

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

PROF.DR. SEMA GÜNERİ

**ELEKTİF PERKÜTAN KORONER
REVASKÜLARİZASYON
YAPILAN HASTALARDA ANJİYOTENSİN - II
RESEPTÖR BLOKERLERİNİN
RESTENOZ ÜZERİNE ETKİLERİ**

108461

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**UZMANLIK TEZİ:
DR. ÜMİT İLKER TEKİN**

108461

**TEZ DANIŞMANI:
PROF.DR. SEMA GÜNERİ**

İZMİR – 2001

İÇİNDEKİLER

1.) GENEL BİLGİLER	1
1.1.) RENİN ANJİYOTENSİN SİSTEMİ	1
1.1.1.) Renin Anjiyotensin Sisteminin Parçaları	1
1.1.2.) Anjiyotensin II Reseptörleri	2
1.1.3.) Doku Renin Anjiyotensin Sistemi	3
1.1.4.) Anjiyotensin Reseptör Blokerleri	6
1.2.) PERKÜTAN KORONER REVASKÜLARİZASYON YÖNTEMLERİ	7
1.2.1.) Girişimsel Kardiyolojinin Gelişimi	7
1.2.2.) Koroner Revaskülarizasyon Yöntemleri ve Tıbbi Tedavinin Karşılaştırılması	8
1.2.3.) PTKA ve Stent Karşılaştırılması	9
1.3.) RESTENOZIS	9
1.3.1.) Tanım	9
1.3.2.) Restenozun Patofizyolojisi ve Mekanizmaları	11
1.3.3.) Restenozun Önlenmesi	13
1.3.4.) A II Blokajının Restenoz Üzerine Olası Etkileri	15
2.) AMAÇ	17
3.) GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
3.1.) Çalışmanın Dizaynı ve Hasta Popülasyonu	19
3.2.) Perkütan Koroner Girişimler	21
3.3.) Kantitatif Koroner Anjiyografi (QCA)	22
3.4.) Tanımlar	22
3.5.) İstatistiksel Analizler.....	23
4.) BULGULAR VE SONUÇLAR	24
4.1.) Hastaların Temel Klinik Özellikleri	24
4.2.) Hastaların Anjiyografik Özellikleri	27
4.3.) Hastaların İşlem Öncesi ve Sonrası Özellikleri ile İşlem Sonuçları	29
4.4.) Hastaların Kontrol Koroner Anjiyografi Sonuçları .	31
5.) TARTIŞMA	33
6.) SONUÇ – ÖNERİLER	38
7.) ÖZET	39
8.) SUMMARY	41
9.) KAYNAKLAR	43

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Üniversite eğitimi özellikle tıp eğitimi, oldukça yoğun, emek ve özveri gerektiren bir eğitim sürecidir. Tıp fakültesinin bitmesi demek aslında hayat boyu sürecek olan bu özveri ve eğitim sürecinin başlangıcı anlamına gelmektedir. Tıpta uzmanlık eğitimi ise bu sürecin en yoğun olduğu ve dinamizm kazandığı dönemdir.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında, her aşamada desteklerini gördüğüm tez danışmanım ve DEÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr. Sema Güneri başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım diğer hocalarım Prof.Dr. Özhan Göldeli'ye, Doç.Dr. Ömer Kozan'a, Doç.Dr. Bilal Yıldırım Seyithanoğlu'na, Doç.Dr. Önder Kırımlı'ya, Yrd.Doç.Dr. Özgür Aslan'a, Yrd.Doç.Dr. Özer Badak'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi süresi boyunca uyum içinde çalıştığım ve kendileri ile çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum başta şu an uzman olan Uzm.Dr. Vehip Keskin olmak üzere, tüm asistan arkadaşlarıma, anabilim dalı sekreterimiz sayın Nesrin Eren'e, koroner anjiyografi sorumlu hemşiresi sayın Özden Musal, kardiyoloji servisi sorumlu hemşiresi sayın Zuhâl Baturlar olmak üzere tüm kardiyoloji servis, koroner yoğun bakım, poliklinik ve anjiyografi çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamda payı büyük olan sevgili aileme, en zor anlarımda hep yanımda olan, desteğini esirgemeyen, üzüntü ve mutlulukları birlikte paylaştığımız sevgili nişanlım Dr. İlkey Çakır'a ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Ümit İlker Tekin
İzmir - 2001

1.) GENEL BİLGİLER

1.1.) RENİN ANJİYOTENSİN SİSTEMİ :

1.1.1.) Renin Anjiyotensin Sisteminin Parçaları :

•**Renin** : 38 KDA ağırlığında proteaz enzimdir. Böbrek glomerüllerinin afferent arteriyolleri çevresindeki jukstaglomerüler hücrelerden, 'tripsin benzeri aktive edici enzim' tarafından proreninden sentez edilir. Yarı ömrü 15 - 20 dakikadır (1, 2).

•**Anjiyotensinojen** : Molekül ağırlığı 60 KDA olan, tetradekapeptid yapıda alfa-2 globulindir. Ağırlıklı olarak karaciğerde yapılır. Anjiyotensin I' in inaktif şeklidir. Renin aracılığı ile anjiyotensin I'e dönüşür (1, 2, 3).

•**Anjiyotensin I (A I)** : Renin aracılığı ile anjiyotensinden meydana gelen bir dekapeptidtir. Molekül ağırlığı 61 - 65 KDA 'dır. Plazma yarılanma ömrü çok kısa olup 1 - 2 dakikadır.

•**Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) (Kininaz II)** : Dipeptidil karboksi peptidaz enzimidir. Molekül ağırlığı 150 - 180 KDA' dır. Genelde damar yatağında ve endotel hücrelerinde bulunur. Alkali ortam ve klor iyonları aktivasyonunu tetikler. Anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştürür. Diğer taraftan bradikinin siklusuna girerek bradikininin yıkımını sağlar. ACE geni 17. kromozomdadır. Üç genotipi mevcuttur (DD, DI, II). DD genotipinde, doku ve plazmada yüksek konsantrasyonlarda ACE enzimi bulunur. (1, 2, 3)

•**Anjiyotensin II (A II)**: Renin anjiyotensin sisteminin (RAS) nin en önemli maddesidir. Oktapeptidtir. Anjiyotensin I'den ACE ve diğer peptidazlar aracılığı ile oluşmaktadır. Yarı ömrü 15-20 saniye kadardır. Aminopeptidaz A, tripsin, pepsin, endopeptidaz, kimotripsin, lösin aminopeptidaz ve karboksipeptidaz gibi enzimlerle parçalanır. (1, 2, 3, 4). Güçlü vazokonstriksiyon dışında, aldosteron salınımını, su ve tuz tutulumunu, adrenal medulladan ve sempatik nöronlardan katekolamin salınımını, vasküler yatakta ve miyokard dokusunda patolojik hücre büyümesini kontrol etmektedir.

•**Anjiyotensin III (A III):** Anjiyotensin II'nin biyolojik olarak aktif yıkılım ürünüdür. Anjiyotensin II'nin N-terminalindeki Aspartik asidin aminopeptidaz A enzimi aracılığıyla ayrılması ile meydana gelir. ACE dışı diğer endopeptidazlar ve enzimler aracılığı ile de Anjiyotensinden I'den direkt olarak oluşabilmektedir.

1.1.2.) Anjiyotensin II Reseptörleri : Vasküler yatakta ve dokuda anjiyotensinin etkili olabilmesi için reseptörlere gereksinimi vardır. Bugün için dört adet reseptör tanımlanmıştır. Fakat AT1 reseptörleri dışındaki reseptörler henüz araştırma aşamasında olup, işlevleri tam olarak bilinmemektedir.

•**AT1 Reseptörleri :** Renin anjiyotensin sisteminin en önemli reseptörleridir. Anjiyotensin II' nin tüm patolojik etkilerinden sorumludur. Kardiyovasküler sistemde ağırlıklı olarak kalp ve sol ventrikülde, böbrekte özellikle glomerüllerde, afferent arteriyollerde ve tubuluslarda, sürrenal medullada, karaciğerde, beyinde ve hemen hemen her dokuda yaygın olarak bulunmaktadır.

