

Stabil Angina Pektoris'de Dilaltı Kaptopril'in Efor Testi Parametreleri ve Nörohormonal Aktivasyon Üzerine Etkileri

Uz. Dr. Kani GEMİCİ, Doç. Dr. Ali Rıza KAZAZOĞLU, Uz. Dr. Dilek YEŞİLBURSA, Y. Doç. Dr. Akın SERDAR, Y. Doç. Dr. Serdar ENER*, Doç. Dr. Ali AYDINLAR, Doç. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL**, Prof. Dr. Nedim ÇOBANOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji, Göğüs Kalp Damar Cerrahisi* ve Farmakoloji** Anabilim Dalları, Bursa

ÖZET

Stabil angina pektorisli olgularda dilaltı kaptopril (K)'in efor testi parametreleri ve nörohormonal aktivasyon üzerine etkilerini araştırmak amacıyla prospektif bir çalışmada düzenlendi. Çalışma stabil angina pektorisli 31 olguda (28 erkek, 3 kadın; ortalama yaş 55.4 ± 9.4 yıl) randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak gerçekleştirildi. Tüm olgularda koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi yapıldı ve olgular sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (EF) göre sınıflandırıldı (EF \geq %56, Grup A; EF = % 50-55, Grup B; EF = % 40-49, Grup C; EF < % 40, Grup D). Dilaltı plasebo (veya 25 mg K) uygulamasını takiben bazal plazma renin, anjiyotensin II, norepinefrin (NE) ve serum aldosteron düzeyleri ölçüldü ve modifiye Bruce Protokolü ile maksimal efor testi yapıldı. Testten hemen sonra hormon ölçümleri tekrarlandı. Ertesi gün, aynı işlemler dilaltı K (veya plasebo) verilerek yinlendi.

Dilaltı K uygulaması, angina başlama zamanı ($p < 0.001$), 1 mm ST depresyonu başlama zamanı ($p < 0.01$), maksimal efor kapasitesi ($p < 0.001$) ve maksimal efor süresini ($p < 0.001$) arttırırken; maksimal ST depresyonu ($p < 0.001$), maksimal sistolik kan basıncı ($p < 0.001$) ve maksimal kan basıncı-nabız çarpımını ($p < 0.01$) azalttı. Maksimal kalp hızında ise anlamlı bir fark olmadı. Anjiyotensin II, aldosteron ve NE düzeylerinde maksimal efor testini takiben görülen artışlar, K uygulamasından sonra, plaseboya göre anlamlı derecede daha düşük, renin düzeylerindeki artış ise daha yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Dilaltı K kullanımının egzersiz parametrelerine olumlu etkisi sol ventrikül sistolik fonksiyon alt gruplarında ayrıca değerlendirildi. A grubunda yalnızca iskemi başlama zamanında gecikme istatistiksel olarak önemli bulundu. B, C, ve D gruplarında maksimal efor süresi de dahil olmak üzere hemen bütün parametreler üzerinde olumlu etki görüldü. Ayrıca A grubundan D grubuna doğru gidilçe maksimal efor süresi ve maksimal efor kapasitesi üzerindeki olumlu etkinin giderek arttığı belirlendi. Dilaltı uygulamasına bağlı istenmeyen etki gözlenmedi.

Sonuç olarak, stabil angina pektorisli olgularda dilaltı K uygulaması, nörohormonal aktivasyonu baskılamış ve

efor testi parametrelerini iyileştirici yönde etki göstermiştir. Sol ventrikül disfonksiyonu ağır olanlarda bu olumlu etki daha belirgin olmuştur. Dil altı K'in stabil angina pektorisli hastalarca planlı günlük aktiviteler öncesinde etkin olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Stabil angina pektoris, dilaltı kaptopril, nörohormonal aktivasyon

Morbidite ve mortalite bakımından çağımızın en önemli sağlık sorunu olma özelliğini sürdüren koroner arter hastalığının tedavisinde; yeni arayışlar devam etmektedir. Gelişen koroner arter cerrahisi ve koroner anjiyoplasti teknikleri tedavide önemli mesafeler alınmasını sağlamış olmakla birlikte, birçok hastada angina ve iskemi ataklarını gidermeye yönelik ilaç kullanımı gerekmektedir.

Koroner arter hastalığının progresyonu gibi, klinik olarak ortaya çıkışında da vücuttaki bazı fizyolojik sistemlerin aşırı aktivasyonu ile fizyolojik dengelelerin bozulması etkilidir. Bozulan fizyolojik dengelelerin başlıcaları sempatik sistem, Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS), baroreseptör, bradikinin, prostaglandin ve endotel sistemleridir (1,2). Farmakolojik özellikleri dikkate alındığında "Angiotensin Converting Enzyme" (ACE) inhibitörleri bozulan bu fizyolojik olaylar dengesini kısmen düzeltebilir (3,4). Öte yandan ACE inhibisyonunun stabil angina pektorisli normotansif olgularda maksimal kalp hızı-nabız çarpımını ve miyokardın oksijen tüketimini azalttığı bildirilmiştir (5). Bu bakımdan stabil angina pektorisli olgularda ACE inhibisyonunun sunu-istem dengesini olumlu yönde etkileyebileceğini düşünebiliriz.

