

Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörü Kaptopril'in Kronik Stabil Angina Pektorisi Olan Normotensif Olgulardaki Antianginal Antiiskemik Etkinliği

Dr. Cahit KOCAKAVAK, Dr. Ferruh GÜRKAYNAK, Dr. Hatice ŞAŞMAZ,
Doç. Dr. Emine KÜTÜK, Doç. Dr. Yalçın SÖZÜTEK, Prof. Dr. Siber GÖKSEL

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Bu çalışma, bir anjiyotensin konverting enzim inhibitörü (AKEI) olan kaptopril'in antianginal, antiiskemik etkinliğini araştırmak amacıyla ile kronik stabil anginası ve koroner arter hastalığı olan 21 normotensif koroner arter hastası üzerinde plasebo kontrollü olarak yapıldı. Hastaların 19 (% 90.5)'u erkek ve 2 (%9.5)'si kadındı ve yaşları 34-67 arasında (ortalama 51 ± 9) idi.

Hastalara 12,5 mg kaptopril veya plasebo günde 2 defa ve oral olarak 1 hafta süre ile verildi. Ertesi hafta, kaptopril alanlar plasebo, plasebo alanlara da kaptopril aynı şekilde verildi. Çalışma süresince, sadece ağrı hissettiklerinde hastaların isosorbid dinitrat (ISDN) in dilaltı tabletlerinden almalarına izin verildi. Her bir dönem sonunda ve son kaptopril veya plasebo dozundan sonra hastalara ergometrik bisiklet egzersiz testi uygulandı. Egzersiz testine, maksimal yüke veya tolere edilebilen maksimal yüke vanılmaya kadar devam edildi ve şu parametrelerde edildi: Hastaların haftalık ISDN tüketimi, istirahat sırasında kalb hızı (KH), sistolik kan basıncı (SKB) ve "doubleproduct" (DP) = (KH X SKB), egzersiz testinde maksimal yük verilmesi sırasındaki KH, SKB ve Imm ST segment çökmesi, angina pektoris oluşması için geçen süreler, maksimal ST segment çökmesi ve tolere edilebilen maksimal yük

Plasebo ile karşılaştırıldığında, kaptopril ISDN tüketimini, istirahat sırasındaki SKB'ni ve DP'ı önemli şekilde düşürürken (sırası ile $P < 0.001$, $P < 0.001$, $P < 0.01$) istirahat KH'ni da önemli değişikliğe neden olmadı ($p > 0.05$). Ayrıca kaptopril maksimal yük uygulaması sırasındaki SKB'ni düşürürken ($P < 0.001$), bu sıradaki KH ve DP'da önemli değişikliğe neden olmadı ($P > 0.05$). Bunun yanında, kaptopril Imm ST segment çökmesi için ve angina pektoris oluşması için geçen süreyi ve tolere edilebilen maksimal yükü önemli şekilde artırdı (sıra ile $p < 0.001$, $p < 0.01$, $p < 0.01$). Bunun yanında, kaptopril maksimal ST segment çökmesini önemli şekilde azalttı ($p < 0.01$).

Sonuç olarak, çalışmamız kaptopril'in antianginal, antiiskemik etkinliği olduğunu gösterdi ve kaptopril'in bu

SUMMARY

ANTIANGINAL AND ANTIISCHEMIC EFFICIACY OF CAPTOPRIL (AN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR) IN NORMOTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC STABLE ANGINA PECTORIS

The present study was performed on 21 normotensive patients with coronary artery disease and chronic stable angina pectoris as placebo-controlled to assess antianginal, antiischemic efficacy of captopril an angiotensin converting enzyme inhibitor (AKEI).

Of patients 36 (%90.5) were male and of 2 (9.5%) were female. The mean age was 51 ± 9 (ranged 34-67 years).

12.5 mg captopril or placebo was given to patients orally and twice daily for a week. In the following week, placebo was given to patients received captopril and captopril was given to patients received placebo, as the same manner. During the study, patients were permitted to take sublingual tablets of isosorbide dinitrate (ISDN), if only they experienced angina. At the end of each period and 3 hours after the last dose of captopril or placebo, the patients were underwent to ergometric bicycle exercise testing. The test was maintained until maximal or placebo, the patients were underwent to ergometric bicycle exercise testing. The test was maintained until maximal or tolerable workload and the following parameters were obtained: Weekly product (DP) (=HR X SBP) at rest and HR, SBP and DP at tolerable maximal workload during the test, time to occurrence of 1 mm ST segment depression, time to occurrence of angina pectoris, maximal exercise time, maximal ST segment depression and tolerable maximal workload.