G-protein ile ilişkilidir. Anjiyotensin II reseptöre bağlandığında G protein aktive olur. Fosfolipaz C üzerinden inozitol trifosfat, diaçilgliserol ve fosfotidil inozitol difosfat ile hücre içi kalsiyum artışı sağlayarak kontraktıl proteinler uyarılır. Tirozin fosforilasyonu ile hipertrofi / proliferasyon / anjiyogenezis / vazokonstriksiyon oluşur (5, 6). Ayrıca oksijen radikalleri, aldosteron, endotelin, katekolamin, adezyon molekülleri, büyüme faktörleri ve plaminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) artışı uyarır. Protoonkogenleri kontrol ederek, MAPK (Mitogen activated protein kinase), JAK (Janus kinase) sistemini tetikleyerek ve STAT-P (Signal transducer and transcription activator)' yi aktive ederek hücre büyümesini tetikler (7, 8).

•**AT2 Reseptörleri :** Etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte, AT1 reseptörlerinin etkilerini antagonize ettiği yönünde bulgular vardır. Fetal maternal dokuda, sürrenal, uterus, beyin, kalp, glomerüller, afferent arteriyoller ve endotel hücrelerinde bulunur. Sıklığı AT1 reseptörlerinin sıklığının % 20'si kadardır. Anjiyotensin II ve III'e duyarlılığı eşit ölçüdedir. G protein üzerinden etki gösterdiği şüphelidir. Uyarıldığında tirozin fosfataz enzimi ile tirozin defosforilasyonu olur. Sonuç olarak, antiproliferasyon, doku harabiyetinin iyileşmesi, apopitozis, vazodilatasyon, natriürezis ve nitrik oksit (NO) üretiminde artış meydana

gelir. Bu reseptörlerin T tipi kalsiyum kanallarını kontrol ettiğine dair bulgular vardır. Kardiyak miyositlerde hipertrofik etkisi olmayan AT2 reseptörleri arteriyoler media tabakasında hipertrofiyi tetikleyebilir (1, 2, 3, 4, 5, 6).

.AT3 Reseptörleri : Anjiyotensin II' ye affinitesi anjiyotensin III' den daha fazladır. Reseptör yapısı, işlevleri ve dağılımı henüz araştırma aşamasındadır (1, 5, 6)

.AT4 Reseptörleri : Farmakolojik yapısı AT1 ve AT2 reseptörlerinden farklıdır. Anjiyotensin IV (A IV)' e karşı affinitesi anjiyotensin II ve III' den daha fazladır. Ağırlıklı olarak merkezi sinir sisteminde yerleşmiştir. Kardiyak fibroblastlarda DNA ve RNA sentezini arttırdığı gösterilmiştir (1, 5, 6).

A II'nin AT1 reseptörleri üzerinden etkileri

- 1) Vazokonstriksiyon
- 2) Sodyum ve su tutulumu
- 3) Miyosit ve düz kas hipertrofisi
- 4) Miyokard ve vasküler duvar fibrozisi (kollajen sentezi ve depolanması)
- 5) Fibroblastlarda hiperplazi
- 6) Miyokardda sitotoksik etki
- 7) Endotelin sekresyonunun artması
- 8) Vazopressin (ADH) salınımının artması
- 9) Sempatik- adrenerjik aktivasyonun kolaylaştırılması
- 10) Süperoksit oluşumunun uyarılması
- 11) PAI-1 düzeyinin artması
- 12) Gen ekspresyonunun hızlanması

RAS dolaşan ve doku RAS olmak üzere iki gruba ayrılabilir. ACE dolaşımdaki RAS için daha önemli iken, diğer peptidazlar doku RAS' i için önemlidir. Dolaşan RAS' nin etkisi çok kısa süreli ve hemodinamiktir. Doku RAS' nin uzun süreli ve trofikdir.

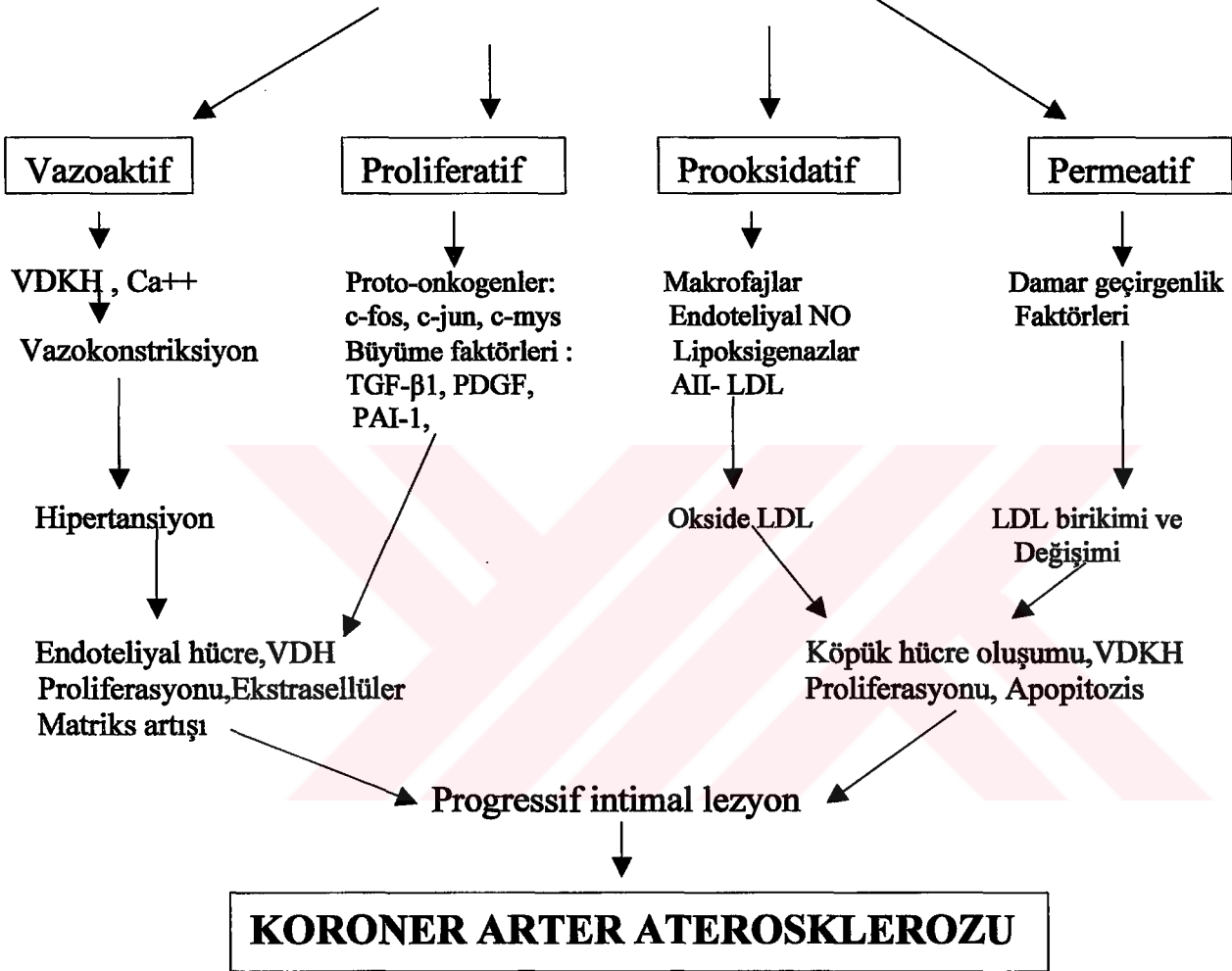
1.1.3.) Doku Renin anjiyotensin Sistemi : Son yıllardaki moleküler biyolojideki gelişmeler lokal RAS ve mikrodolaşım hakkındaki bilgileri arttırmıştır. Akciğerler dışında diğer dokularda da ACE haricinde diğer peptidazlar aracılığı ile AII meydana gelmektedir. Su ve tuz

tutulumu, vazokonstriksiyon, pozitif inotropi kısa süreli etkiler dolaşımdaki RAS ile olurken, hipertansiyonun yerleşmesi, vasküler ve kardiyak hipertrofi gibi uzun etkili olaylar lokal RAS ile oluşmaktadır. Doku düzeyinde RAS aktivasyonu, dolaşımdaki RAS ile etkileşim içinde olmakla beraber ACE dışında bağımsız alternatif yollar ile AII oluşumu ile daha yakın ilişkilidir. Kimaz, tonin ve 'chymostatin sensitive angiotensin II generating enzyme (CAGE)' kardiyovasküler sistemde, AI'den AII üretiminin en önemli katalizörleridir. Bundan başka elastaz, tPA (doku plazminojen aktivatörü) anjiyotensinojenden doğrudan AII oluşumunu katalize edebilmektedirler.

