasında sekonder ve diğer sonlanım noktaları

Sonlanım	Ramipril (n=8576)	Telmisartan (n = 8542)	Kombinasyon tedavisi (n = 8502)	Telmisartana karşı	Kombinasyon
				ramipril	tedavisine karşı ramipril
				Risk Oranı (%95 GA)	
Revaskülarizasyon	1269 (14.8)	1290 (15.1)	1303 (15.3)	1.03 (0.95-1.11)	1.04 (0.97-1.13)
Yeni diyabet tanısı*	366 (6.7)	399 (7.5)	323 (6.1)	1.12 (0.97-1.29)	0.91 (0.78-1.06)
Angina nedeniyle hospitalizasyon	925 (10.8)	954 (11.2)	952 (11.2)	1.04 (0.95-1.14)	1.04 (0.95-1.14)
Kötüleşme veya yeni angina	567 (6.6)	536 (6.3)	538 (6.3)	0.95 (0.84-1.07)	0.96 (0.85-1.08)
Yeni atrial fibrilasyon**	570 (6.9)	550 (6.7)	537 (6.5)	0.97 (0.86-1.09)	0.96 (0.85-1.07)
Herhangi bir kalp yetmezliği	514 (6.0)	537 (6.3)	478 (5.6)	1.05 (0.93-1.19)	0.94 (0.83-1.07)
Renal bozukluk***	871 (10.2)	906 (10.6)	1148 (13.5)	1.04 (0.96-1.14)	1.33 (1.22-1.44)#
Diyaliz gereken renal yetmezlik	48 (0.6)	52 (0.6)	65 (0.8)	1.09 (0.74-1.61)	1.37 (0.94-1.98)

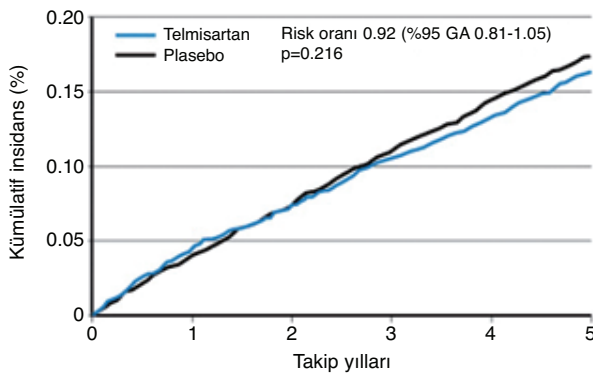
*Bu analizdeki hasta sayıları ramipril grubunda 5427, telmisartan grubunda 5294 ve kombinasyon tedavisi grubunda 5280 hastayı içermektedir. **Bu kategori yalnızca başlangıçta atrial fibrilasyonu olan hastaları içermektedir: ramipril grubunda 8296, telmisartan grubunda 8259 ve kombinasyon tedavisi grubunda 8218. ***Spesifik tanımlar kullanılmamıştır. Renal fonksiyon azalmasının tanımı klinik araştırmacının çalışma ilacının kesilmesine yol açan olay bildirimine dayanmaktadır. #p<0.001

ve antiagregan tedavi oranları benzerdi. Telmisartan grubunda ilacı bırakma oranı daha azdı (1090'a karşı 1143, p=0.215). ACE inhibitörü kullanırken öksürük nedeniyle bırakmış olan bu hasta grubunda aynı şikayet nedeniyle ilacı bırakma oranı her iki grupta benzer ve düşüktü. Primer birleşik sonlanım noktasına (kardiyovasküler nedenli ölüm, Mİ, inme ve kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışı oranı) ulaşma telmisartan grubunda daha az olsa da, iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0.216) (Şekil 4). HOPE çalışmasındaki sonlanım noktalarının gerçekleşmesi açısından ise telmisartan grubunda daha az olay vardı (p=0.048) (Şekil 5).