Geliş Tarihi: 22.11.1989

Kabul Tarihi: 22.12.1989

Yazışma Adresi: Dr. Cahin KOCAKAVAK

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği Başasıstani-ANKARA

etkinliğinin muhtemelen koroner kan akımında yaptığı artışa bağlı olduğunu düşündürdü.

Anahtar kelimeler: Kaptopril, kronik stabil angina pectoris.

Anjiyotensin konvertent enzim inhibitör (AKEİ)leri sistemik hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde, seçkin bir ilaç grubu olarak yer almışlardır (1,2).

Çok yakın geçmişte, iokal doku-anjiyotensin sistemi (RAS)'nin birçok doku ve organ yanında koroner arterlerde ve miyokarda da bulunduğu ileri sürülmesi, miyokard infarktüsü patofizyolojisinde RAS'nin rol oynadığının gösterilmesi, deneysel hayvan çalışmalarında AKEİ'lerin miyokard infarktüs alanını daralttığı ve infarktüs sonrası mortaliteyi azalttığı bildirilmiş olması, AKEİ'lerinin koroner arter hastalığı (KAH)'nın çeşitli klinik şekillerinin tedavisinde yararlı olabileceği düşüncesini gündeme getirmiştir (1-13).

AKEİ'lerinin bilinen en kuvvetli doğal, vazokonstriktör olan anjiyotensin-II'nin yapımını direkt olarak önleyerek, dolaylı olarak kuvvetli vazodilatör etkisi olan prostoglandin 12 (Prostasiklin) ve bradikinin'in yıkımını önlemek suretiyle doku düzeyinde artırarak ve sempatik aktivite artışını önleyerek koroner arter ve arteriyollerde, periferik arter ve ven sisteminde vazodilatasyon oluşturdu ve buna karşılık refleks takikardiye neden olmadığı bildirilmiştir (2,9-17). Bu sonuçlar AKEİ'lerinin miyokardiyal kan akımını artırarak, «preload» ve «afterload»u ve dolayısıyla miyokardın oksijen gereksinimini düşürerek koroner arter hastalığında miyokard iskemisini azaltabileceğini ve KAH tedavisinde de yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Bugüne kadar AKEİ'lerinin antianginal, antiisemik etkinliği araştırılmamıştır. Sadece 1 çalışmada uzun etkili bir AKEİ olan enalapril'in bu etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (18). Bu nedenle biz bu çalışmamızda anjiyografik olarak KAH bulunduğu kanıtlanmış kronik stabil angina pectorisli olgularda kaptopril'in antianginal, antiiskemik etkinliğini araştırdık.

When compared with placebo Captopril caused significantly decrease in ISDN consumption ($p < 0.001$), in SRI' ($p < 0.001$) and in DP ($p < 0.01$) and no significant changes in HR at rest ($p > 0.05$). Captopril significantly decreased SEP ($p < 0.001$) but caused no significant changes in HR and DP at maximal workload ($p > 0.05$). Besides, Captopril significantly increased time to occurrence of 1 mm STsegment depression ($p < 0.01$).

In conclusion our study showed that Captopril had antianginal and antiischemic efficacy and suggested that efficacy of Captopril was not related to its decrease in myocardial oxygen consumption but it was presumably due to its increase in coronary blood flow.

Key Words: Captopril, chronic stable angina pectoris.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Şubat, 1989-Ağustos-1989 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde anjiyografik olarak KAH bulunduğu kanıtlanmış ve kronik stabil angina pectoris olan 21 hasta üzerinde plasebo kontrollü olarak yapıldı.

Hastaların Özellikleri

Hastaların 19(%90.5)'u erkek, 2(%9.5)'u kadındı. Ortalama yaşları 51 t. 9(34-67 yaş arasında)'du. Hastaların en az 6 ay, en çok 108 aylık (ortalama 34.7 ± 28.4) angina pectoris öyküleri mevcuttu. Hastaların 10(%47.6)'nın elektrokardiyogram (EKG)'larında geçirilmiş miyokard infarktüsü örneği mevcuttu. 7(%33.4)'sinde 1,10(1%47.6)'nunda 2 ve 4 (%19)'ünde 3 majör koroner arter veya büyük dallarına ateroskleroza bağlı %50 veya daha fazla lümenal darlık bulundu.

Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar çalışmaya alınmadı:

1. istirahat sırasında angina pectoris tanımlayanlar,
2. 4 ay içinde akut miyokard infarktüsü geçirmiş olanlar,
3. Hipertansiyonu (kan basıncı > 160/95 mmHg) veya hipotansiyonu (sistolik kan basıncı <100 mmHg olanlar),
4. Doğumsal veya diğer edinsel kalp hastalığı bulunanlar,
5. Bronkospastik akciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı semptom ve bulguları olanlar,
6. Konjestif kalp yetmezliği semptom ve bulguları ve kardiyomegalisi (telekardiyogramda kardiyotorasik oran > 0.55) olanlar,

7. Senkop, ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyonu atağı geçirme öyküsü bulunanlar,

8. EKG'lerinde atriyo-ventriküler veya intraventriküler iletim bozukluğu, Wolf-Parkinson-White sendromu ve kardiyak aritmisi bulunanlar,

9. Ortopedik, periferik nörovasküler, serebrovasküler hastalıklar gibi egzersiz yapmaya engel durumu bulunanlar,

10. Koroner arteriyografilerinde sol ana koroner arter hastalığı bulunanlar,

11 Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını gösteren testlerde anormallik bulunanlar,

12.Klinik olarak hipo ve hipertiroidi düşünülenler.

Araştırmanın Yapılışı

Araştırmaya alınan hastalarda, 3 gün süre ile almış oldukları kardiyokaktif ilaçlar kesildi. Sadece angina pektoris hissettiklerinde hastaların isosorbid dinirtrat (ISDN)'in dil altı tabletlerinden almalarına izin verildi. 3 gün sonunda 12.5 mg kaptopril veya aynı firma tarafından imal edilmiş olan ve her yönden aynı özellikleri taşıyan plasebo tabletlerinden oral olarak ve günde 2 defa yemeklerden 2 saat önce olmak üzere 1 hafta süre ile verildi. Ertesi hafta, aynı şekilde kaptopril alanlara plasebo, plasebo alanlara kaptopril verildi. Araştırma süresince, angina pektoris hissettiklerinde hastaların ISDN dil altı tabletlerinden almalarına izin verildi ve almış oldukları ISDN miktarını kaydetmeleri ve günlük yaşam aktivitelerinde değişiklik yapmamaları istendi. Her bir dönem (plasebo veya kaptopril) sonunda sabah son kaptopril veya plasebo dozundan 3 saat sonra ve aç olarak ergometrik bisiklet egzersiz testi uygulandı. Testten 3 saat önce hastaların sigara içmelerine izin verilmedi.

Ergometrik Egzersiz Testi'nin

Uygulanışı

Egzersiz testine alınan hastalar önce bisiklet üzerinde oturur pozisyonda 5 dakika istirahat ettirildi. Takriben sağ koldan Sfigmomanometre ile kan basınçları ölçülerek 12 derivasyonlu standart EKG'leri kaydedildi. Takiben, bisiklete alıştırma amacı ile 2 dakika süre ile yük verilmeksizin pedal çevirtirildi. Ardından mekanik fren ile 25 vvat'lık yük verilerek egzersiz testine başlandı. Her 2 dakikada bir 25 vvat'lık yük artışı yapılarak, hedef 150 vvat'a ya da tolere edilebilen maksimal yüke varılıncaya kadar teste devam edildi. Test sırasında devamlı olarak 12 derivasyonlu standart EKG monitörden izlendi. 2 dakikada bir EKG kaydı alındı. Herhangi bir

derivasyonda "down-sloping" veya horizontal (tarzda ve J noktasından itibaren 80 msn devam eden 1 mmST segment çökmesi oluştuğunda (19) test başlangıcından 1 mmST segment çökmesi veya daha önceden ST segment çökmesi varsa ek 1 mmST segment çökmesi oluşması için geçen süre tesbit edildi. Aynı şekilde Angina Pectoris oluştuğunda geçen süre tespit edildi. Angina oluşmadığında maksimal egzersiz süresi, angina oluşması için geçen süre olarak alındı.