Dilaltı ilaç kullanımı etki başlama zamanının intravenöz yolla kullanım kadar hızlı olması, absorpsiyono-

Alındığı tarih: 2 Ocak, revizyon 10 Nisan 1996

Yazışma adresi: Doç. Dr. Ali Rıza Kazazoğlu, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Görükle 16059, Bursa Tel: (224) 442 84 00-1197, Fax: (224) 442 86 96

nunun tam olması, hastaların her ortamda kendi kendilerine uygulanabilmeleri gibi bazı üstünlükler taşımaktadır (6). Biz de acil hipertansiyonda uzun zamandır dilaltı kullanılan, etkili ve güvenli bulunan kaptoprilin (7,8) stabil angina pektoriste de dilaltı kullanılabileceğini düşündük. Dilaltı nitratların yan etkileri ve tolerans gelişebilmesi dikkate alındığında, stabil angina pektoriste başka bir seçenek olarak dilaltı K kullanımı prospektif bir çalışma ile değerlendirildi.

MATERYEL ve METOD

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniği'ne stabil angina pektoris şikayeti ile başvuran ve pozitif efor testini (12 derivasyonlu EKG'de, J noktasından 80 milisaniye sonra birbirleriyle ilişkili iki veya daha fazla derivasyonda 1 mm veya daha fazla ST depresyonu) takiben koroner anjiyografi endikasyonu konularak hemodinamik çalışmaları yapılan ve anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tanısı konulan (en az bir damarda % 70 veya daha fazla darlık) 43 olguda planlandı ve yaşları 36-75 yıl arasında değişen (ortalama yaş 55.4±9.4 yıl) 28'i erkek, 3'ü kadın 31 olgu ile tamamlandı. Olguların 3'ünde tek damar, 10'unda iki damar, 18'inde üç damar hastalığı vardı. Çalışma randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü olarak yapıldı. Herhangi bir ACE inhibitörüne karşı intoleransı olanlar, son 3 ay içinde akut miyokard infarktüsü geçirenler, koroner arter cerrahisi veya perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTKA) yapılanlar, diyastolik kan basıncı 105 mmHg ve üzerindeki, hemodinamik olarak önemli kapak hastalığı olanlar, sistolik kan basıncı 90 mmHg'nin altında olanlar, konjestif kalp yetersizliği bulguları olanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunanlar çalışma dışı tutuldu.

Çalışmaya alınması düşünülen olgulara çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı onayları alındı. Olgular içinde dijital kullanan 7, diüretik kullanan 5 hasta vardı ve koroner anjiyografiden bir hafta önce bu ilaçlar kesildi ve sonra bütün olgulara sol ventrikülografi ve koroner anjiyografi yapıldı. Olguların ejeksiyon fraksiyonları, sağ anteriyor oblik ve sol anteriyor oblik görüntüler kullanılarak bilgisayar yardımıyla hesaplandı. Koroner anjiyografiden sonra çalışmaya alınması düşünülen olgularda efor testinden bir hafta önce ACE inhibitörleri, 72 saat önce beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, uzun etkili nitratlar ve dipiridamol kesildi. Çalışmanın herhangi bir döneminde ilaçları kesilen olgulardan konjestif kalp yetersizliği ortaya çıkan (n=5) veya anginası şiddetlenen (n=3) ya da diyastolik kan basıncı 105 mmHg'yi aşanlar (n=4) çalışma dışı bırakıldılar.

Olgulara koroner anjiyografiden 3 ila 7 gün sonra sabah saatlerinde, plasebo veya 25 mg K, dilaltı verilmesi planlandı. Olguların rastgele yarısına önce plasebo (15 olgu), geri kalanına önce K uygulanarak 10 dakika oturur pozisyonda istirahat etmeleri sağlandı. Plasebo veya K öncesi kan basınçları ölçülerek kaydedildi. Onuncu dakikada kan basınçları tekrar ölçüldü ve istirahat plazma norepinefrin (NE), renin, anjiyotensin II ve serum aldosteron düzeyleri-

ni belirlemek için kan örnekleri alındı. Ortalama 30 dakika buzdolabında 0°C'de (buz içinde) bekletildikten sonra 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek plazma ve serumları ayrıldı. NE bakılacak plazma örneklerine koruyucu olarak 0.1 ml antioksidan Na-metabisülfid ilave edildi. Örnekler - 70°C derin dondurucuda saklandı.