Yüksek AII düzeylerinde önce AT1 reseptörleri aktive olmakta, otokrin / parakrin olarak çevre dokular ve endokrin olarak hedef organlar uyarılmaktadır. Kininler ve NO gibi parakrin ve ANP (Atriyal natriüretik peptid) gibi endokrin faktörlerin baskılanması ile, endotelin gibi parakrin ve katekolaminler gibi endokrin faktörlerin uyarılması ile uzun süreli vazokonstriktör ve proliferatif yanıt oluşmaktadır. Bu olayları takiben, hedef organ hasarı ve kardiyovasküler klinik sendromlar ortaya çıkarmaktadır.

Sonuç olarak, AII nin reseptörleri aracılığı ile meydana getirdiği patofizyolojik değişiklikleri vazoaktif, proliferatif, prooksidatif ve permeatif olmak üzere 4 grupta toplamak mümkündür. Kardiyovasküler olayların gelişiminde büyük rol oynayan bu fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerin iyi bilinmesi tedavi ve izlemde büyük önem teşkil etmektedir.

ANJİYOTENSİN II



Şekil - 1: AII'nin Kardiyovasküler Olaylara Yol Açan Etki Mekanizmaları

VDKH : Vasküler Düz Kas Hücresi
TGF : Transforming Growth Factor
PDGF : Platelet Derived Growth Factor
AII : Anjiyotensin II
LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

1.1.4.) Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri (ARB, Sartanlar) :

ACE inhibitörleri günümüzde hipertansiyon, kalp yetmezliği, myokard infarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklarda yaygın kullanılmakta olan ilaçlardır. Ancak ACE inhibitörlerinin de birtakım dezavantajlarından dolayı, alternatif yeni arayışlar ortaya çıkmıştır.

RAS'nin spesifik olarak reseptör düzeyinde bloke edilmesi çabaları 1970' li yıllara kadar dayanmaktadır. İlk olarak peptid yapıda AII reseptör blokerleri geliştirilmiştir (saralazin, sermerin). Bu ilaçlar, peptid yapıda olup oral biyoyararlanımları yok denecek kadar az olduğundan, intrinsek aktiviteye sahip olduklarından ve nonselektif reseptör inhibisyonu oluşturduklarından kullanım alanı bulamamışlardır. 1980' li yıllarda, non-peptid imidazol-5-asetik asit türevleri geliştirilmiş ve günümüzde sartanlar olarak adlandırılan selektif AT1 reseptör blokerlerinin ortaya çıkışında temel rolü oynamışlardır.

ACE İnhibitörlerinin Potansiyel Dezavantajları :

- 1) Vakaların % 10-25'inde yoğun kuru öksürük gelişmesi.
- 2) ACE'den bağımsız işlev gören intrinsek (doku) RAS'nin etkilenmemesi
- 3) Hastaların % 38'inde Aldosteron baskılanmasında yetersizlik aldosteron 'escape'i (9) .
- 4) Hastaların % 15'inde AII'nin reaktivasyonu (9) .
- 5) ACE inhibitörleri ile tedavi sırasında, aşırı bradikinin salınımı B 2 (Bradikinin 2) reseptörleri aracılığı ile Protein kinaz C artışına neden olabilmektedir. Bu durum, β -adrenerjik stimülasyona neden olarak, noradrenalin salınımına ve sempatik 'escape'e neden olabilmektedir (10)

•AII reseptör blokerleri :

- Losartan
- Valsartan
- İrbesartan
- Telmisartan
- Tasosartan
- Candesartan sileksitil

- Forasartan
- Ripsisartan

Sartanlar ailesinin ilk üyesi olan losartan, bifenil grubu eklenmiş bir imidazol türevidir. AT1 reseptörünün kompetitif inhibitörüdür. Karaciğerde biyolojik aktif metabolitine dönüştürülür (EXP - 3174). Bu aktif metabolit losartandan daha güçlü AT1 antagonistidir ve non-kompetitif inhibisyon yapar. Losartanın etkilerinin büyük çoğunluğu aktif metaboliti ile olmaktadır. Farmakokinetiği böbrek hastalıklarından etkilenmez. Karaciğer hastalıklarında EXP - 3174 düzeyleri azalacağından doz arttırılmalıdır (11).

1.2.) PERKÜTAN KORONER REVASKÜLARİZASYON YÖNTEMLERİ :

1.2.1.) Girişimsel Kardiyolojinin Gelişimi :

Koroner arter hastalıkları (KAH), ölümlerin başta gelen nedenlerindedir. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)'nde her yıl koroner arter hastalıklarına bağlı olarak 500.000 ölüm olmakta ve 500.000 civarında morbidite ortaya çıkmaktadır (12).

Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTKA), ilk kez Dr. Andreas Gruentzig tarafından önce hayvanlar üzerinde, daha sonra da insanlar üzerinde 1970'li yılların ikinci yarısında gerçekleştirilmiştir (13, 14, 15, 17). İlk anjiyoplasti uygulaması, tek damarda basit, konsantrik lezyona yapılmıştır. PTKA ekipmanlarında yeni ilerlemeler (Stent, Direksiyonel ve Rotasyonel Aterektomi, TEC, Excimer Lazer Anjiyoplasti v.s.) ve operatör deneyimlerinde artışlar ile günümüzde daha kompleks lezyonlara ve çok damar hastalıklarına uygulamalar yapılabilmektedir (16, 18). Operatör deneyimlerinde, uygulama tekniklerinde ve ekipmanlardaki gelişmelere paralel olarak son 10 yılda dünyada oldukça sık kullanım alanı bulmuştur. 1994 yılında A.B.D.'de 425.000 civarında koroner anjiyoplasti yapılmıştır (19). PTKA her ne kadar yaygın kullanımı olan revaskülarizasyon yöntemi olsa da, restenoz gelişmesi işlemin en önemli dezavantajıdır ve oldukça büyük bir sorun oluşturmaktadır. Başarılı PTKA sonrası restenoz genellikle ilk 6 ayda gelişmektedir. Yeni randomize

çalışmalarda, PTKA sonrası restenoz oranı %32 ile %57 arasında bildirilmektedir (20).

1.2.2.) Revaskülarizasyon Yöntemleri ve Tıbbi Tedavinin Karşılaştırılması :

Koroner arter hastalığının tedavisinde, gerek koroner arter bypass greft cerrahisi (KABG) gerek PTKA yaygın olarak uygulanması ile, araştırmalar koroner revaskülarizasyon endikasyonlarına odaklanmıştır.

KABG ve medikal tedavinin karşılaştırıldığı yedi randomize çalışmanın meta-analizinde, cerrahi revaskülarizasyon yapılan hastalarda, revaskülarizasyon 5, 7 ve 10. yıllarda anlamlı yaşam yararı sağlamıştır. Fakat bu yarar zamanla giderek azalmaktadır. Subgrup analizlerinde de, cerrahi revaskülarizasyon ile mortalite yararı, üç damar hastaları ile ilişkili bulunurken, tek damar hastalığı ile ilişki bulunamamıştır. Yine tek damar proksimal LAD lezyonlarında ve proksimal LAD'yi içeren iki damar hastalarında, cerrahi revaskülarizasyon mortalite yararı sağlamıştır. KAH'nın yaygınlığı, şiddeti, sol ventrikül fonksiyonu gibi değişkenlere göre risk sınıflandırması yapıldığında, yüksek riskli hastalar cerrahiden en fazla yararı görmüşlerdir. Fakat düşük risk grubu hastalarda ise cerrahi revaskülarizasyonun ek yaşamsal yararı saptanmamıştır (21).