Şu Durumlarda Egzersize Son

Verildi

Herhangi bir derivasyonda 3 mm veya daha fazla "down sloping" veya horizontal tipte ST segment çökmesi oluşması angina pektoris, senkop, "dizziness", önemli nefesdarlığı hissedilmesi, 2 veya daha sık ardarda gelen veya multifokal ventrikül ekstra sistolü oluşması halinde, sistolik kan basıncı (SKB) nın bazal (istirahat) değerden 10 mmHg veya daha aşağı düşmesi halinde.

Çalışmada Değerlendirilen

Parametreler

- 1) istirahat kalb hızı (İKH) (vuru/dakika)
- 2) istirahat SKB (İSKB) (mmHg)
- 3) "İstirahat Double Product" (İDP) (vuru/dakikaxmmHg)
- 4) 1 mm ST segment çökmesi oluşması için geçen süre (veya önceden ST segment çökmesi varsa ek 1 mm'lik ST segment çökmesi) (=iskemik eşik) (dakika)
- 5) Angina pektoris oluşması için geçen süre (=angina eşik) (dakika)
- 6) Tolere edilebilen maksimal yük (watt)
- 7) Tolere edilebilen maksimal yükün verilışı sırasındaki maksimal kalb hızı (mKH), SKB (mSKB) ve "double product" (mDP),
- 8) Egzersiz testinde maksimal yük verilışı herhangi bir derivasyonda oluşan maksimal ST segment çökmesi (mm),
- 9) Maksimal egzersiz süresi (dakika) (teste başlanılmasından teste son verilmesine kadar geçen süre) (dakika),
- 10) Hastaların haftalık dil altı ISDN tüketimi (mg),

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'nda "paired" t testi yöntemi ile yapıldı.

BULGULAR

Hastaların kaptopril ve plasebo aldıkları dönemler sonundaki istirahat KH, SKB ve DP'lerinin İstatistiksel

karşılaştırılması Tablo 1'de, egzersiz testinde tolere edilebilen maksimal yük verilişi sırasındaki maksimal KH (mKH)' maksimal SKB (mSKB) ve maksimal DP (mDP)'ların istatistiksel karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre kaptopril hastaların istirahat sırasındaki SKB ve DP'da, plaseboya göre belirgin düşüşe neden olurken (sırası ile $p<0.001$, $p<0.01$), istirahat KH'da önemli değişikliği neden olmadı ($p>0.05$). Egzersiz testi sırasında mKH ve mDP'a etkileri yönünden plasebo ile kaptopril arasında önemli fark görülmedi ($p>0.05$). Buna karşılık, kaptopril SKB'de önemli düşüşe neden oldu ($p<0.001$).

Hastaların ISDN tüketimi, 1 mm ST segment çökmesi için geçen süre angina pectoris oluşması için geçen süre maksimal egzersiz süresi, maksimal ST

segment çökmesi ve tolere edilebilen maksimal yük'e etkileri yönünden plasebo ile kaptopril'in istatistiksel karşılaştırılması Tablo 3'de gösterilmiştir. Buna göre, plasebo ile karşılaştırıldığında kaptopril hastaların ISDN tüketimini belirgin şekilde düşürdü ($p<0.001$). Benzer şekilde, Kaptopril 1 mm ST segment çökmesi için geçen süreyi ve angina pectoris oluşması için geçen süreyi ve hastaların tolere edilebildikleri maksimal yükü önemli şekilde artırdı (sırası ile $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.01$). Ayrıca kaptopril kullanımı ile maksimal ST segment çökmesi belirgin şekilde azaldı ($p<0.01$).

TARTIŞMA

Miyokard iskemisi, miyokardın oksijen gereksinimi ile miyokarda gelen oksijen gereksinimi

Tablo 1. İstirahat Sırasındaki Kalp Hızı (İKH), Sistolik Kan Basıncı (İSKB) ve İstirahat "Double Product" (İDP)'a Etkileri Yönünden Kaptopril ile Plasebonun İstatistiksel Karşılaştırılması (Ortalama \pm Standart Sapma).

