

ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİNİN KORONER KOLLATERAL GELİŞİMİ ÜZERİNE OLUMSUZ ETKİSİ

Eralp Tutar* • Sibel Turhan* • Sadi Güleç* • Gülgün Pamir* • Timuçin Altın*
İrem Dinçer* • Derviş Oral

ÖZET

Amaç: Deneysel çalışmalarda vascular endothelial growth factor'ün (VEGF) kollateral gelişimini artıran bir büyüme faktörü olduğu ve anjiyotensin II'nin (AngII) VEGF ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir. AT1 reseptörlerinin erişkin damar yatağında bulunan başlıca AngII reseptörü olduğu ve yeni damar oluşumuna aracılık ettiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamız, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü tedavisine bağlı Ang II yapımının azalmasının koroner kollateral gelişimini olumsuz etkileyebileceği hipotezini araştırmak amacıyla yapılmış bir çalışmadır.

Yöntem: Koroner anjiyografide tek damarda kronik (>1 ay) koroner oklüzyon (TIMI 0 veya I) saptanan, 75 hasta (yaş ort: 59±11 yıl) çalışmaya alındı. Anjiyografiden önce en az bir ay süreyle ACE inhibitörü kullanan hastalar (n=26) ile ACE inhibitörü tedavisi almayan hastalar (n=49) koroner kollateral gelişimi yönünden karşılaştırıldı. Kollateral damarların derecelendirilmesi Rentrop sınıflandırmasına göre grade 0,1,2,3 olarak yapıldı. Hastalar iyi (grade 3,4) ve kötü (grade 0,1) kollateralleri olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Diabetes mellitus, hipertansiyon, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve çok damar hastalığının olması kötü kollateral gelişimi için risk faktörü bulunmadı. Koroner anjiyografiden önce en az bir ay süreyle ACE inhibitör tedavisi alanlarda (p<0.0001) ve anginası olmayan hastalarda (p=0.005) kollaterallerin iyi gelişmiş olduğu saptandı.

Sonuç: Anjiyotensin dönüştürücü enzim tedavisi almak koroner kollateral gelişimini olumsuz etkilememektedir. İskemik miyokard sahasının perfüzyonu için kollateral dolaşım desteği gerekli olan hastalarda ACE inhibitör tedavisi ihtiyatla kullanılmalıdır.

Anahtar kelimeler: ACE inhibitörleri; koroner kollateraller; koroner oklüzyon

SUMMARY

Negative effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on coronary collateral development

Background: Angiotensin II (Ang II) has been reported to induce a vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and recent studies suggest that VEGF expression can promote collateral growth. Experimental studies demonstrating that, the AT1 receptors are predominantly found AngII receptor in adult microvasculature and mediates angiogenesis. We hypothesized that the blockage of AngII production with the use of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors may prevent coronary collateral development.

Method: We studied prospectively 75 consecutive patients (mean age: 59±11 years) who had a single vessel chronic (> 1 month) coronary occlusion (TIMI 0 or I) angiographically. Coronary collateral vessel development was compared among the patients under the treatment of ACE inhibitors at least for a month before angiography (n=26) and patients who were not using ACE inhibitors (n=49). Collateral vessels were graded as 0,1,2,3 according to the Rentrop classification. Patients were divided into two groups with high (grade 2 and 3) and low (grade 0 and 1) grade collaterals.

Results: Diabetes mellitus, hypertension, presence of multivessel disease and left ventricular ejection fraction were not found as a risk factor for poor collateral development. ACE inhibitor therapy at least for a month before angiography and the lack of angina were found as an independent predictors of low grade collaterals (p<0.0001 and, 0.005 respectively).

Conclusion: The use of ACE inhibitors is associated with poor collateral development and it should be used cautiously in patients who need a good collateral circulation for the perfusion of ischemic myocardium.