PTKA ve medikal tedavinin karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda, PTKA, semptomların rahatlatılmasında, egzersiz toleransının artmasında ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde medikal tedaviye üstün gibi görünmektedir. Fakat ölüm ve miyokard infarktüsü sıklığının azaltılmasında belirgin bir üstünlük sağlayamamıştır (22, 23, 24). PTKA'nın maaliyeti daha fazladır. İşleme bağlı komplikasyonları vardır. Ayrıca önemli derecede restenoz gelişme riski nedeniyle PTKA'nın uygulanabilirliği kısıtlanmaktadır. Fakat stent gibi yeni intrakoroner cihazların uygulanması ile, non-operatif revaskülarizasyon yöntemleri yaygın olarak kullanılagelmektedir.

1.2.3.) PTKA ve Stent Karşılaştırılması :

STRESS I ve II ile BENESTENT çalışmalarında, ≥ 3 mm çaplı damarlarda, PTKA'ya göre elektif stent uygulaması ile klinik başarı oranı daha yüksektir. Restenoz insidansı ve tekrar revaskülarizasyon gereksinimi daha düşük saptanmıştır (25, 26).

Yine bir çalışmada, stent implantasyonu izole LAD lezyonlarında anjiyografik ve klinik açıdan PTKA'ya üstün olarak bulunmuştur. Anjiyografik restenoz ve klinik olarak anjina rekürrensi stent grubunda daha iyi bulunmuştur (125).

TASC-1 Çalışmasında da stent restenozu % 29, PTKA restenozu ise % 49 olarak bildirilmiştir (27).

STRESS çalışmasının < 3 mm damar çapı olan alt grubunda, stent ile işlem başarısı PTKA'ya göre daha yüksek bulunmuştur. Anjiyografik restenoz, olaysız yaşam, hedef damar revaskülarizasyonu stent grubunda daha düşük saptanmıştır. Sonuç olarak, küçük damarlarda da stentin klinik ve anjiyografik sonuçları PTKA'dan anlamlı olarak daha iyidir (28).

1.3.) RESTENOZİS :

1.3.1.) Tanım : Anjiyoplasti ve bypass gibi revaskülarizasyon girişimlerinden sonra damar lümeninin tekrar kapanması ve ya daralması olarak tanımlanabilir. Skar dokusu ile damar lümen çapını azaltan yara iyileşmesidir.

Anjiyografik restenoz : Koroner artere girişim sonrası, damar lümeninde bitişik damar segmentindeki normal lümen çapına göre $> \%50$ tekrar daralmadır.

Klinik restenoz : Tekrar revaskülarizasyon ve ya medikal tedavi gerektiren semptomların rekürrensidir.

İlk PTKA'dan sonra geçen 20 yılı aşkın sürede restenoz halen çözümlenmemiş bir sorun olarak kalmaya devam etmektedir. Yeni işlem tekniklerine, cihazlara ve farmakolojik ilaçlara rağmen restenoz oranı % 25 - % 40 arasındadır (29, 30, 31, 32).

Restenoz oranı, damar tipi, lezyon lokalizasyonu, damar çapı, rezidüel darlık, lezyon uzunluğu v.b. morfolojik özelliklerden ve diyabetes,

hiperlipidemi, sigara ve bozulmuş renal fonksiyonlar gibi klinik özelliklerden etkilenmektedir (32, 33, 34, 35, 36).

1) Hasta ile ilişkili faktörler :

- YAŞ
- CİNSİYET
- DİYABET
- HİPERTANSİYON
- DİSLİPİDEMİ
- SİGARA İÇİMİ
- ÖNCESİNDE MİYOKARD İNFARKTÜSÜ
- ANJİNA ŞİDDETİ
- ANJİNANIN DAHA KISA SÜRMESİ
- ANSTABİL ANJİNA PEKTORİS
- ÇOK DAMAR HASTALIĞI

2) Lezyon ile ilişkili faktörler :

- BYPASS GREFT
- LAD LEZYONU
- İŞLEM ÖNCESİ % DARLIK
- İŞLEM ÖNCESİ MİNİMAL LÜMEN ÇAPI
- TOTAL OKLÜZYON
- REFERANS DAMAR ÇAPI
- LEZYON UZUNLUĞU
- KALSİFİKASYON
- EKZANTRİK LEZYON

3) İşlem ile ilişkili faktörler :

- İŞLEM SONRASI % REZİDÜ
- İŞLEM SONU MİNİMAL LÜMEN ÇAPI
- SON GRADİYENT > 15mm
- ARTMIŞ RÖLATİF KAZANÇ
- DİSEKSİYON
- DİLATE EDİLEN LEZYON SAYISI
- BALON ŞİŞİRME SÜRESİ
- INCREASED STRETCH
- BALON / ARTER ORANI > 1

TABLO-1 : Restenozu etkileyen faktörler

1.3.2.) Restenozun Patofizyolojisi ve Mekanizmaları :

Restenotik lezyon oluşumu, de novo lezyon gelişimine göre birçok açıdan farklılıklar göstermektedir. Primer aterosklerotik lezyonlar tipik olarak yıllar ve dekatlar içerisinde gelişirken, restenotik lezyonlar aylar hatta haftalar içinde oluşabilmektedir. Mekanik güç ile oluşturulan vasküler hasarlanma yoğun hücreyel sinyaller oluşturmaktadır (37).

Restenoz, oluşturulan vasküler hasara karşı meydana gelen kompleks ve primitif vasküler iyileşme yanıtı gibi görünmektedir (38).

Restenozun mekanizmaları temel olarak birbirleri ile ilişkili üç gruba ayrılabilir.

- 1) *Vasküler elastik ‘recoil’ ve ‘remodelling’*
- 2) *Hemostatik aktivasyon ve trombüs oluşumu*
- 3) *Neointimal formasyon (hücre proliferasyonu ve hiperplazisi)*

•Vasküler elastik ‘recoil’ ve ‘remodelling’ : İşlem uygulanan yerde, dilate edilen damarın akut olarak tekrar geri daralmasıdır. Akut evrede daralma nedenidir. Fakat kronik vasküler ‘remodelling’e neden olabilir. İntravasküler ultrasound çalışmalarından kaynaklanan yeni görüşler, geç dönem restenozun çoğunluğunun nedeni, adventisiyal fibrozise bağlı olarak gelişen damar ‘remodelling’i ve konstriksiyonu olduğu yönündedir.

•Hemostatik Aktivasyon ve Trombüs Oluşumu : Damar hasarı sonrasında ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın ve hemostatik aktivasyonun sonucu ile birçok sistem aktive olur. Trombosit adhezyonu, agregasyonunun, trombin oluşumunun ve fibrin aracılı olayların erken ve geç dönem etkileri vardır. Trombositlerden salgılanan büyüme faktörleri (TGF- β , VEGF, PDGF) gibi sitokinler miyofibroblastların proliferatif sürecine ve matriks oluşumuna katkıda bulunurlar.

Yine oluşan trombüsün sindiriminin ve absorpsiyonunun bir parçası olarak makrofajlar ve düz kas hücreleri trombüse doğru hareket ederler. Bu doku iyileşmesi tamamlanıncaya kadar süren neointimal şekillenmedir (37, 38, 39, 40).

•Neointimal şekillenme (= formasyon) : Miyofibroblast migrasyonu ve proliferasyonu ile matriks oluşumu ile neointimal hiperplazi meydana gelir. 3-6 ayda tamamlanır.