	Plasebo	Kaptopril	P Değeri
İKH (Vuru/Dakika)	80.5 \pm 11.2	80.2 \pm 10.6	>0.05
İSKB(mmHg)	127.3 \pm 17.1	112.3 \pm 7.5	< 0.001
İDP (Vuru/dak. x mm Hg)	10615 \pm 2672	8834 \pm 1770	<0.01

Tablo 2. Egzersiz Testinde Tolere Edilebilen Maksimal Yük Verilişi Sırasındaki Maksimal Kalp Hızı (mKH), Maksimal Sistolik Kan Basıncı (mSKB) ve Maksimal "Double Product" (mDP) Yönünden Kaptopril ve Plasebonun İstatistiksel Karşılaştırılması (Ortalama \pm Standart Sapma)

	Plasebo	Kaptopril	P Değeri
mKH	137 \pm 18	146 \pm 13	>0.05
mSKB	131 \pm 22	119 \pm 21	<0.05
mDP	18071 \pm 4276	17250 \pm 3214	>0.05

Tablo 3. Hastaların ISDN Tüketimi (ISDN t) 1 mmST Segment Çökmesi İçin Geçen Süre (İmmST OÇS), Angina Pectoris Oluşma Süresi (AP os), Maksimal Egzersiz Süresi (mEgs), Maksimal ST Segment Çökmesi (mST ç) ve Tolere Edilebilen Maksimal Yük (mTY) Yönünden Plasebo ve Kaptopril'in Karşılaştırılması (Ortalama \pm Standart Sapma)

	Plasebo	Kaptopril	P Değeri
ISDN (mg)	1504 \pm 36.2	623 \pm 35	< 0.001
1 mmST oçs (dakika)	3.1 \pm 1.3	4.7 \pm 1.2	< 0.001
AP os (dakika)	5.1 \pm 1.7	7.4 \pm 2.4	< 0.001
mEgs (dakika)	6.4 \pm 1.9	8.7 \pm 2.6	< 0.001
rnSTç (mm)	2.2 \pm 0.8	13 \pm 0.7	<0.01
mTY (watt)	107 \pm 23	115 \pm 26	<0.01

arasındaki dengenin belirli sınırlar dışında bozulması ile oluşur. Miyokarda gelen oksijen miktarı büyük oranda koroner kan akımına bağlıdır. Koroner kan akımı da koroner arterdeki darlığın derecesi, distal koroner vasküler yatağın direnci, koroner perfüzyon basıncı, diyastolik perfüzyon süresi ve kollateral dolaşım durumu tarafından belirlenir. Buna karşılık, miyokardın oksijen gereksinimi başlıca KH, miyokard kontraktilesi, ventrikül sistolik duvar gerilimi tarafından belirlenir. Ventrikül duvar gerilimi ise intraventriküler "peak" sistolik basınç ve ventrikül genişliği ile doğru orantılıdır (20).

Klasik kronik stabil angina pektoris'te angina genellikle egzersiz sırasında veya diğer stres durumlarında oluşur. Bu durumlarda koroner arter veya arterlerde önemli bir aterosklerotik darlık nedeni ile miyokarda gelen koroner kan akımının, miyokardın oksijen gereksinimini karşılayamaması esas nedendir. Bunun yanında istirahat anginasında olduğu gibi koroner arteriyel spazm veya trombosit agregatlarının olaya katılması da sorumlu olabilmektedir (20).

Son birkaç yıl içindeki yayınlarda, jukstaglomeruler aygıttan dolaşıma salınan klasik RAS'ne ek olarak kalb, beyin, adrenal korteks ve böbrek mesangium'unda da benzer şekilde lokal RAS'nin bulunduğu ve bu sistemin doku ve organlardaki kan akımının otoegülasyonuna önemli rol oynadığını bildirilmiştir (3-7). Bu durum konjestif kalp yetmezliği ve sistemik hipertansiyonun tedavisinde rutin klinik kullanıma girmiş olan ACEİ'lerinin önemini daha da artırmıştır.

ACEİ'leri kalb lokal doku RAS'ni inhibe etmek suretiyle lokal anjiyotensin H'nin direkt etkilerini önleyerek, prostoglandin ve kallikrein-kinin sistemi üzerindeki dolaylı etki ile prostaglandin 12 (=prostasiklin ve bradikinin gibi kuvvet endojen koroner dilatator maddelerin yıkımını önleyerek ve lokal sempatik aktiviteyi azaltarak miyokardiyal perfüzyonu artırabileceği düşüncesini ortaya çıkartmıştır (3,12,14-16). Ayrıca ACEİ'leri yaptıkları periferik vazodilatasyon ile "preload" ve "afterload" u düşürerek dolaylı yoldan miyokardın oksijen gereksinimini azaltabilmektedirler (2,10-12).