Key words: ACE inhibitors; coronary collateral vessels; coronary occlusion

Koroner kollateral damar gelişimi, hem yeni damarların oluşması (anjiyogenez), hem de koroner arterler arasında mevcut olan anastomoz kanalların genişlemesinin (vaskülogenez) bir sonucudur.(1) Koroner kollateral dolaşımın iskemik kalp hastalıklarındaki fonksiyonel önemi pek çok klinik araştırmada gösterilmekle birlikte kollaterallerin gelişimini etkileyen faktörler hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (2). Miyokart iskemisinin bazı mediatörler aracılığı ile kollateral gelişimini artıran en önemli uyaran olduğu bilinmektedir.(3)

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Bazı araştırmacılar, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin bradikinin artışına yol açarak kollateral gelişimine olumlu etki ettiğini ileri sürmüşlerdir.(4) Son yıllarda anjiyotensin II'nin (Ang II) iki ayrı reseptör üzerinden farklı etki gösterdiği ve AT1 reseptörleri aracılığıyla anjiyogeneze ve AT2 reseptörleri aracılığıyla ise anjiyogenezin inhibisyonuna yol açtığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.(5) Fetal dokularda fazla miktarda bulunan AT2 reseptörlerinin doğumdan sonra azaldığı deneysel çalışmalarda bildirilmiştir.(6,7) Dolayısıyla, erişkinde daha baskın olduğu düşünülen AT1 reseptörlerinin spesifik inhibisyonu veya AngII'nin oluşumunun ACE inhibitör tedavisi ile engellenmesi anjiyogenezisi, dolayısıyla yeni kollateral gelişimini önleyebilir. Bu hipotezi desteklemek amacıyla koroner oklüzyonu olan hastalarda ACE inhibitör tedavisinin kollateral gelişimi üzerine etkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında koroner anjiyografi yapıp ana koroner arterlerin bir tanesinde total (TIMI 0 akım) ya da fonksiyonel (TIMI I akım) oklüzyon saptanan ve miyokart infarktüsü geçirmiş olup oklüzyon süresi en az 1 ay olan veya infarktüs geçirmemiş olan hastalar çalışmaya alındı. Üç ana koroner arterin proksimal ve orta kısmında oklüzyonu olan hastalar çalışmaya alındı. Koroner arterin distalinde oklüzyon olan hastalar çalışmaya alınmadı. Koroner anjiyografiden önce en az 1 ay süreyle ACE inhibitör tedavisi alan hastalar çalışmamızın ACE inhibitör tedavisi alan grubunu, daha önce ACE inhibitör tedavisi almayanlar ya da anjiyografiden birkaç gün önce almaya başlayanlar ise ACE inhibitör tedavisi almayan grubu oluşturdu. Kollateral değerlendirilmesi Rentrop ve Cohen'in sınıflandırmasına göre yapıldı.(8) Derecenin 0 ve 1 olması kötü kollateral, 2 ve 3 olması ise iyi kollateral olarak kabul edildi. Oklüzyonun olduğu damarın beslediği bölgedeki sol ventrikül duvar hareket bozukluklarının değerlendirilmesi ventrikülografi veya ekokardiyografi ile yapıldı. Hastalar o bölgedeki duvar hareketleri açısından akinezi veya anevrizma saptanan hastalar ile normal ya da hipokinezi olan hastalar olmak üzere iki grupta incelendi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler aritmetik ortalama±SD olarak verildi. Kollateral gelişimi ile ilgili olduğu düşünülen kategorik değişkenlerin grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Ki-kare, sayısal değişkenler için eşleştirilmiş student t

testi kullanıldı. Kollateral gelişimi üzerine etkili olabileceği düşünülen değişkenler ayrıca çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile de değerlendirildi. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