- PDGF (Platelet Derivated Growth Factor A and B)
- TGF (Transforming Growth Factor)
- FGF (Fibroblast Growth Factor)
- AII (Angiotensin II) *
- HB-EGF (Heparin-binding EGF-like Molecule)
- IL-1 α ve β (Interleukin-1 α ve β)
- IL-6 (Interleukin-6)
- MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein)
- VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)
- IGF (Insulin-like Growth Factor)
- Endotelinler
- M-CSF gibi koloni stimüle edici faktörler

TABLO-2 : Restenozda Potansiyel Önemi Olan Sitokinler ve Büyüme Faktörleri



Şekil – 2 : Restenozun Mekanizmaları

1.3.3.) Restenozun Önlenmesi :

A) Farmakolojik yaklaşımlar

B) Girişimsel yaklaşımlar (Stent, Aterektomi, Eximer Lazer Anjiyoplasti, Lazer veya Termal anjiyoplasti, Vasküler Brakiterapi, Gen tedavisi). Restenoz oranının azaltılmasında sadece stentler FDA (Amerikan İlaç Dairesi) onayı almışlardır. Direksiyonel aterektomi ile de ılımlı restenoz azalması rapor edilmiştir (127).

A) Restenozun Önlenmesinde Farmakolojik Yaklaşımlar :

Yaklaşık 40 civarında farmakolojik ajan 50 den fazla klinik çalışmada incelenmiştir. Fakat restenozun önlenmesinde birkaçı dışında olumlu sonuçlar alınamamıştır.

•**Antitrombosit ajanlar** : Trombosit aktivasyonu, adhezyonu ve agregasyonu vasküler iyileşme ve trombüs oluşumunda temel basamaklardır. Ek olarak, düz kas hücre proliferasyonunu indükleyen, vazoaaktif, kemoaktif ve mitojenik faktörleri de salgırlar. Günümüzde, akut oklüzyonu önlemek için perkütan revaskularizasyon işlemlerinden sonra antitrombosit ajanlar rutin olarak kullanılmaktadır (41, 42, 43).

Trombositler restenoz mekanizmalarında merkezi rol oynamalarına karşın, antitrombosit ilaçların restenoz üzerine etkileri net değildir.

Aspirin (44, 45, 48), *tiklopidin*, *dipiridamol* (44), *prostasiklin analogları* (50, 51) ve *tromboksan A2 inhibitörleri* (41, 46, 49) v.b. antitrombosit ajanlar ile ilgili çok sayıda araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların meta-analizinde sadece daha yüksek doz aspirin ile daha düşük restenoz olduğuna dair bir eğilim gözlenmiştir (47).

Glikoprotein IIb / IIIa (GPIIb / IIIa) inhibitörleri ; EPIC, EPILOG, IMPACT-II, CAPTURE VE RESTORE (52, 53, 54, 55, 56) çalışmalarının meta-analizinde, GP IIb / IIIa inhibitörleri, klinik restenozu (6. ayda ölüm, MI ve revaskularizasyon) olumlu yönde etkiliyor gibi görünse de, bu bulguların çoğu ölüm ve MI'da azalmalara bağlıdır. Bu bulgular da GPIIb / IIIa reseptör blokerlerinin anjiyografik restenoz üzerine etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Bu ajanlarla yapılan çalışmalardan sadece ikisinde anjiyografik izlem yapılmıştır (IMPACT-II'nin anjiyografik alt çalışma grubu ve ERASER çalışması) (54, 57). Her iki çalışmada da, gruplar arasında anjiyografik restenoz oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır.

EPISTENT çalışmasında, abciximab + stent optimal tedavi gibi görünmektedir. Abciximab + stent grubunda, plaseboya (stent var ,

abciximab yok) göre 30 günlük ölüm, MI, acil revaskülarizasyon % 5,8 ve % 10,8 dir. ($p < 0.0001$) (58).

GPIIb / IIIa reseptör inhibitörlerinin kısa süreli verilip sonrasında uzun dönem yararları henüz belli değildir. Sadece bir çalışmada, uzun dönem izlemde GPIIb / IIIa reseptör inhibitörlerinin yararlı etkisi artarak devam etmiştir (59).

•**Antikoagülanlar** : *Heparin*, Antitrombin III üzerinden indirekt olarak antikoagülan etki yanında, ek olarak direkt olarak düz kas hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir (60). Mevcut az vaka sayılı klinik çalışmalarda her ne kadar örneklem aralıkları tedavi etkinliğini dışlamada yetersiz olsa da, işlem sonrası uygulanan kısa süreli heparinin restenoz üzerine net bir etkisi saptanmamıştır (61, 62).

Aynı şekilde uzun süreli heparin kullanımı da anjiyografik restenoz oranını olumlu yönde etkilememiştir (63, 64, 65).

Direkt trombin inhibitörleri (hirudin) kullanımının da restenoz üzerine olumlu etkileri görülmemiştir (66).

•**Antiinflamatuvar ve Antiproliferatif Ajanlar** :

Erken dönem prelinik ve klinik çalışmalar, *kortikosteroidlerin* restenozu azaltabileceği düşüncesini desteklemektedir. Fakat en geniş vaka sayılı kortikosteroid anjiyoplasti çalışmasında, steroid ve plasebo grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (67).

Monositleri ve fibroblastları baskılayarak antiinflamatuvar etki gösteren *Tranilast* küçük bir randomize çalışmada değerlendirilmiştir. 3. Ayda restenozda anlamlı azalma gözlenmiştir (*Tranilast* grubunda % 15 ve plaseboda % 46, $p < 0.001$). (68).

Hayvan çalışmalarında, *kolşisin* ile doza bağımlı olarak neointimal hiperplazide azalma görülse de, bu dozlar insanlarda tolere edilememektedir. Tolere edilebilen dozlarda yapılan araştırmalarda kolşisinin restenozu azaltmada etkili olmadığı ortaya konmuştur (69, 70).

Trapidil (Triazoloprimidin) PDGF inhibitörü olup, küçük ve orta çaplı çalışmalarda klinik ve anjiyografik restenozu azalttığı saptanmıştır (71, 72, 73).

•**Vazodilatatör Ajanlar** :

Serotonin, vazokonstriksiyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu, ekstrasellüler matriks sentezini indükler. Serotoninin bu işlevleri göz önünde bulundurulduğunda, serotonin antagonistleri ile restenozun azaltılabileceği düşüncesi mantıklı olabilir. Fakat *Ketanserin* ile

yapılan bir çalışmada, anjiyografik ve klinik sonuçlarda iyileşme saptanamamıştır (74).

Kalsiyum antagonistlerinin de restenoz profilaksisinde, elastik 'recoil 'i ve vazokonstriksiyonu azaltarak yararları olabileceği öngörülmüştür. Restenozun önlenmesine yönelik olarak kalsiyum antagonistleri ile yapılan çalışmaların çoğunda, anjiyografik restenozda azalma yönünde bir eğilim ortaya konmuştur. Ancak kalsiyum antagonistlerinin bu amaçla kullanımı evrensel olarak kabul görmemiştir (86, 87).

ACE inhibitörleri, anjiyotensin II yapımının blokajı aracılığı ile, vazokonstriksiyonu, düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu önleyebilmektedir. *Silazapril* ile yapılan iki randomize klinik çalışmada, restenoz insidansında bir azalma görülmemiştir (75, 76). Benzer olarak, *fosinopril* kullanımı ile de restenozda anlamlı azalma gözlenmemiştir (77). Yine, son yıllarda yayınlanan bir çalışmada da, quinaprilin restenozu azaltmadığı hatta restenotik sürecin alevlenmesi ile ilişkili bulgular saptanmıştır (126).

•Lipid Düşürücü İlaçlar :

Hidroksi Metil Glutaril Koenzim A (HMG Co A) enzim inhibitörleri ile yapılan küçük çaplı çalışmalarda, *Lovastatinin* restenoz üzerine potansiyel etkileri olabileceği öne sürülse de (78), daha kapsamlı çalışmalarda ise *Lovastatin* ve *Pravastatin* ile tedavinin restenoz üzerine yararı gözlenmemiştir (79, 80).

