

Kronik Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Furosemide Bağlı Diürece ACE İnhibitörlerinin Etkisi

THE EFFECT OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE)-INHIBITORS ON THE DIURETIC RESPONSE TO FUROSEMIDE IN CHRONIC HEART FAILURE

Bahar BOYDAK*, Sanem NALBANTGİL**, İstemi NALBANTGİL***, Remzi ÖNDER***

Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis,
** Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,
*** Prof.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, İZMİR

ÖZET

Kronik kalp yetersizliği (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <35%) olan 34 hasta randomize metotla üç gruba ayrıldı. Birinci gruba (11 hasta) plasebo+furosemid, ikinci gruba (12 hasta) kaptopril+furosemid, üçüncü gruba (11 hasta) lisinopril+furosemid verildi. Birinci ve üçüncü grupta furosemide bağlı idrar miktarı, kreatinin klirensi ve üriner sodyum ekskresyon hızındaki artışlarda belirgin fark yok iken kaptopril alan grupta bu değerlerdeki (furosemide bağlı) artışlarda azalma saptandı. İki ACE inhibitörü arasındaki bu farklılığın, ilaçların kimyasal yapıları ile ilgili olabileceği üzerinde duruldu.

SUMMARY

Thirtyfour patients (pts) with chronic heart failure (LVEF <35%) were randomly separated into three groups. First group pts (11 pts) received placebo+furosemide, second group (12 pts) received captopril+furosemide, and third group (11 pts) received lisinopril+furosemide. The increase in urine flow rate, urinary sodium excretion rate and creatinine clearance after furosemide were significantly blunted by Captopril. However, there were no changes between placebo and lisinopril groups. It was believed that the differences between the effects of Captopril and lisinopril on diuretic effect of furosemide was related with the chemical structure of drugs rather than ACE inhibitor effects.

Anahtar Kelimeler: Furosemid, Kaptopril, Lisinopril, Diürez

Keywords: Furosemide, Captopril, Lisinopril, Diuresis

T Klin Kardiyoloji 1996, 9:138-141

Turk J Cardiol 1996, 9:138-141

Zamanımızda kalp yetersizliğinin tedavisinde diüretikler ve anjiotensin konvertent enzim inhibitör (ACE-i)'leri en çok kullanılan terapötik ajanlardır (1-3). Bununla beraber bazı araştırmacılar, diüretik olarak furosemide kullanan hastalarda ACE-i verildiğinde sodyum retansiyonu oluştuğunu, ödem geliştiğini ve hastaların kilo aldıklarını bildirmişlerdir (4-6). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, çok düşük doz kaptoprillin furosemidin diüretik etkisini artırdığı, buna karşılık alışımlı dozlarda kullanılan kaptoprillin furosemidin diüretik etkisini azalttığı bildirilmiştir (7). Bu konuda yapılmış çalışmaların hemen tümü kaptopril ile yapılmıştır (3-9), diğer ACE-inhibitörleri hakkında fazla bilgi yoktur.

Bu çalışmada kronik kalp yetersizliği olan hastalarda kaptopril ve lisinoprilin, furosemidin diüretik özelliklerine ilişkin etkilerini inceledik.

MATERYEL VE METOD

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine müracaat eden 34 kronik kalp yetersizlikli hasta (minimum ve

Geliş Tarihi: 26.12.1995

Yazışma Adresi: Dr.İstemi NALBANTGİL
Mihatpaşa Cad. 750/5
35280 İZMİR

maksimum yaş 44-84) çalışmaya alındı. Hastaların şikayetleri en az bir aydan beri mevcuttu; hepsinde sol ventrikül sistolik disfonksiyon belirtileri vardı ve ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları %35'in altında idi. Hastalarda kalp yetersizliğinin nedeni 6'sında valvüler, 4'ünde dilate kardiyomyopati ve geri kalan 24 tanesinde koroner arter hastalığı idi. Sistolik kan basınçları 110 mmHg'nin altında olanlar ve çalışmaya uyum gösteremeyecek hastalar çalışmaya alınmadılar.