Kan örnekleri alındıktan sonra olgulara modifiye Bruce protokolü ile maksimal efor testi uygulandı. Kan basıncı ve kalp hızı, her dakika ölçüldü. EKG değişiklikleri standart olarak iki dakikalık aralıklarla kaydedildi; önemli EKG değişiklikleri ayrıca yazdırıldı. Efor testi hedef hıza varma, aşırı yorgunluk, 3 mm ve üzeri ST depresyonu, dispne ya da angina pektoris nedenleriyle sonlandırıldı. Efor testleri sırasında hiç bir hastada testi bırakmayı gerektiren bir komplikasyon olmadı.

Efor testinden hemen sonra, daha önce ayrıntıları sunulduğu şekilde, tekrar kan örnekleri alındı ve plazma ile serumları ayrılarak - 70° C derin dondurucuya konuldu. Yirmidört saat sonra olgulara K veya plasebo (ilk gün plasebo alanlara K, K alanlara plasebo) dilaltı verilerek tüm işlemler tekrarlandı.

Olgulara ait örnekler aynı anda derin dondurucudan alınarak, radio immuno assay metodu ile plazma renin, plazma anjiyotensin II ve serum aldosteron düzeyleri ölçüldü. Norepinefrin düzeylerine spektrofotometrik metodlarla elektrokimyasal alüminyum adsorpsiyonu kullanılarak bakıldı (9,10).

Olgular ejeksiyon fraksiyonları (EF) dikkate alınarak sistolik fonksiyonu normal olanlar (EF≥%56, A grubu), hafif derecede sistolik fonksiyon bozukluğu olanlar (% 55≥EF≥%50, B grubu), orta derecede sistolik fonksiyon bozukluğu olanlar (% 49≥EF≥%40, C grubu), ve ağır sistolik fonksiyon bozukluğu olanlar (EF<%40, D grubu) olmak üzere dört gruba ayrıldı.

İstatistiksel yöntemler

Efor testi parametreleri ve nörohormonal parametreler topluca Wilcoxon eşleştirilmiş veriler için işaret sıralama testi ("Wilcoxon Signed Ranks Test") kullanılarak değerlendirildi. Ejeksiyon fraksiyonları dikkate alınarak belirlenen 4 gruba ait efor testi parametreleri "Wilcoxon Signed Ranks Test" ile tekrar değerlendirildi. Gruplar arasındaki ilişkiler, "Kruskal-Wallis" varyans analizine göre incelendi.

BULGULAR

Tüm olgularda plasebo ve K ile elde edilen efor testi sonuçları karşılaştırıldı. K, angina başlama zamanı (p<0.001), 1 mm ST depresyonu başlama zamanı (p<0.01), maksimal efor kapasitesi (MET) (p<0.001) ve maksimal efor süresini (p<0.001) arttırdı; maksimal ST depresyonu (p<0.001), maksimal sistolik kan basıncı (p<0.001) ve maksimal kan basıncı-nabız çarpımını (p<0.01) azalttı. Maksimal kalp hızı anlamlı düzeyde değişmedi (Tablo 1).

Tablo 1. Tüm olguların dilaltı plasebo ve dilaltı K'den sonra yapılan efor testi parametrelerinin karşılaştırılması. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi.

EFOR PARAMETRELERİ	PLASEBO	KAPTOPRİL	P DEĞERİ
Angina başlama zamanı (sn)	327.5 \pm 38.0	497.2 \pm 39.6	p<0.001
1 mm ST depresyonu başlama zamanı (sn)	387.5 \pm 32.4	531.1 \pm 37.4	p<0.01
Maksimal kalp hızı (vuru/dak.)	146.0 \pm 2.7	150.6 \pm 2.8	p>0.05
Maksimal ST depresyonu (mm)	2.0 \pm 1.8	1.8 \pm 0.2	p<0.001
Maksimal efor kapasitesi (MET)	7.4 \pm 0.4	8.7 \pm 0.3	p<0.001
Maksimal efor süresi (sn)	579.7 \pm 28.7	674.9 \pm 23.2	P<0.001
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	161.1 \pm 3.5	149.8 \pm 3.9	p<0.001
Maksimal kan basıncı-nabız çarpımı	23540 \pm 705	22320 \pm 633	p<0.01

K'in sol ventrikül fonksiyonlarına göre gruplandırılmış hastalarda efor testi parametreleri üzerindeki etkisi ayrı ayrı incelendiğinde;

- 1 mm ST depresyonu başlama zamanının tüm gruplarda anlamlı derecede uzadığı,
- Maksimal ST depresyonunun hiç bir grupta plaseboda farklı olmadığı,
- Maksimal efor süresinin A grubunda plaseboda farksız olduğu, diğer gruplarda anlamlı derecede uzadığı,
- Angina başlama zamanı, maksimal kalp hızı ve maksimal efor kapasitesinin A ve B gruplarında plaseboda farklı olmadığı, C ve D gruplarında ise anlamlı derecede arttığı,
- Diğer parametrelerin ise sistolik disfonksiyondan bağımsız olduğu gözlemlendi (Tablo 2,3,4,5).