Birkaç küçük çalışmada, *Probukol* tedavisi ile restenozun %30 - 59 oranında azaltılabileceği saptanmıştır (81, 82, 83). Fakat lovastatin ve probukol kombinasyonu ile restenozda anlamlı iyileşme sağlanamamıştır (84). Ancak bu ilaç kullanımdan kalktığı için, restenoz üzerine olan rolü net bir şekilde incelenememiştir.

Omega - 3 yağ asitleri ile yapılan araştırmalarda, restenoz üzerine olumlu etkileri görülmemiştir (85).

1.3.4.) A II Blokajının Restenoz Üzerine Olası Etkileri :

İntimal hiperplazi aterosklerotik süreçte önemli rol oynarken, neointimal hiperplazi ise restenozun patofizyolojisinde başlıca önemli mekanizmalardan biri olarak düşünülmektedir. Mekanik revaskülarizasyon sonrasında, hasara yanıt olarak damar duvarında birçok yönde olaylar gelişir. Bu mekanizmaların farklı aşamalarda bloke edilmesi, bu süreci yavaşlatabilir hatta durdurabilir. RAS'de hasarlanmaya karşı doku yanıtında etkin olarak rol oynayan sistemlerden birisidir. A II endotel

fonksiyonu ve intimal proliferasyon üzerine etkili önemli faktörlerden birisidir. Dolaşımdaki AII'nin etkileri daha çok hemodinamiktir ve kısa sürelidir. Doku AII'sinin etkileri ise trofik olup daha uzun sürelidir. AII'nin bu etkilerinin çoğu AT1 reseptörleri aracılığı ile gerçekleşmektedir. AII'nin reseptör düzeyinde direkt olarak bloke edilmesi, endotel fonksiyonu, intimal proliferasyon ve dolayısı ile vasküler hasar üzerine olan olumsuz etkilerini azaltabilir veya durdurabilir. İn vitro olarak, A II reseptör antagonistleri anjiyoplasti sonrası restenozu ve intimal hücre proliferasyonunu inhibe edebilirler. İntimal düz kas hücre proliferasyonu vasküler oklüzif hastalıklarda anahtar rolü oynamaktadır (91, 92, 95).

Hayvan araştırmalarında hipertansiyon, hiperlipidemi ve anjiyoplasti modellerinde, otokrin anjiyotensin sisteminin kontrolü ile damar açıklığında olumlu sonuçlar görülmüştür (88).

A II, aktive olmuş hücrelerde hücre proliferasyonunu indükler ve bu etki AT1 reseptör blokeri olan losartan ile bloke edilirken, AT2 reseptör blokeri olan PD 123177 ile bloke edilememiştir (89).

Hayvan deneylerinde, balon hasarlanması sonrası RAS'nin ACE inhibitörü ve losartan ile bloke edilmesi, intimal lezyon oluşumunda anlamlı azalma sağlamıştır. Düz kas hücre migrasyonu benazaprilat ve losartan ile azalma gösterirken, düz kas hücre proliferasyonu sadece losartan ile azalma göstermiştir. Bu durumda restenoz üzerine, losartan ile olan düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonunun inhibisyonu, ACE inhibitörü ile olan düz kas hücre migrasyonunun inhibisyonundan daha etkili olabilir (90).

Ayrıca A II, LDL peroksidasyonu ile aterojenik etki göstermektedir. A II reseptör antagonistleri ile aterosklerotik sürecin progresyonu yavaşlatılabilir ve ya durdurulabilir (93).

Temelde, nonpeptid A II reseptör antagonistlerinden ilk üyesi olan losartan ile ACE inhibitörlerinin klinik profili benzerdir. Post-anjiyoplasti hayvan modellerinde, bu iki bileşiğin neointimal proliferasyon üzerine etkileri benzerdir. Ancak A II reseptör antagonistlerinin ek olarak zıt agonistik aktiviteye sahip olması ve reseptör düzeyinde A II blokajı ile ACE inhibitörlerinden daha etkin olabilirler (94).

2.) AMAÇ :

A II reseptör blokerleri (ARB) yeni bir kardiyovasküler ilaç grubu olup, hipertansiyon tedavisinde etkinliği kabul görmüş ilaçlardır (96, 97, 98, 99, 100, 101, 102). Yine kalp yetmezliğinin tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan ACE inhibitörleri ile karşılaştırılmalı çalışmalarda bulgular, ARB'lerinin kalp yetmezliği tedavisinde de etkin olabileceği yönündedir (103, 104, 105, 147). Bu grup ilaçlar, diğer kardiyovasküler hastalıkların (miyokard infarktüsü sonrası ve diğer iskemik kalp hastalıklar ve sol ventrikül hipertrofinin geriletilmesi vs.) tedavisinde potansiyel etkilere sahip olabilirler (106, 107, 108, 109, 110, 111).

Koroner arter hastalıklarında, major epikardiyal koroner arterlerdeki ciddi darlık yaratan lezyonların ve bu daralmaların oluşturduğu klinik sendromların tedavisinde, perkütan koroner revaskülarizasyon yöntemleri yaygın olarak kullanılan kabul görmüş tedavi seçeneklerindedir. Seçilmiş semptomatik hastalarda perkütan revaskülarizasyon yöntemleri, medikal tedaviye üstün görünmektedir (22, 23, 24, 112). Mortalitesi ve morbiditesi oldukça düşüktür (perioperatif MI riski % 3 - 5, mortalite % 1 civarındadır.) (113, 114). Ancak ani damar kapanması (akut oklüzyon) ve restenoz bu tedavi yöntemlerinin en büyük dezavantajlarıdır.

Anjiyoplasti sonrası akut oklüzyon insidansı stent uygulamaları ile önemli oranda azalma göstermiştir (115, 116). Tam olmayan stent açılmalarının subakut stent trombozunda önemli rolü olduğu saptanıp yüksek basınçlı balon dilatasyonu ile subakut stent trombozu oranı \leq % 2 altına düşürülmüştür (117, 118, 119). Yine güçlendirilmiş antiagregan tedavi protokollerinin rutin kullanıma girmesi ile akut anjiyoplasti ve özellikle akut stent komplikasyonlarında önemli derecede azalma sağlanmıştır (120, 121, 122, 123, 124).

Revaskülarizasyon teknikleri ve yöntemleri ile tıbbi tedavideki bu olumlu yöndeki gelişmelere rağmen, restenoz gelişimi perkütan koroner revaskülarizasyon yöntemlerinin en önemli sorunu olarak kalmaya devam etmektedir. Restenozun patofizyolojisine yönelik araştırmalar, neointimal hücre proliferasyonunun restenoz gelişiminde önemli bir rolünün olduğunu ortaya koymuştur (32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40). Hayvan modellerinde ve hücre kültürlerinde yapılan deneysel çalışmalarda, A II reseptör blokajının neointimal hücre proliferasyonunu inhibe ettiğine dair bulgular saptanmıştır (89, 90, 91, 92). Ancak bu bulgular deneysel aşamada olup, insanlarda ARB'lerinin bu tür etkilerinin olup olmadığı klinik ve anjiyografik olarak yeterli ölçüde değerlendirilmemiştir.