Bazı deneysel çalışmalarda, ACEİ'lerinin infarktüs alanının genişlemesini ve post-perfüzyon aritmi ve disfonksiyonunu önleyebilmesi, ACEİ'lerinin antianginal ve antiiskemik etkileri olabileceğini düşündürmektedir (3,8-11,21,22).

Çalışmamızda kaptopril kullanımı plaseboya göre hastaların ISDN tüketimini dolayısı ile angina pek-

toris sıklık ve şiddetini azalttı. Diğer yandan da kaptopril hastaların iskemik ve anginal eşiklerini, maksimal egzersiz süresini ve tolere edebildikleri maksimal yükü önemli oranda artırırken, maksimal ST segment çökmelerini azalttı. Çalışmamızın bu sonuçları kaptopril'in antianginal ve antiiskemik etkinliğinin bulunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, kaptopril hastaların istirahat sırasındaki KH, SKB ve miyokardın oksijen gereksiniminin dolaylı göstergesi olarak aldığımız DP₁ düşürmesine karşılık, egzersiz sırasındaki mSKBda hafif düşüşe ($p<0.05$) neden olurken mKH ve mDP₁ önemli şekilde etkilemediği görüldü ($p>0.05$). Bu sonuç kaptopril'in sağladığı antianginal, antiiskemik etkilerin miyokardın oksijen gereksinimi düşürmesi ile ilgili olmadığını, muhtemelen direkt olarak lokal anjiyotensin-H'nin yapımını önleyerek ve dolaylı olarak da, endojen vazodilatörlerin (bradikinin, prostasiklin) yıkımını önleyerek koroner arter ve arteriyollerde sağladığı vazodilatasyon ile koroner kan akımını artırmasıyla ilgili olduğunu ve SKBda dolayısı ile intraventriküler "peak" sistolik basıncı ve ventrikül duvar gerilimini düşürerek miyokard oksijen gereksiniminde sağladığı hafif düşüşün de buna katkısının olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bu durumun açıklığa kavuşturulabilmesi için ileri koroner hemodinamik çalışma yapılması gerektiği kanısındayız.

Lai (18) ve arkadaşları da uzun etkili bir ACEİ olan enalapril ile yaptıkları çalışmada, araştırmamızdakine benzer şekilde enalapril'in antianginal antiiskemik etkinliği bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu da araştırmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Diğer yandan çalışmamız, kaptopril'in vazodilatör etkilerine karşılık, refleks taşikardi oluşturmadığını da göstermiştir. Daha önce yapılmış araştırmalarda da ACEİ'lerin yüksek dozlarda bile refleks taşikardi oluşturmadığını ve bunun ACEİ'lerin baroreseptör refleksinde değişiklik oluşturmaları ile ilgili olduğu bildirilmiştir (1,23). Bu özellik, bilhassa, KAH bulunan hastaların tedavisinde ACEİ'lerine diğer vazodilatörlere göre üstünlük sağlamaktadır.

Bunun yanında, kimyasal yapısında sülhidril grubu içermesi nedeniyle kaptopril'in nitratların etkisini artırabileceği, hatta nitrat toleransını önleyebileceği ileri sürülmektedir (22, 24). Bu konuda yapmış olduğumuz henüz yazım aşamasında olan araştırmamızda da bu düşünceleri doğrulayan sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamıza aldığımız hastalar normotensif olmalarına karşılık, hiçbir hastada hipotansiyon ve

yan etki görülmedi. Bu sonuç kaptopril'in normo-tensif hastalarda güvenilir bir ilaç olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamız, kaptopril'in antianginal ve antiiskemik etkinliği bulunduğunu ve bu etkinliğin miyokardın oksijen gereksinimi azaltması ile ilgili olmadığını muhtemel koroner kan akımında sağladığı artışa bağlı olduğunu düşündürdü.