Bütün gruplar ayrıca maksimal efor süresi ve maksimal efor kapasitesine (MET) K'in etkileri bakımından varyans analizleri ile değerlendirildiğinde K'in bu parametrelere olumlu etkisinin normal sistolik fonksiyonlu gruptan ağır sistolik disfonksiyonlu gruba doğru giderek arttığı görüldü (Şekil 1,2).

Olguların 27'sinde renin ve aldosteron, 20'sinde anjiyotensin II ve 10'unda norepinefrin düzeyleri ölçülebildi. Alt grup sayıları istatistik testler için çok azaldığından ayrı inceleme yapılmadı (Tablo 6).

Eforun ve K'in hormonal değerler üzerine olan etkileri, olgular gruplara ayrılmaksızın tüm olarak değerlendirildiğinde;

- Eforun, tüm hormonal parametrelerin serum ya da plazma düzeylerini arttırdığı,
- K'in istirahat halinde plaseboya oranla anjiyotensin II, aldosteron ve NE düzeylerini azalttığı; renin düzeylerini arttırdığı,
- K'in efor sırasında ortaya çıkan anjiyotensin II, aldosteron ve NE düzeylerindeki artışı baskıladığı, renin düzeylerindeki yükselişi ise daha da arttırdığı gözlemlendi (Tablo 6).

TARTIŞMA

ACE inhibitörlerinin koroner arter hastalığı olan olgularda efor testi parametrelerine etkileri ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmalar genellikle uzun süreli oral K kullanılarak, K'in efor parametrelerine etkilerinin gösterilmesi şeklindedir (11-14). K'i dil altı kullanarak efor testi parametrelerine akut etkilerini gösteren bir çalışmaya literatürde rastlamadık.

Oral K uygulamasının efor testi parametreleri üzerine kısa süre içindeki etkilerini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Stabil angina pektorisli olgularda K'in oral verilmesinden 1-6, saat sonra efor testi parametrelerinde olumlu değişiklikler gösterilmiştir (11,15,16).

Haude ve arkadaşları (17), 17'si koroner arter hastalığına bağlı 24 ağır (NYHA sınıf III-IV) konjestif kalp yetersizliği olan olgulardan yarısına 25 mg K dilaltı, yarısına da 0.8 mg nitroglicerinin dilaltı vermişlerdir. Olguların tedavi sonrası akut hemodinamik paramet-

Tablo 2. A grubuna ait olguların dilaltı plasebo ve dilaltı K'den sonra yapılan efor testi parametrelerinin karşılaştırılması. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi.

EFOR PARAMETRELERİ	PLASEBO	KAPTOPRİL	P DEĞERİ
Angina başlama zamanı (sn)	502.0 \pm 2.0	684.0 \pm 0.5	p>0.05
1 mm ST depresyonu başlama zamanı (sn)	549.5 \pm 30.9	744.0 \pm 37.9	p<0.05
Maksimal kalp hızı (vuru/dak.)	160.6 \pm 4.4	166.8 \pm 5.5	p>0.05
Maksimal ST depresyonu (mm)	2.0 \pm 0.4	1.6 \pm 0.2	p>0.05
Maksimal efor kapasitesi (MET)	9.7 \pm 0.6	10.3 \pm 0.6	p>0.05
Maksimal efor süresi (sn)	739.3 \pm 47.2	795.0 \pm 45.8	p<0.05
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	175.8 \pm 8.8	162.5 \pm 11.0	p>0.05
Maksimal kan basıncı-nabız çarpımı	28353 \pm 1890	26972 \pm 1607	p>0.05

Tablo 3. B grubuna ait olguların dilaltı plasebo ve dilaltı K'den sonra yapılan efor testi parametrelerinin karşılaştırılması. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi.