Bu randomize araştırmada ilk kez olarak ARB'lerinden losartanın, restenoz üzerine olası olumlu etkilerinin, anjiyografik olarak ispatlanmış koroner arter hastalığı (KAH) olan ve başarılı perkütan revaskülarizasyon yapılan hastalarda klinik ve anjiyografik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

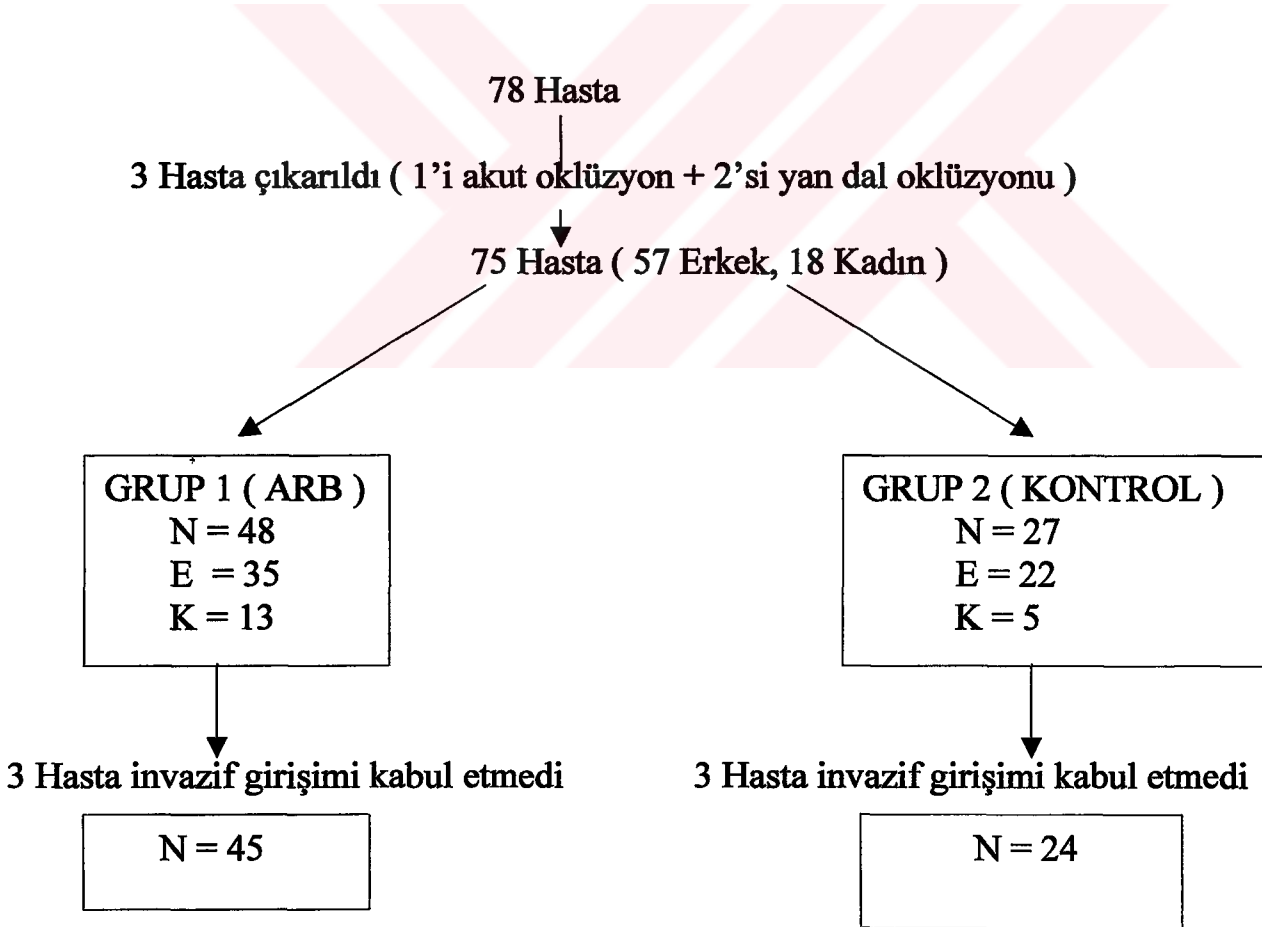


3.) GEREÇ VE YÖNTEMLER :

3.1.) Çalışmanın Dizaynı ve Hasta Popülasyonu :

Merkezimizde, Eylül - Aralık 2000 tarihleri arasında anjiyografik olarak koroner arter hastalığı ispatlanmış, en az bir major epikardiyal koroner arterinde kritik darlığı olan ve perkütan koroner revaskülarizasyon planlanan, dahil edilme kriterlerini karşılayan, başarılı revaskülarizasyon yapılan, işlem sonrasında advers olay gelişmeyen (ölüm, akut oklüzyon ve MI, inme) 57'si erkek, 18'i kadın olmak üzere toplam 75 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar, temel klinik, anjiyografik ve işlem özelliklerine göre, 48 hasta (35 erkek, 13 kadın) anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) grubu (Grup 1), 27 hasta (22 erkek, 5 kadın) kontrol grubu (Grup 2) olarak randomize edildi (Şekil 3).



ŞEKİL - 3 : Hastaların Randomizasyon Şeması

_ Dahil Edilme Kriterleri :

- 1) Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı ispatlanmış ve perkütan koroner revaskülarizasyon girişimleri planlanan hastalar;
- 2) Hospitalizasyondan 48 - 72 saat sonra medikal tedavi ile kontrol altına alınan ve hemodinamik durumu stabil olan akut koroner sendrom hastaları;
- 3) > % 50' nin üzerinde darlık yaratan, anjinası ve / veya ortaya konmuş miyokard iskemisi olan hastalar;
- 4) Restenotik olmayan lezyonlar;

_ Dışlama Kriterleri :

- 1) Perkütan koroner girişimler için uygun olmayan lezyonlar;
- 2) Akut koroner sendrom kliniği olan ve acil revaskülarizasyon yapılan durumlar;
- 3) \leq % 50 altında darlık oluşturan non-kritik lezyonlar;
- 4) Restenotik lezyonlar
- 5) By-pass greftlerindeki kritik darlık oluşturan lezyonlar;
- 6) Kritik darlık oluşturan ana koroner lezyonları;
- 7) Önemli derecede böbrek ve karaciğer işlev bozukluğu olan hastalar;
- 8) Çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar
- 9) İşlemden sonra 30 gün içinde advers olaylar (akut oklüzyon ve MI, ölüm, inme) yaşayan hastalar;
- 10) Sistolik kan basıncı (SKB) < 110 mmHg olan hastalar

Grup 1'e randomize edilen hastalara, işlem öncesinde aynı gün içinde veya işlemden hemen sonra losartan 50 mg / gün başlanıp 6 ay süreyle devam edildi. Ek olarak Grup 1 ve 2 hastalarına kliniğe ve koroner arter hastalığı risk faktörlerine uygun olarak diğer ilaç tedavilerine de devam edildi. Tüm hastalara 100 - 300 mg / gün arasında aspirin P.O. verildi. Myokard infarktüsü geçiren hastalara beta-bloker ve Grup 2 hastalarına ACE inhibitörü, hiperlipidemik hastalara statin, hipertansif hastalara tansiyon arteriyal < 140 / 90 mmHg olacak şekilde ek antihipertansif tedavi verildi. Stent uygulanan hastalara, işlemden hemen önce ve ya hemen sonrasında 300 mg klopidogrel yükleme dozu ve daha sonrasında 75 mg / gün 28 gün süreyle devam edildi. Grup 2 hastaları kontrol grubu olup, losartan almadılar. Diğer gerekli olan ilaç tedavilerini aldılar.

Hastalar taburcu edildikten sonra 1., 3. ve 6. aylarda periyodik olarak ayaktan kontrol edildiler. 1. ay kontrollerde, hastalar fizik muayene, EKG , kan sayımı ve kan biyokimyası (açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon

testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid profili) sonuçları ile değerlendirildiler. Yine 3. ay kontrollerde de hastalar fizik muayene, EKG, kan sayımı ve kan biyokimyası sonuçları ile hastalar değerlendirildiler. Asemptomatik hastalara non-invazif testler (egzersiz testi ve / veya miyokard perfüzyon sintigrafisi) yapılmadı. Semptomatik hastalar öncelikle non-invazif testlere tabii tutuldular. Bu testlerde restenoz geliştiğine dair pozitif bulgular saptandığı takdirde, invazif değerlendirme (koroner anjiyografi) 6. ay beklenilmeden tekrarlandı. 6. ayda, 1.ve 3. ay değerlendirmelerde yapılanlara ek olarak, hastalar semptomatik olsun veya olmasın, non-invazif testlerde iskemi lehine bulgular olsun veya olmasın rutin koroner anjiyografi planlandı. Randomize edilen 75 hastanın 69'una (% 92) koroner anjiyografi tekrarı yapıldı. Grup1'deki 48 hastanın 45'ine (% 94) (ortalama 4,8. ayda), Grup 2'deki 27 hastanın 24'üne (% 89) (ortalama 4,9. ayda) kontrol koroner anjiyografisi yapıldı. 2 hasta kontrollere gelmedi ve bu hastalara ulaşamadı. 4 hasta asemptomatik olup, non-invazif testler ile iskemi saptanmadı. Ancak bu hastalar invazif değerlendirmeyi kabul etmediler.