KAYNAKLAR

- Kaplan HM: Systemic hypertension therapy, in Heart Disease, ed. Braunwald E, 3rd, ed., 1988, Saunders Co., Philadelphia p: 877-878.
- Smith TW, Braunwald E, Kelly RA: The management of heart failure, in Heart Disease ed. Braunwald E, 3rd ed, 1988, Saunders Co., Philadelphia, p: 522-523.
- Dzau VJ: Tissue renin-angiotensin system: physiologic and pharmacologic implications. Circulation 77 (suppl. 1): 1-3, 1988.
- Dzau VJ, Re RN: Evidence for the existence of renin in the heart. Circulation. 75 (Suppl. 1): 134-136, 1987.
- Egon B, Fitzpatrick A, Julius S: The heart and the regulation of renin. Circulation 75 (Suppl. 1): 130-133, 1987.
- Dzau VJ: Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. Circulation 77 (Suppl. 1): 14-13, 1988.
- Lindpainter K, Jin M, Wilhelm MJ, Suzuki F, Linz W, Scoelkens BA, Ganten D: Intracardiac generation and its physiologic role. Circulation 77 (Suppl. 1): 18-23, 1988.
- Ertl G, Kloner RA, Alexander RW, Braunwald E: Limitation of experimental infarct size by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. Circulation 65:4044, 1982.
- Liang CS, Gavras H, Black J, Sherman LG, Hood WB: Renin-angiotensin system inhibition in acute myocardial infarction in dogs. Circulation 66:1249-1255, 1982.
- Hock CE, Ribeiro LGT, Lefer AM: Preservation of ischemic myocardium by a new converting enzyme inhibitor, enalaprilic acid, in acute myocardial infarction. Am Heart J 109:222-228, 1985.
- Pfeffer J, Pfeffer MA, Braunwald E: Hemodynamic benefits and prolonged survival with long-term captopril therapy in rats with myocardial infarction and heart failure. Circulation 75 (Suppl. 1), 49-53, 1987.
- Ertl G: Angiotensin converting enzyme inhibitors and ischaemic heart disease. Eur Heart J 9: 716-727, 1988.
- Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Pfeffer MA: Effects of left ventricular shape and captopril therapy on exercise capacity after anterior wall myocardial infarction. Am J Cardiol. 63: 1167-1173, 1989.
- Kimura E, Hashimoto K, Furukawa S, Hayakawa H: Changes in bradikinin level in coronary sinus blood after experimental occlusion of a coronary artery. Am Heart J 85: 635-647, 1973.
- Johnston CI, Clappison BH, Anderson WP, Jasujima M: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on circulating and local kinin levels. Am J Cardiol 49: 1401-1404, 1982.
- Swartz SL, Williams GH: Angiotensin-converting enzyme inhibition and prostaglandins. Am J Cardiol 49: 1405-1409, 1982.
- Clough D, Collis MG, Conway J, Hotton R; Keddie JR: Interaction of angiotensin-converting enzyme inhibitors with the function of the sympathetic nervous system. Am J Cardiol 49:1410-1414, 1982.
- Lai C, Onnis E, Oram' E, Pirisi R, Soro A, Cherchi A: Anti-ischaemic activity of ACE inhibitor enalaprilin normotensive patients with stable effort angina. J Am Coll Cardiol 9 (Abst.) 192 A, 1987.
- Chung EK: Electrocardiography, 3rd ed, 1985, Century-Crofts Co, Norwalk, Connecticut p: 429-482.
- Pepine CI, Felman RL: Dynamic coronary blood flow reduction: Supply side considerations (editorial review). Int J Cardiol 3: 3-13, 1983.
- Przyklenk K, Kloner R: Acute effects of hydralazine and enalapril on contractile function of post ischemic "stunned" myocardium. Am J Cardiol 60:934-936, 1987.
- Westlin W, Mullane K: Does captopril attenuate reperfusion-induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals? Circulation 77 (suppl. 1): 30-39, 1988.
- Maucio B, Parati G, Pamidossi G, Grassi G, Bertinieri G, Buccino N, Ferrari A, Gregarini L, Rupoli L, Zenchetti A: Modification of arterial baroreflexes by captopril in hypertension. Am J Cardiol 49:1415-1419, 1982.
- Van Gilst WH, Schottens E, DeGraeff PA, Delangen CDJ, Wesseling H: Differential influences of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the coronary circulation. Circulation 77 (suppl. 1): 24-29, 1988.