EFOR PARAMETRELERİ	PLASEBO	KAPTOPRİL	P DEĞERİ
Angina başlama zamanı (sn)	347.7 \pm 70.0	547.0 \pm 57.0	p>0.05
1 mm ST depresyonu başlama zamanı (sn)	410.0 \pm 74.3	544.0 \pm 69.4	p<0.05
Maksimal kalp hızı (vuru/dak.)	146.1 \pm 4.4	144.1 \pm 4.5	p>0.05
Maksimal ST depresyonu (mm)	2.0 \pm 0.2	1.9 \pm 0.4	p>0.05
Maksimal efor kapasitesi (MET)	8.3 \pm 0.5	8.8 \pm 0.5	p>0.05
Maksimal efor süresi (sn)	633.1 \pm 37.5	690.0 \pm 31.2	p<0.05
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	154.4 \pm 3.5	139.4 \pm 1.8	p<0.05
Maksimal kan basıncı-nabız çarpımı	22572 \pm 917	20112 \pm 783	p<0.05

re değişiklikleri yoğun bakımda termodilüsyon kate-teriyle ölçülmüş ve sonuç olarak dilaltı K, kardiyak indeks ve atım hacmi indeksini nitrogliserinden daha fazla arttırırken, sistemik ve pulmoner vasküler direnci daha fazla düşürmüştür. Bu çalışma dilaltı K'in 10 dakika sonra etkinliğinin başladığını göstermesi bakımından önemlidir. Ayrıca, dilaltı K'in dilaltı nitrogliserin tedavisine iyi bir alternatif olabileceğine de işaret etmektedir.

Akut iskemik sendromlarda dilaltı K uygulanması ile ilgili literatürdeki tek örneği oluşturan çalışma, aynı araştırma grubunun (18) kararsız angina pektorisli 10 olguya klasik nitrogliserin ve heparin tedavisine ilave olarak 25 mg dilaltı K vererek yaptıkları çalışmadır. Plasebo kontrollü bu çalışmada K alan grupta ST depresyonu miktarı istatistiksel anlamda azalmış; plasebo grubunda 10 hastadan sadece birinde angina kaybolduğu halde, K grubunda 6 hastada angina tamamen geçmiştir.

Hemodinamik ölçümlerde K ilave edilen grupta kardiyak indeks artarken; sistemik vasküler direnç, pulmoner vasküler direnç ve maksimal kan basıncı-nabız çarpımı azalmıştır.

Biz çalışmamıza anjiyografik olarak koroner arter hastalığı dökümanente edilen, sol ventrikül sistolik fonksiyonu normal ya da değişik derecelerde disfonksiyonu bulunan stabil angina pektorisli olguları aldık. Efor testi parametrelerinin, testler arasında rastgele değişmediğini kanıtlamak için plasebo öncesi yapılacak en az iki ayrı efor testinde ST çökmesi için geçen sürelerin birbirlerinden farkının 90 sn'den daha az olduğunun gösterilmesi gerektiği bildirilmiştir (19). Bir hastaya dört kez efor testi yapılmasını gerektiren bu hususu çalışmamızda gerçekleştiremedik. Bu kısıtlama ile birlikte olgularımızda dilaltı K uygulamasının, efor testi parametreleri üzerine olumlu etkileri bulunduğunu gösterdik. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olan grupta bu olumlu etki sa-

Tablo 4. C grubuna ait olguların dilatı plasebo ve dilatı K'den sonra yapılan efor testi parametrelerinin karşılaştırılması. Sonuçlar ortalama±standart hata olarak ifade edildi.

Efor parametreleri	Plasebo	Kaptopril	P Değeri
Angina başlama zamanı (sn)	359.8±63.7	471.4±70.1	p<0.05
1 mm ST depresyonu başlama zamanı (sn)	346.0±47.1	418.7±48.5	p<0.05
Maksimal kalp hızı (vuru/dak.)	146.2±5.9	152.0±5.5	p<0.05
Maksimal ST depresyonu (mm)	1.9±0.3	2.0±0.3	p>0.05
Maksimal efor kapasitesi (MET)	7.2±0.6	8.3±0.6	p<0.01
Maksimal efor süresi (sn)	568.2±43.0	647.7±42.2	p<0.01
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	161.6±6.5	151.6±6.6	p<0.05
Maksimal kan basıncı-nabız çarpımı	23429±739	22937±983	p>0.05

Tablo 5. D grubuna ait olguların dilatı plasebo ve dilatı K'den sonra yapılan efor testi parametrelerinin karşılaştırılması. Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak ifade edildi.

Efor parametreleri	Plasebo	Kaptopril	P Değeri
Angina başlama zamanı (sn)	282.2±70.0	493.2±75.9	p<0.05
1 mm ST depresyonu başlama zamanı (sn)	290.8±13.1	472.5±78.0	p<0.05
Maksimal kalp hızı (vuru/dak.)	134.5±2.4	143.1±2.4	p<0.05
Maksimal ST depresyonu (mm)	2.4±0.5	2.0±0.3	p>0.05
Maksimal efor kapasitesi (MET)	4.9±0.6	7.6±0.7	p<0.05
Maksimal efor süresi (sn)	419.0±44.9	598.0±45.3	p<0.05
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	155.6±8.0	148.7±9.5	p>0.05
Maksimal kan basıncı-nabız çarpımı	21021±1123	20368±1704	p>0.05

dece iskemi başlama zamanında gecikme şeklinde görülürken, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu bulunan B, C ve D gruplarında maksimal efor süresi dahil olmak üzere hemen bütün parametreler üzerinde görüldüğünü belirledik. Ayrıca A grubundan D grubuna doğru gidildikçe maksimal efor süresi ve maksimal efor kapasitesi üzerindeki olumlu etki, giderek artmıştır.