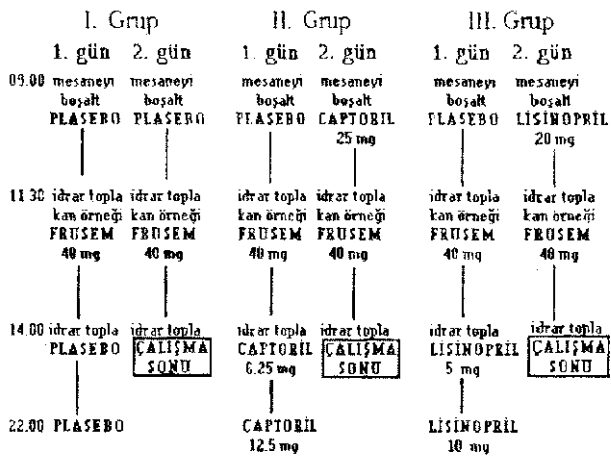
Hastaların tümü acil servise müracaat ettiklerinde en az bir haftadır ilaç almamakta idi. Fizik muayeneleri yapıp, EKG, telereyogram ve ekokardiyografik tetkikleri yapıldıktan sonra randomize olarak üç gruba ayrıldılar. Birinci gruba (11 hasta) furosemid+plasebo, ikinci gruba (12 hasta) furosemid+kaptopril, üçüncü gruba (11 hasta) furosemid+lisinopril verildi. Her üç gruptaki hastalar yaş, cins, kan basınçları, kalp atım sayısı, kalp ritmi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları yönünden farklılık göstermiyordu (Tablo 1).

Çalışmada Mc Lay ve arkadaşlarının (8) protokolü esas alındı. Buna göre; İlk gün sabah saat 09.00'da hastalara mesanelerini boşalttıktan sonra plasebo verildi; 11.30'da idrarları toplandı, kan örnekleri alındı ve 40 mg furosemid peroral verildi. Saat 14.00'de tekrar idrar toplandı. Birinci gruptakilere plasebo, ikinci gruptakilere 6.25 mg kaptopril, üçüncü gruptakilere 5 mg lisinopril verildi.

Tablo 1. Çalışma öncesi her üç gruba giren hastalara ait veriler

	I. Grup	II. Grup	III. Grup
n	11	12	11
Yaş	63.6±10.8	64.2±12.0	63.0±8.1
Cins (erkek/kadın)	4/7	5/7	5/6
Etiyolojik tanı			
koroner hastalığı	7	8	9
kapak hastalığı	2	3	1
kardiyomiyopati	2	1	1
Sistolik kan basıncı	129.1±9.6	131.7±6.5	131.8±6.8
Diyastolik kan basıncı	80.9±6.7	79.116.9	78.9±5.1
Kalb atım sayısı	114.2±9.0	112.4±8.6	117.3±7.9
Kalb ritmi			
sinüs	7	7	6
A. fibrilasyon	4	5	5
Sol ventrikül EF %	27.4±3.8	28.9±4.1	28.3±3.6
Serum			
sodyum mEq/L	138.0±3.7	136.0±5.5	138.3*4.4
potasyum mEq/L	3.93±0.40	4.11±0.66	4.14±0.70
kreatinin % mg	1.23±0.33	1.26±0.32	1.25±0.29

Saat 22.00'de birinci gruptakiler plasebo, ikinci gruptakiler 12.5 mg kaptopril ve üçüncü gruptakiler 10 mg lisinopril verildi. Ertesi sabah saat 09.00'da hastalar mesanelerini boşalttıktan sonra birinci gruba plasebo, ikinci gruptakiler 25 mg kaptopril ve üçüncü gruptakiler 20 mg lisinopril verildi. Saat 11.30'da tekrar idrar toplandı, kan örnekleri alındı ve tüm hastalara 40 mg furosemid verildi. Saat 14.00'de idrar toplandı, kan örnekleri alındı ve çalışma sonlandırıldı (Şekil 1). İki gün süren bu çalışmada, her sabah 09.00'da (plasebo öncesi), 11.30'da (furosemid öncesi) ve 14.00'de fizik muayeneleri yapıldı. Kalp atım sayısı ve kan basıncı ölçümleri kaydedildi. Kan örneklerinde sodyum, potasyum ve kreatinin değerleri tayin edildi. Mesane boşaltılması ve idrar toplanması hastaların tamamında mesaneye konan sonda aracılığı ile yapıldı, idrar örnekleride volüm ile birlikte sodyum, potasyum ve kreatinin değerleri tayin edildi. Hastalar çalışma boyunca yatakta yattılar ve ihtiyaçlarını yatakta giderdiler. Çalışma süresince hasta-



Şekil 1. Çalışmanın protokolünün şeması

lara tuzsuz yemek verildi, su içmeleri serbest bırakıldı. Su dışında oral yolla sıvı alınması yasaklandı ve intravenöz yolla herhangi bir sıvı verilmedi.