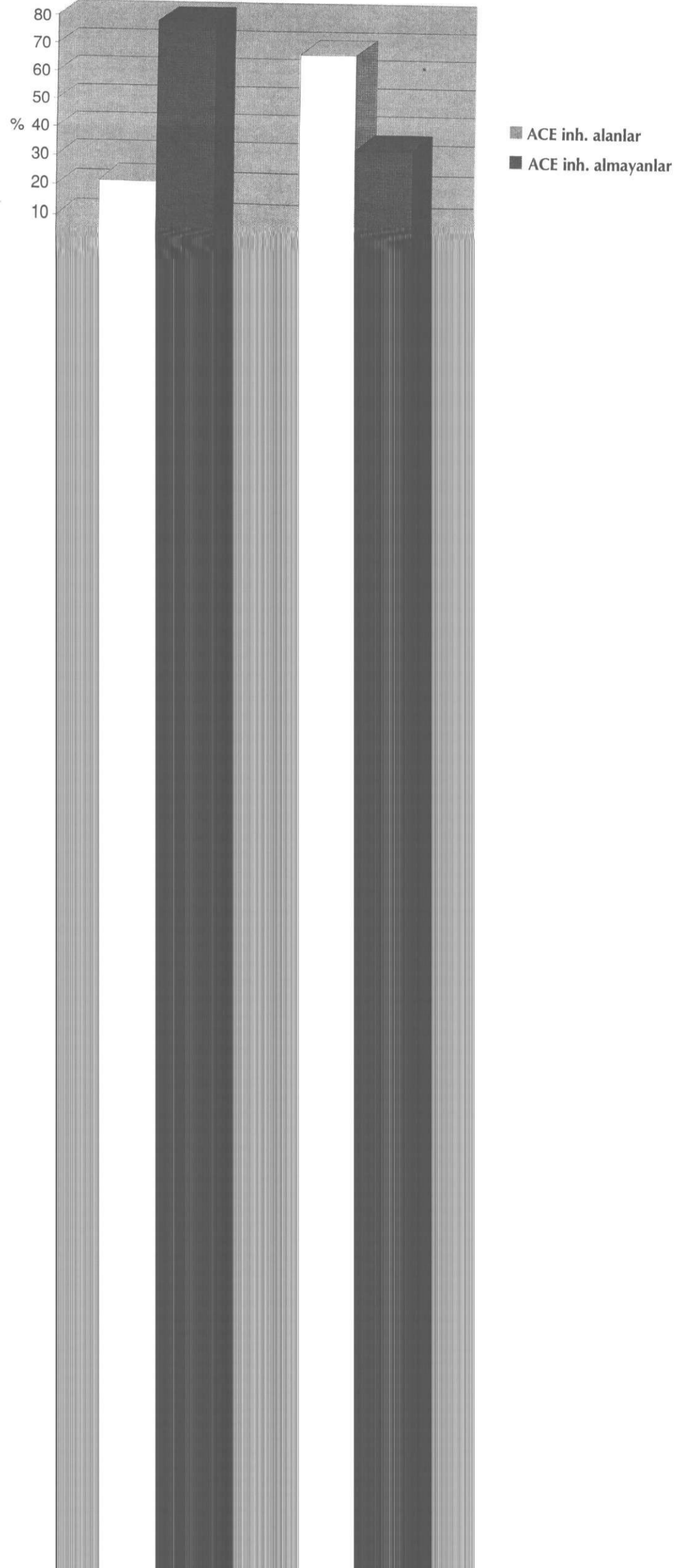
Koroner anjiyografide oklüzyon saptanıp çalışmaya alınma kriterlerine uyan yaş ortalaması 59±11 olan 19'u kadın (%25) 56'sı erkek 75 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 67'sinde (%89) total oklüzyon (TIMI 0 akım) ve 8'inde (%11) fonksiyonel oklüzyon (TIMI 1 akım) vardı. Oklüzyon, 33 hastada sol ön inen arterde, 32 hastada sağ koroner arterde ve 10 hastada Cx arterde idi.

Hastaların 7'si daha önce miyokart infarktüsü geçirmemiş ve sol ventrikülde duvar hareket bozukluğu olmayan hastalar idi. Bu 7 hastadan 2'si ACE inhibitörü tedavisi alırken diğer 5 hasta ACE inhibitör tedavisi almıyordu. Bu hastalarda ACE inhibitör tedavisi almayanların hepsinde iyi kollateral (grade 2,3) saptanırken ACE inhibitör tedavisi alan hastaların birinde grade 2 değerinde ise grade 1 kollateral saptandı.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim tedavisi alan (n=26) ve almayan (n=49) hastalar klinik özellikleri bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 1). ACE inhibitör tedavisi almak hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde kötü kollateral gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak belirlendi (Tablo 2). ACE inhibitör tedavisi alan hastalarda kötü kollateral gelişimi riski almayanlara göre 9 kat fazla bulundu. (p=0.0006, OR: 9.18) (Tablo 2) (Şekil 1). Kötü kollateral gelişimi ile anjinanın olmaması arasında da güçlü bir bağlantı saptandı (p=0.005).