Çalışmamızın ikinci bölümünde, sol ventrikül sistolik fonksiyonu normal olan ya da değişik derecelerde sol ventrikül disfonksiyonu bulunan koroner arter hastalarında eforla ortaya çıkan nörohormonal aktivasyonu ve buna dilatı K'in etkilerini araştırdık. Son yıllarda pek çok araştırmacı, kalp kası, vasküler düz kas ve endotel hücrelerinde endojen bir RAAS'nin varlığından söz etmektedir (20,21). Yapılan çalışmalarla bu sistemin, kardiyak kontraktileti arttırdığı, koroner vazokonstriksiyona neden olup, koroner kan

akımını azalttığı gösterilmiştir (21). ACE inhibitörleri kardiyak RAAS'ni inhibe etmekte ve koroner perfüzyonu artırıp, hemodinamik parametreleri iyileştirmektedir (22).

Gözümlü normal kişilerde eforun RAAS'ni aktive ettiği, renin salınımını ve anjiyotensin II yapımını arttırdığı, ancak ACE inhibisyonunun egzersize bağlı anjiyotensin II artışını baskılamadığı gösterilmiştir (23). Sol ventrikül disfonksiyonu gelişen olgularda ise NE, anjiyotensin II ve plazma renin aktivitesinin istirahat halinde bile yüksek olduğu bildirilmiştir (23). Koroner arter hastalığına bağlı kronik konjestif kalp yetersizliği bulunan olgularda efor esnasında NE düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (24).

İkram ve arkadaşlarının (25) yaptığı bir çalışmada koroner arter hastalığına bağlı kronik stabil anginalı 40 olguda istirahatte ve maksimal efor sonrasında renin düzeyleri ölçülmüştür. İki hafta süreyle günde

Tablo 6. Plasebo ve kaptoprilden sonra istirahat ve efor sonrası nörohormonal değerlerin karşılaştırılması. Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak ifade edildi.

NÖROHORMONAL PARAMETRELER	PLASEBO			KAPTOPRİL		
	EFOR ÖNCESİ	EFOR SONRASI	% DEĞİŞİKLİK	EFOR ÖNCESİ	EFOR SONRASI	% DEĞİŞİKLİK
Aldosteron (pg/ml) (n=27)	151.6 ± 10.2#	256.3 ± 13.0*	69.0 ± 7.1+	115.4 ± 9.6#	172.9 ± 14.4*	49.8 ± 6.3+
Renin (pg/ml) (n=27)	2.6 ± 0.5#	6.0 ± 1.1*	130.0 ± 16.4+	5.1 ± 1.0#	9.5 ± 1.6*	86.3 ± 12.7+
Anjiyotensin II (pg/ml) (n=20)	18.0 ± 2.2#	32.1 ± 3.4*	78.3 ± 9.7+	13.9 ± 2.0#	19.3 ± 2.9*	38.8 ± 5.9+
Norepinefrin (pg/ml) (n=10)	23.7 ± 2.0#	76.7 ± 12.0*	223.6 ± 19.2+	19.1 ± 1.2#	44.6 ± 6.6*	133.5 ± 15.4+

* Efor öncesi değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı (p<0.001-0.05)

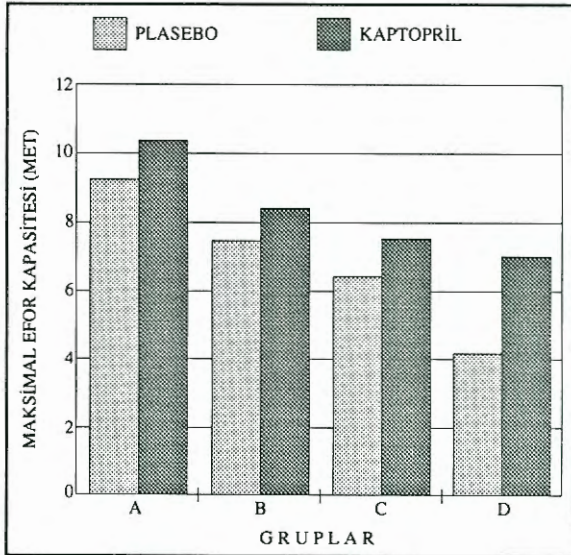
Kaptopril uygulamasından sonra elde edilen efor öncesi değerler plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı (p<0.001-0.05)

+ Plasebo ve kaptoprilden sonra hormon düzeylerinde efor ile ortaya çıkan % değişiklikler karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı (p<0.001)