İstatistiksel değerlendirme: Grup ortalamalarının karşılaştırılması için "student t" testi kullanıldı. Veriler ± standart sapma ile ifade edildi, p değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların tamamı çalışmayı tamamladı.

Birinci grup: Birinci grupta bir dakikada çıkarılan idrar miktarı plasebo ile 1.48±0.37 ml iken, furosemid ile 2.15±0.78 ml'ye çıktı (p<0.05). İkinci gün ise bu değerler 2.0±0.30 ve 2.98 bulundu (p<0.05). İdrar sodyum miktarı (mmol/saat) birinci gün plasebo ile 1.45±1.3 iken furosemid sonu 13.04±5.6'ya yükseldi (p<0.0001). Kreatinin klirensi (cc/dakika) plasebo ile 56.4±23 iken furosemid ile 70.8±16.1'e yükseldi (p<0.01), ikinci gün bu değer 54.9±15.7'den 68.9±14.6'ya yükseldi (p<0.05). Systolik kan basıncı (mmHg) birinci gün plasebo öncesi 129.1±9.6, plasebo sonu 127.2±8.9, furosemid sonu 122.2±12.9 bulundu. Değerler arasında anlamlı farklılık yoktu, ikinci günde bu değerler sırası ile 126.6±9.6; 125.9±8.9 ve 121.4±10.6 bulundu. Bu değerler arasında da anlamlı farklılık yoktu. Diyastolik kan basıncı birinci gün plasebo öncesi 80.9±6.7, plasebo sonu 81.3±6.3, furosemid sonu 76.5±8.1 bulundu, ikinci günde bu değerler sırası ile 77.3±6.8; 75.6±5.2 ve 73.9±7.1 bulundu. Değerler arasında anlamlı fark yoktu.

İkinci grup: İkinci grupta bir dakikada çıkarılan idrar miktarı (ml) plasebo ile 1.08±0.51 iken, furosemid ile 1.88±0.57'ye çıktı (p<0.005). Kaptopril kullanıldıktan sonra bu değerler 1.06±0.33 ve 1.32±0.51 bulundu (p>0.05). İdrar sodyum miktarı (mmol/saat) plasebo ile 1.26±1.0 iken furosemid sonu 11.83±4.3'e yükseldi (<0.05). Kreatinin klirensi (cc/dakika) ilk gün 49.4±27.4 iken furosemid ile 75.6±26.4'e yükseldi (p<0.01), kaptoprilden sonra ise 51.6±20.9'dan 60.4±19.04'e yükseldi (p<0.05). Systolik kan basıncı (mmHg) birinci gün plasebo öncesi 131.7±6.5, plasebo sonu 132.5±8.9, furosemid sonu 127.6±6.4 bulundu. Değerler arasında anlamlı farklılık yoktu, ikinci gün sabah sistolik kan basıncı (mmHg) 119.2±10.3; kaptoprilden iki buçuk saat sonra 118.3±7.9 ve furosemidden sonra 114.8±12.4 bulundu. Bu değerler arasında da anlamlı farklılık yoktu. Diyastolik kan basıncı (mmHg) birinci gün plasebo öncesi 79.1±6.9, plasebo sonu 78.2±6.4, furosemid sonu 76.3±5.3 bulundu, ilk gün hastalar iki kez kaptopril aldıktan sonra ikinci günün sabahı diyastolik kan basıncı (mmHg) 76.2±7.8; 25 mg kaptoprilden 2.5 saat sonra ise 74.1±5.9 ve furosemidden sonra 72.5±5.3 bulundu. Değerler arasında anlamlı fark yoktu.

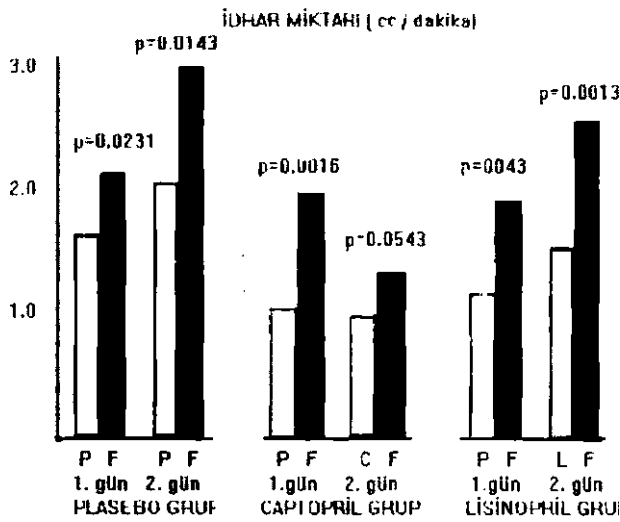
Üçüncü grup: Üçüncü grupta bir dakikada çıkarılan idrar miktarı (ml) ilk gün plasebo ile 1.26±0.41 iken, furosemid ile 1.93±0.53'e yükseldi (p<0.01). Lisinopril kullanıldıktan sonra bu değerler 1.57±0.44 ve 2.48±0.63 bulundu (p>0.005). İdrar sodyum miktarı (mmol/saat) plasebo ile 1.33±1.4 iken furosemid sonu 10.9±3.6'ya yükseldi (p<0.0001). İkinci gün yine plasebo ile 1.39±1.6 iken furosemid sonu 11.4±4.2'ye yükseldi (p<0.0001). Kreatinin klirensi (cc/dakika) ilk gün plasebo ile