Yorum

TRANSCEND çalışmasında, günümüzde kullanılan tüm etkin tedavilerle korunmaya alınmış yüksek riskli hastalara bir de ARB (telmisartan 80 mg)

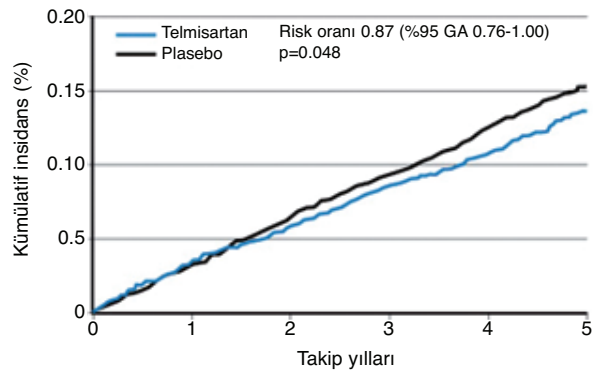
verilmesinin ek bir fayda sağlayıp sağlamayacağı araştırılmıştır. TRANSCEND çalışması sonucunda, kardiyovasküler nedenli ölüm, Mİ, inme ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatış oranları açısından telmisartan ve standart tedavi grubu arasında fark bulunmamıştır. Hemen hemen eş zamanlı bir başka çalışma da yeni geçirilmiş inme sonrası telmisartan ve plasebonun etkisini 2.5 yıllık bir süre içinde karşılaştıran PROFESS (the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial) çalışmasıdır.^[19] İki çalışmanın kombine analizinde, telmisartan ile kardiyovasküler nedenli ölüm, Mİ ve inme açısından anlamlı azalma sağlandığı görülmüş ama kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışı üzerine etki saptanamamıştır. Zamana göre ayarlama yapıldığında, telmisartanın ilk altı ay içinde etkisi görülmezken, altı aydan sonra yararı başlamıştır. Bu da ARB grubu ilaçların kardiyovasküler korumada kısa



Riskli hasta sayısı

Telmisartan	2954	2807	2699	2577	2278	1091
Plasebo	2972	2839	2713	2575	2253	1069

Şekil 4. TRANSCEND çalışmasında primer sonlanım noktaları açısından Kaplan-Meier eğrileri. Kardiyovasküler ölüm, miyokart enfarktüsü, inme veya kalp yetmezliğine bağlı hospitalizasyon primer sonuçlarında Kaplan Meier eğrileri.



Riskli hasta sayısı

Telmisartan	2954	2839	2745	2634	2344	1127
Plasebo	2972	2866	2745	2626	2306	1103

Şekil 5. TRANSCEND çalışmasında HOPE'un sekonder sonlanım noktalarına göre Kaplan-Meier eğrileri. Kardiyovasküler ölüm, miyokart enfarktüsü veya inme (HOPE Çalışması sonucu) sekonder sonuçlarında Kaplan-Meier eğrileri.