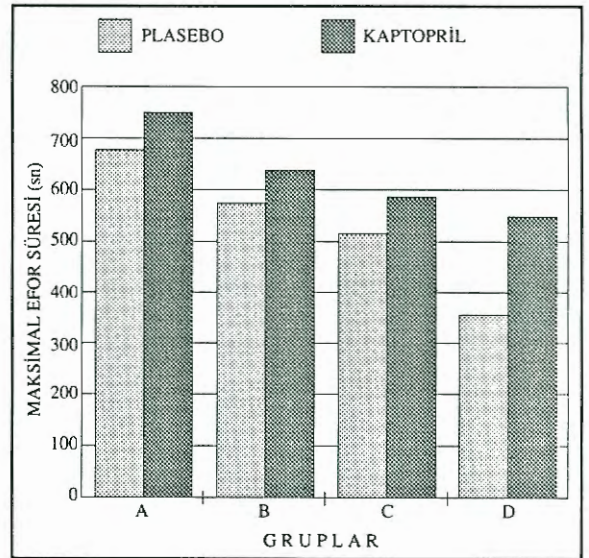
iki kez 10 mg oral benazepril verildikten sonra aynı tetkikler tekrar edilmiştir. İstirahat renin düzeyleri daha yüksek hastalarda benazeprilin efor kapasitesini artırıcı etkisi daha belirgin olmuştur.

Bir çalışmada stabil angina pektorisli 14 olguya intravenöz perindoprilat, 11 olguya intravenöz plasebo verildikten 15 dakika sonra yapılan "pacing" stres

test sonuçları karşılaştırılmıştır. Perindoprilat grubunda ST depresyonu miktarı, sol ventrikül dolum basıncı ve angina skoru uzalmıştır. Plasebo grubunda bu olumlu değişiklikler görülmemiştir. Ayrıca plasebo grubunda NE düzeylerinde görülen % 35 oranındaki artış, perindoprilat grubunda saptanmamıştır (26).



Şekil 1. Olgular normal sistolik fonksiyonlu gruptan ağır sistolik disfonksiyonlu gruba doğru 4'e ayrıldığında, dilatalı K'in maksimal efor kapasitesine (MET) olan olumlu etkisinin giderek arttığının gösterilmesi.



Şekil 2. Olgular normal sistolik fonksiyonlu gruptan ağır sistolik disfonksiyonlu gruba doğru 4'e ayrıldığında, dilatalı K'in maksimal efor süresine olan olumlu etkisinin giderek arttığının gösterilmesi.

Perondi ve arkadaşlarının (4) yaptıkları bir çalışmada anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanmış normotansif 9 olguda, 25 mg K'in oral verilmesinden 30 dakika sonra, K'in koroner vazokonstriksiyonu önlediği gösterilmiş ve bunu, anjiyotensin II'nin koroner vazomotor tonüs üzerindeki sempatik etkisini kaldırarak gerçekleştirdiği öne sürülmüştür.

ACE inhibisyonunun stabil angina pectorisli normotansif olgularda koroner vazodilatasyon yapıcı etkisi yanında, maksimal kalp hızı, nabız çarpımını ve miyokardın oksijen tüketimini azalttığı bildirilmiştir. Bu bakımdan stabil angina pectorisli olgularda ACE inhibisyonu sunu-istem dengesini olumlu yönde etkileyebilmektedir (5). Çalışmamızda stabil angina pectorisli olgularda, istirahat halinde dilatı K uygulamasından sonra beklendiği şekilde anjiyotensin II, aldosteron ve NE düzeyleri daha düşük, renin seviyeleri plaseboya oranla daha yüksek bulunmuştur. Plasebo verilmesini takiben yapılan efor testi sonrasında plazma renin, anjiyotensin II, NE ve serum aldosteron düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Dilatı K'in efor sırasında ortaya çıkan anjiyotensin II, aldosteron ve NE düzeylerindeki artışı baskıladığı, renin düzeylerindeki yükselişi ise daha da arttırdığı gözlemlendi.

Sonuç olarak, stabil angina pectorisli olgularda dilatı K uygulamasının RAAS ile sempatik sistemi baskıladığı ve efor testi parametrelerini iyileştirici yönde etki gösterdiği saptanmıştır. Bu iyileştirici etki, sol ventrikül sistolik fonksiyonu normal olanlarda iskemi başlama zamanının gecikmesi şeklinde görülmüştür. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu bulunanlarda ise maksimal efor süresi de dahil olmak üzere hemen bütün parametrelerde olumlu etki saptanmıştır. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu arttıkça maksimal efor süresi ve maksimal efor kapasitesindeki iyileşme daha belirgin olmuştur. Dilatı K ile hipotansiyon, başdönmesi ve başka yan etkiler görülmemesi, stabil angina pectorisli koroner arter hastalarında planlı günlük aktivitelerden önce emniyetli ve etkili bir şekilde uygulanabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Meade TW, Cooper JA, Peart WS: Plasma renin activity and ischemic heart disease. *N Eng J Med* 1993; 329: 616-9.