49.3±19.6 iken furosemid ile 66.4±13.2'ye yükseldi ($p<0.01$), ikinci gün 51.2±17.4'den 65.4±18.2'ye yükseldi ($p<0.01$). Sistolik kan basıncı (mmHg) birinci gün plasebo öncesi 131.8±6.8, plasebo sonu 134.5±7.4, furosemid sonu 128.2±6.6 bulundu, ilk gün hastalar iki kez lisinopril (5 veya 10 mg) aldılar. İkinci gün sabah sistolik kan basınçları (mmHg) 128.3±8.5, lisinoprilten 2.5 saat sonra 126.2±6.3 ve furosemidden sonra 123.3±7.0 bulundu. Değerler arasında da anlamlı farklılık yoktu. Diyastolik kan basıncı (mmHg) birinci gün plasebo öncesi 79.1±6.9, plasebo sonu 78.2±6.4, furosemid sonu 76.3±5.3 bulundu.

Bulgular Şekil 2 ve 3'de gösterilmiştir.

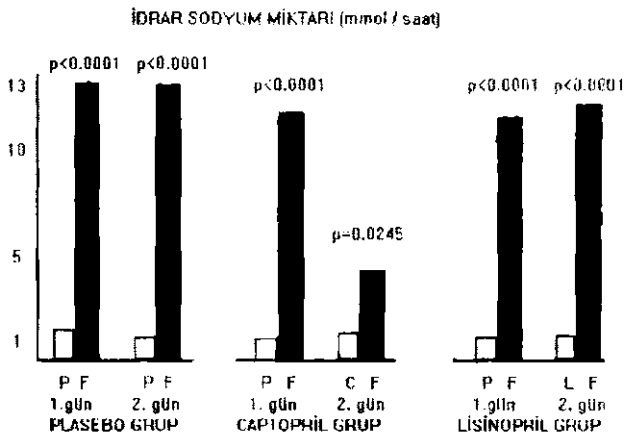
TARTIŞMA

Kalp yetersizliği tedavisinde ACE inhibitörleri ile diüretiklerin vazgeçilmez birer ajan olduğu, bugün için herkes tarafından kabul edilmektedir. Bununla beraber



Şekil 2. Plasebo, Captopril ve lisinopril'in furosemid'in yaptığı diürezise etkisi

P=plasebo, F=Furosemid, C=Captopril, L=Lisinopril



Şekil 3. Plasebo, Captopril ve lisinopril'in furosemid'in yaptığı idrar sodyum atılımına etkisi

P=Plasebo, F=Furosemid, C= Captopril, L= Lisinopril

bu iki ilacın beraber kullanılmasında bazı sakıncalar olduğu, özellikle diüretik olarak furosemid kullanıldığında, ACE inhibitörlerin furosemidin etkisini azalttığı çeşitli araştırmacılar tarafından iddia edilmiştir (8-11). Bazı araştırmacıları göre furosemid verilmesini takiben saptanan glomerül filtrasyon hızının artışı, anjiotensin II sekresyonunun stimülasyonu ve prostoglandinlerin sekonder yapımına bağlıdır. Anjiotensin II yapımının ACE inhibitörleri tarafından bloke edilmesinin furosemidin bu etkisini azaltacağı iddia öne sürülmektedir (6). Diğer yandan, kaptoprilin plazma atrial natriüretik faktör (ANF) konsantrasyonunu da büyük ölçüde azalttığı bilinmektedir. Bilindiği gibi, ANF glomerül filtrasyon hızını artırır ve tübüler sodyum reabsorpsiyonunu inhibe eder (12). Kaptoprilin bu mekanizma ile de diüretik aktiviteyi azalttığı iddia edilmektedir.