dönemde değil uzun dönemde etkili olabileceklerini düşündürmektedir. PROfESS ve TRANSCEND çalışmalarındaki kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışlarda görülen benzerlik beklenmedik bir sonuç gibi görünmektedir. Çünkü ACE inhibitörlerinin kalp yetmezliğini ve buna bağlı hastaneye yatışı azalttığı bilinmektedir.^[6,20,21] Ancak, bu çalışmadaki hasta popülasyonu kalp yetmezliği olanlardan değil, sadece kardiyovasküler riski yüksek olanlardan oluşmaktadır. Ayrıca TRANSCEND'te olay sıklığı diğer birçok çalışmaya göre oldukça azdır. HOPE çalışmasında standart tedavi grubunda olay sıklığı %17.8 iken, ramipril grubunda %14'tür. TRANSCEND'te ise olay sıklığı standart tedavi grubunda bile %14.8 kalırken, telmisartan kolunda %13'te kalmıştır. Yani TRANSCEND çalışmasında her iki grup da kardiyovasküler açıdan güncel tedavi ile oldukça iyi korunmuştur. Bu veriler ışığında TRANSCEND sonuçlarına göre kardiyovasküler olay geçirme riski yüksek hastalarda standart tedaviye bir ARB (telmisartan 80 mg) eklenmesinin özellikle uzun dönemde olumlu etkiler sağlayabilme olasılığı vardır denebilir. Nitekim böyle bir hasta grubunda HOPE çalışmasında kullanılan sonlanım noktalarına göre değerlendirme yapıldığında telmisartanın %13 oranına istatistiksel olarak anlamlı bir risk azalması sağladığı görülmektedir. Çalışma verilerine bakıldığında, kontrol grubunda diüretik kullanımını telmisartan grubuna göre anlamlı oranda daha yüksektir. Bu durum çalışmanın kalp yetersizliğini de içine alan primer sonlanım noktalarındaki risk azalmasının daha düşük çıkışı yorumlanırken göz önünde tutulmalıdır. Tüm bu sonuçlar, kardiyovasküler olay sıklığı bu kadar düşük olan ve bu kadar iyi korunan bir hasta topluluğunda bile telmisartanın olumlu etkilerinin özellikle uzun tedavi süresi sonrasında ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

Sonuç

ONTARGET programı, bir ARB olan telmisartanın, kardiyovasküler korumadaki olumlu etkisinin ACE inhibitörü ramipril ile benzer olduğunu, telmisartan ile ramipril kombinasyonunun tek başına ramiprile benzer etki sağladığını göstermiştir. Etkinliği benzer ilaçlar arasında tercih yaparken, güvenilirlik, komplyans ve maliyet gibi faktörler de göz önüne alınmalıdır. ACE inhibitörü monoterapisi ile karşılaştırıldığında; ARB monoterapisinde etkinlik benzer, yan etki daha az bulunurken, şaşırtıcı bir sonuçla ACE inhibitörü - ARB kombinasyonunun etkinlikte bir üstünlüğü çıkmadığı gibi yan etki de daha fazla görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Oğuz A. Renin anjiyotensin sistemi. In: Oğuz A, editör. Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde, önlenmesinde ve tedavisinde doku renin anjiyotensin sistemi. İstanbul: Mas Matbaacılık; 2002.
2. Berry C, Touyz R, Dominiczak AF, Webb RC, Johns DG. Angiotensin receptors: signaling, vascular pathophysiology, and interactions with ceramide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H2337-65.
3. Inagami T, Senbonmatsu T. Dual effects of angiotensin II type 2 receptor on cardiovascular hypertrophy. *Trends Cardiovasc Med* 2001;11:324-8.
4. Griffin SA, Brown WC, MacPherson F, McGrath JC, Wilson VG, Korsgaard N, et al. Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a non-pressor mechanism. *Hypertension* 1991;17:626-35.
5. Johnston CI. Tissue angiotensin converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair, and remodeling [clinical conference]. *Hypertension* 1994;23:258-68.
6. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
7. Flather MD, Yusuf S, Køber 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. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.
8. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
9. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
10. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.
11. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24.
12. The Editors Of The Lancet. Retraction-Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1226.
13. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL,

- Gersh BJ, Hsia J, et al; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
14. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
 15. McKelvie RS, Rouleau JL, White M, Afzal R, Young JB, Maggioni AP, et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:1727-34.
 16. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al; CHARM Investigators and Committees. 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;362:767-71.
 17. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
 18. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
 19. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al; Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) study group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008;7:875-84.
 20. Solomon SD, Rice MM, A Jablonski K, Jose P, Domanski M, Sabatine M, et al; Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) Investigators. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006;114:26-31.
 21. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.

İlgi çakışması bildirimi

Yazar çeşitli projelerde Boehringer Ingelheim A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

Conflict of interest statement

The author has provided professional consulting for Boehringer Ingelheim Inc. in some projects.