2. Sigurdsson A, Swedberg K: Is neurohormonal activation a major determinant of the response to ACE inhibition in left ventricular dysfunction and heart failure. *Br Heart J* 1994; 72 (Suppl): 75-80.

3. Oldroyd KG, Pye MP, Ray SG, et al: Effects of early captopril administration on infarct expansion, left ventricular remodeling and exercise capacity after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 713-8.

4. Perondi R, Saino A, Tio RA: ACE inhibition attenuates sympathetic coronary vasoconstriction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2004-13.

5. Strozzı C, Cocco G, Portaluppi F, et al: Effects of captopril on the physical work capacity of normotensive patients with stable effort angina pectoris. *Cardiology* 1978; 74: 226-8.

6. Al-Furaih TA, Mc Elnay JC, Elborn JS, et al: Sublingual captopril: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 393-8.

7. Tschollar W, Belz GG, Range J: Sublingual captopril in hypertensive crises. *Lancet* 1985; 2: 34-5.

8. Karacholios GN, Chrisikos N, Kintziou H, Petrogiannopoulos K, Kehagioglou K: Treatment of hypertensive crises with sublingual captopril. *Current The Research* 1990; 48: 1-4.

9. Anton AH, Sayre DF: A study of the factors affecting the aluminum oxide-trihydroxyindole procedure for analysis of catecholamines. *J Pharmacol Exp Ther* 1962; 138: 360-75.

10. Graham PJ: Differential assay for urinary catecholamines by use of liquid chromatography with fluorescence detection. *Clinical Chemistry* 1981; 27: 1202.

11. Topic N, Kramer B, Massie B: Acute and long-term effects of captopril on exercise cardiac performance and exercise capacity in congestive heart failure. *Am Heart J* 1982; 104: 1172.

12. Odenthal HJ, Thurmman P, Josephs W, Konermann M: Treatment of chronic stable angina by angiotensin converting enzyme inhibition. *Circulation* 1994; (Suppl 2): 1304

13. John GFC, Esther H, James L, Iain NF, Henry JD: Effect of captopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, in patients with angina pectoris and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 733-9.

14. Sogaard P, Gotzsche CO, Ravkilde J, Thygesen K: Effects of captopril on ischemia and dysfunction of the left ventricle after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87: 1093-9

15. Metelitsa WI, Martsevitch SY, Kozyreva MP, Slastnikova ID: Enhancement of the efficacy of isosorbide dinitrate by captopril in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 69: 291-6.

16. Strozzı C, Giuseppe C, Francesco, P, et al: Effects of captopril on the physical work capacity of normotensive patients with stable effort angina pectoris. *Cardiology* 1987; 74: 226-8.

17. Haude M, Steffen W, Erbel R, Meyer J: Sublingual administration of captopril versus nitroglycerin in patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1990; 27: 351-9.

18. Haude M, Raimund E, Wolfgang S, Werner T, Jurgen M: Sublingual administration of captopril in patients with acute myocardial ischemia. *Clin Cardiol* 1991; 14: 463-8.

19. Parker JO, Farrell B, Lahey KA, Moe G: Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. *N Engl J Med* 1987; 316: 1440-4.

20. Morgan K: Diverse factors influencing angiotensin metabolism during ACE inhibition: insights from molecular biology and genetic studies. *Br Heart J* 1994; 72 (Suppl): 3-10.

21. Dössegger L, Aldor E, Baird MG, et al: Influence of ACE inhibition on exercise performance and clinical symptoms in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl C): 18-23.

22. Ikram H, Low CJ, Shirlaw T, Webb CM, Richards

AM, Crozier IG: Antianginal, hemodynamic and coronary vascular effects of captopril in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; 66: 164-7.

23. Aldigier JC, Huang H, Dalmay F, et al: Angiotensin - converting enzyme inhibition does not suppress plasma angiotensin II increase during exercise in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 289-95.

24. Ferrari R, Menotti A, Gei P, de Giuli F, Tabaglio A, Anand I: Hemodynamic and hormonal changes in chronic heart failure: effect of ACE inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 (Suppl B): 49-59.

25. Ikram H, Clive JSL, Teresa MS, et al: ACE inhibition in chronic stable angina: effect on myocardial ischemia and comparison with nifedipine. *Br Heart J* 1994; 71: 30-3.

26. Bartels L, Remme WJ, van der Ent M, Kruijssen D: ACE inhibitors reduced myocardial ischemia through modulation of ischemia-induced catecholamine activation: experience with perindoprilat. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 19 A.