Bu çalışmaların hemen hepsi kaptopril ile yapılmıştır. Çalışmamızda kaptoprilin plasebo ile mukayese edildiğinde furosemidin diüretik etkisini azalttığı saptadık. Furosemidin yaptığı üriner sodyum ekskresyonu kaptopril ile belirgin şekilde azalıyordu. Kaptoprilin bu etkisine karşılık, lisinoprilin furosemidin diüretik etkisini azaltmadığını gördük.

iki ACE inhibitörlerinin -aynı ortak mekanizma ile etkili olmalarına rağmen- furosemidin diürezine olan farklı etkilerini izah etmek güçtür. Her ne kadar bu durumun ilaçların etki tarzından çok, molekül yapıları ile ilgili olabileceği ifade edilmiş ise de, bu problem henüz çözümlenmemiştir. Bilindiği gibi, kaptoprilin başlıca endikasyon alanları olan hipertansiyon, kalp yetersizliği ve ventrikül ve/veya arteriyel hipertrofiye yeniden yapılanmayı etkilemesi yanında bazı küçük endikasyon sahaları da vardır. Romatoid artrit ve homosistinürideki olumlu etkisi ilacın ACE inhibitörü etkisine bağlanmamakta, doğrudan kimyasal sülfidril yapısı ile ilgili görülmektedir (13). Çalışmamızdaki kaptoprilinfurosemidin diüretik etkisini azaltırken lisinoprilin bu etkiyi göstermemesi şeklindeki bulgu da, ilaçların ACE inhibitörü etkisinden çok kimyasal yapıları ile ilgili olabilir.

Diğer ACE inhibitörlerinin furosemidin diüretik özelliklerine olan etkileri ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Diğer yandan kaptoprilin bu etkisinin diğer diüretikleri kapsayıp kapsamadığı da ortaya konulmuş değildir. Henüz çözümlenmemiş olan bu problemlerle birlikte, eldeki verilere dayanarak bazı pratik sonuçlar çıkarılabilir. Kronik kalp yetersizliği olan bir hasta furosemid almakta iken tedavide ACE inhibitörü -özellikle kaptopril- eklendiğinde ilk günlerde hastanın sıvı dengesi ve vücut ağırlığının yakından izlenmesi gerekmektedir. Bu iki ilacın ters etkileşmesi daima göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with Captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. JAMA 1988; 259:539-44.
2. Captopril Multicenter Research Group. A plasebo-controlled trial of Captopril in refractory chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 1983; 52:755-63.
3. Smith TW, Braunwald E, Kelly RA. The management of heart failure. In Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 464-519.

4. Crazier IG, İkam H, Nicholls MG, Jans S. Acute hemodynamic, hormonal and electrolyte effect of ramipril in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1987; 59:155-63.
5. Cleland JGF, Gillen G, Dargie HJ. The effects of furosemide and angiotensin-converting enzyme inhibitors and their combination on cardiac and renal haemodynamics in heart failure. *Eur Heart J* 1988; 9:132-41.
6. Odemiuyiwa O, Gilmartin J, Kenny D, Hall RJC. Captopril and the diuretic requirements in moderate and severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1989; 10:586-90.
7. Motwani JG, Fenwick MK, Morton JJ, Struthers AD. Furosemide induced natriuresis is augmented by ultra-low captopril but not by standard doses of captopril in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 86:430-45.
8. McLay JS, McMurray JJ, Bridges AB, Fraser CG, Struthers AD. Acute effect of captopril on the renal actions of furosemide in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1993; 126:879-86.
9. Good JM, Brady AJB, Noormohammed FH, Oakley CM, Cleland JGF. Effect of intense angiotensin II suppression on the diuretic response to furosemide during chronic ACE inhibition. *Circulation* 1994; 90:220-4.
10. Van Hecken AM, Verbesselt R, Buntinx A, Cirilo VJ, deSchepper PJ. Absence of a pharmacokinetic interaction between enalapril and furosemide. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23:84-7.
11. Rakhit A, Kochak GM, Tipnis V, Hurley ME. Inhibition of renal clearance of furosemide by pentohrll, an angiotensin converting enzyme inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41:580-6.
12. Mc Murray J, Seidelin PH, Struthers AD. Evidence for a proximal and distal repton action of atrial natriuretic factor in man. *Hephron* 1989; 51:39-43.
13. Kostis JB. Angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 1988; 116:1591-1605.