TARTIŞMA

Koroner kollateral dolaşımın fonksiyonel önemi yıllarca tartışılmıştır. İyi gelişmiş kollateraller sıklıkla ilerlemiş ve oklüziv koroner arter hastalığının bir bulgusudur ve miyokardi iskemik hasara karşı korurlar. İyi gelişmiş kollateralleri olan koroner arter hastalarında mortalite ve morbidite daha düşük olmaktadır.(1) Akut miyokart infarktüsü sırasında yeterli kollateralleri olmayanların prognozu daha kötü bulunmuştur.(9) Total oklüzyonu olan hastalarda iyi kollateral dolaşımının olduğu bölgelerde kontraktilitenin daha iyi korunduğu gösterilmiştir.(10) İyi gelişmiş kollateralleri olan koroner arter hastalarında efor kapasitesi de artmaktadır.(11) Bütün bu veriler gözönüne alındığında



Tablo 2. Klinik ve anjiyografik parametrelerin kollateral gelişimi üzerine etkisi

| | Kollateral | | P değeri Tek değişkenli analiz | P değeri Çok değişkenli analiz |
|---------------|--------------|-----------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Grade II-III | Grade 0-I | | |
| Hasta sayısı | 54 | 21 | | |
| Yaş, ort, yıl | 58±11 | 61±9 | AD | - |

lateral gelişiminde de rol almaktadır. Eksperimental bir çalışmada ACE inhibitör tedavisi verilen farelerde mikrovasküler gelişimin azaldığı görülmüştür.(23) Yine başka bir deneysel araştırmada kaptoprilin fare korneasında neovaskülarizasyonu önlediği ve tümör gelişiminde yavaşlamaya sebep olduğu gösterilmiştir.(24)

Endotel hücrelerinin koroner kollaterallerin gelişiminde önemli rolü vardır. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) vasküler endotel hücrelerine spesifik bir büyüme faktörü olup VEGF'nin anjiyogenez sahasında arttığı gösterilmiştir.(1) İskemi ve hipoksinin iskemik miyokarda bulunan miyositler ve monositler tarafından VEGF salınımını uyardığı gösterilmiştir.(3.25) Başka çalışmalarda VEGF'nin anjiyogenezisi ve kollateral gelişimini artırıcı etkisi kanıtlanmıştır.(12.26) Ang II'nin damar düz kas ve endotel hücrelerinde VEGF ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.(27) VEGF'nin kollateral gelişimini artırdığı bilindiğine göre ACE inhibitörü alan hastalarda AngII oluşumunun engellenmesi VEGF ekspresyonunu azaltacak dolayısıyla kollateral gelişimi olumsuz etkileyecektir.

Çalışmamızda iyi kollateralleri olanlarda angina daha sık görülmüştür. Koroner kollaterallerin iyi gelişmiş olduğu hastalarda infarktüs sonrası iskemiyeye yol

açabilecek miyokardın canlılığını daha iyi koruduğu, ayrıca iskeminin kollateral gelişimini uyaran en önemli faktör olduğu bilindiğine göre anginası olan hastalarda iyi kollateral saptanması beklenen bir sonuçtur.

Bir çalışmada diabetes mellitusu olan koroner arter hastalarında diabetes mellitusu olmayanlara göre kollateral damar gelişimi daha zayıf bulunmuş (28) ancak hastaların almakta oldukları tedavi hakkında bilgi verilmemiştir. Bizim çalışmamızda diabetes mellitus kötü kollateral gelişimi için risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Çalışmamızın sonuçları göstermiştir ki, ACE inhibitör tedavisi alan hastalarda kollateral gelişimi olumsuz etkilenmektedir. Medikal, girişimsel veya cerrahi revaskülarizasyon ile iskemik miyokard sahasının perfüzyonunun sağlanamadığı hastalarda ACE inhibitörleri kollateral gelişimini önleyerek olumsuz etki gösterebilir. Akut miyokard infarktüsü sonrası ilk aylarda kullanılan ACE inhibitörlerinin mortaliteyi azalttığı ve kollateral damarların da o dönemde geliştiği bilindiğine göre, ACE inhibitörlerinin bu olumlu etkisinin kollateral gelişiminden bağımsız olabileceğini söyleyebiliriz. Sonuç olarak, iskemik miyokard sahasının perfüzyonu için iyi kollateral dolaşıma ihtiyaç duyan hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanılması sakıncalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Altman JD, Bache RJ. The coronary collateral circulation. ACC Current J Review Jan-Feb 1997; 17.
2. Piek JJ, Vanliebergen RAM, Koch KT, Peters RJ, David GK. Clinical, angiographic and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 275.
3. Levy A, Levy NS, Loscalzo J, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor in cardiac myocytes. Circ Res 1995; 76: 758
4. Linz W, Martorana PA, Schölkens BA. Local inhibition of bradykinin degradation in ischemic hearts. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15: 99
5. Munzenmaier DH, Greene AS. Opposing actions of angiotensin II on microvascular growth and arterial blood pressure. Hypertension 1996; 27: 760
6. Tsutsumi K, Saavadra JM. Characterization and development of Ang II receptor subtypes (AT1 and AT2) in rat brain. Am J Physiol 1991; 261: 209.
7. Grady EF, Sechi LA, Griffin CA, et al. Expression of AT2 receptors in developing rat fetus. J Clin Invest 1991; 88: 921
8. Cohen M, Rentrop P. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects. Circulation 1986; 74: 469.
9. Williams DO, Amsterdam EA, Miller RR, Mason DT. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: Relation to pump performance, cardiogenic shock, and survival. Am J Cardiol 1976; 37: 345.
10. Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. Circulation 1974;50:831.
11. Ohno A, Fujita M, Miawa K, et al. Importance of coronary collateral circulation for increased treadmill exercise capacity by nitrates in patients with stable angina pectoris. Cardiology 1991; 78: 323.
12. Schultz A, Lavie L, Hochberg I, et al. Interindividual heterogeneity in the hypoxic regulation of VEGF: Significance for the development of the coronary artery collateral circulation. Circulation 1999; 100: 547.
13. Schwartz H, Leiboff RH, Bren GB, et al. Temporal evolution of the human coronary collateral circulation after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1984; 4: 1088-1093.

14. Bittl JA, Levin DC. Coronary Arteriography. In ed: Braunwald E. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia: WB. Saunders 1997; 240.
15. Freedman SB, DunnRF, Bernstein L, et al. Influence of coronary collateral blood flow on the development of exertional ischemia and Q wave infarction in patients with severe single-vessel disease. *Circulation* 1985; 71: 681.
16. Gensini GG, daCosta BCB. The coronary collateral circulation in living man. *Am J Cardiol* 1969; 24: 393.
17. Schaper W, DeBrabander M, Lewi P. DNA sythesis and mitosis in coronary collateral vessels of the dog. *Circ Res* 1971; 28: 671-679.
18. Meiniger C, Granger H. Mechanism leading to adenosine stimulated proliferation of microvascular endothelial cells. *Am J Physiol* 1990; 198-206.
19. Cleland JGF, Erhardt L, Murray G, et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J* 1997; 18: 41.
20. Olivetti G, Cigola E, Lagrasta C, et al. Spirapril prevents left ventricular hypertrophy, decreases myocardial damage and promotes angiogenesis in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 362-370.
21. Gohlke P, Kuwer I, Schnell A, Amann K, Mall G, Unger T. Blockade of bradykinin B2 receptors prevents the increase in capillary density induced by chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 29: 478-482.
22. LeNoble FAC, Schreurs NH, vanStraaten HW, et al. Evidence for a novel angiotensin II receptor involved in angiogenesis in chick embryo chorioallantoic membrane. *Am J Physiol* 1993; 264: 460-465.
23. Wang DH, Prewitt RL. Captopril reduces aortic and microvascular growth in hypertensive and normotensive rats. *Hypertension* 1990; 15: 68.
24. Volpert OV, Ward WF, Lingen MW, et al. Captopril inhibits angiogenesis and slows the growth of experimental tumors in rats. *J Clin Invest* 1996; 98: 671.
25. Banai S, Shweiki D, Pinson A, Chandra M, Lazarovici G, Keshet E. Upregulation of vascular endothelial growth factor induced by myocardial ischemia: implications for coronary angiogenesis. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1176.
26. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359: 843.
27. Chua CC, Hamdy RC, Chua BHL. Upregulation of vascular endothelial growth factor by AngII in rat heart endothelial cells. *Biochem Biophys Acta* 1998; 1401: 187.
28. Abacı A, Oğuzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99: 2239.