İki grup arasında temel klinik özellikleri (Tablo-3), işlem öncesi anjiyografik özellikleri (Tablo-4), işlem özellikleri ve sonuçları (Talo-5) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayıp benzerdi.

3.2.) Perkütan Koroner Girişimler : Koroner anjiyoplasti ve stent implantasyonu, daha öncesinde kateter laboratuvarımızda uygulanan teknikler ile yapıldı. Tüm hastalarda, girişim için femoral arter yaklaşımı kullanıldı. Koroner anjiyografi ve koroner revaskülarizasyon işlemleri Philips Integris H 5000 C markalı cihaz ile yapıldı. İşlem öncesinde, 70 Ü / kg IV heparin bolus yapıldıktan sonra, işlem esnasında ACT (Activated Coagulation Time) 250 - 350 olacak şekilde gereğinde ek doz yapıldı. Lezyon kılavuz tel ile geçildikten sonra, anjiyoplasti işlemi "monorail" balon kateter sistemi ile yapıldı. Anjiyoplasti sonrası suboptimal sonuç (rezidüel stenoz > % 20) ve 'bailout' durumlar nedeniyle ve uygun lezyonlara direkt stent implante edildi. İşlem bitiminden sonra heparin infüzyonu yapılmadı. Stent uygulanan her hastaya aspirin + klopidogrel ile yoğun antiagregan tedavi verildi. Grup 1 hastaları ek olarak çalışma ilacını kullanmaya devam ettiler.

3.3.) QCA (Kantitatif Koroner Anjiyografi) : Kantitatif koroner anjiyografi, Hastaların randomizasyonu hakkında bilgisi olmayan bir invazif kardiyolog hekim tarafından yapılmıştır. Lezyon uzunluğu, Minimal lümen çapı (MLÇ), Referans damar çapı (RDÇ) bilgisayar yardımcılı digital anjiyografik ölçümler ile yapılmıştır. Akut kazanç, Rölatif kazanç, Geç lümen kaybı ve kayıp indeksi hesaplanmıştır.

Kantitatif koroner anjiyografi (QCA) Philips Inturis CIVP programı ile yapıldı.

3.4.) Tanımlar :

Anjiyografik restenoz : Kontrol koroner anjiyografide, işlem uygulanan damar segmentinde > % 50 darlık yaratan lezyon oluşması olarak tanımlandı.

Tekrar Girişim : Anjiyografik restenoz olanlarda, tipik anjinal yakınması olan ve / veya egzersiz testi ve / veya miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanan hastalara tekrar revaskülarizasyon (PTKA, By-pass) yapılması olarak tanımlandı.

Minimal Lümen Çapı (MLÇ) : Stenoz içinde lümenin en dar olduğu yer,

Referans Damar Çapı (RDÇ) : Stenotik lezyonun proksimal ve distalindeki normal lümen çapı olarak tanımlandı.

Akut Kazanç : İşlem sonu MLÇ ile işlem öncesi MLÇ arasındaki fark olarak tanımlandı.

Rölatif Kazanç : Akut kazancın RDÇ'a oranı olarak tanımlandı.

Geç Lümen Kaybı : İşlem sonu MLÇ ile kontrol koroner anjiyografideki MLÇ arasındaki fark olarak tanımlandı. Neointimal proliferasyonu tayin etmek için hesaplandı.

Kayıp İndeksi : Geç lümen kaybının akut kazanca oranı olarak tanımlandı.

Klinik Restenoz : Perkütan koroner girişim sonrasında, tekrar koroner revaskülarizasyon ve / veya medikal tedavi gerektiren semptomların nüksetmesidir.

3.5.) İstatistiksel Analizler :

İstatistiksel değerlendirmeler için, SPSS 8.0 Version yazılım programı kullanıldı.

Niteliksel değişkenler (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara, ailede erken koroner arter hastalığı varlığı, koroner arter hastalığı kliniği (MI, SAP, AAP), lezyon tipi (A, B1, B2, C), uygulanan işlem biçimi (direkt stent, PTKA, PTKA + stent), tekrar girişim ve anjiyografik restenoz, stent restenozu, klinik restenoz oranı) arasındaki karşılaştırmalar ' χ^2 ' ve 'Fisher Exact Test' ile yapıldı.

Niceliksel Değişkenler (yaş, işlem öncesi darlık, lezyon uzunluğu, RDC, işlem öncesi ve sonrası MLÇ, kontrol MLÇ, işlem sonu darlık, ortalama balon şişirme süresi, ortalama stent boyu, akut kazanç , rölatif kazanç, geç lümen kaybı, kayıp indeksi) arasındaki karşılaştırmalar 'tek yönlü ANOVA' (varyans analizi) ile yapılmıştır.

P değeri $< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Niceliksel bilgiler ortalama \pm SD (standart sapma) olarak, niteliksel bilgiler sayı (%) olarak ortaya kondu.

4.) BULGULAR VE SONUÇLAR :

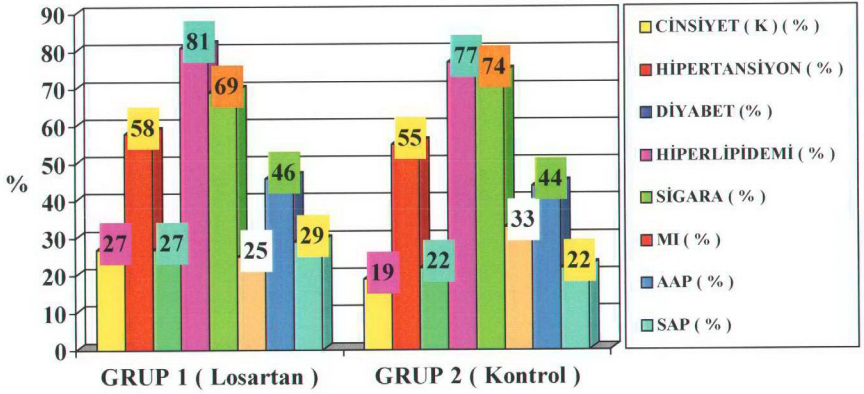
4.1.) Hastaların Temel Klinik Özellikleri :

Grup 1'e 13'ü kadın 35'i erkek olmak üzere toplam 48 hasta alındı. Grup 2'ye 5'i kadın 22'si erkek olmak üzere toplam 27 hasta dahil edildi. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,402$). Grup 1'de ortalama hasta yaşı $60,2 \pm 10,6$ yıl, Grup 2'de ortalama yaş $59,5 \pm 9,9$ yıl idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($0,089$). Grup 1'de hipertansiyon 28 hastada (% 58), diyabet 13 hastada (% 27), hiperlipidemi 39 hastada (% 81), sigara içimi 33 hastada (% 69), ailede erken koroner arter hastalığının varlığı 13 hastada (% 27) mevcuttu. Grup 2'de hipertansiyon 15 hastada (% 55), diyabet 6 hastada (% 22), hiperlipidemi 21 hastada (% 77), sigara içimi 20 hastada (% 74), ailede erken koroner arter hastalığının varlığı 8 hastada (% 29) mevcuttu (p değerleri ayrı ayrı olarak sırası ile $0,81- 0,64 - 0,718 - 0,621 - 0,814$). Koroner arter hastalığı major risk faktörleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Miyokard infarktüsü (MI) Grup 1'de 12 hastada (% 25), Grup 2'de 9 hastada (% 33), anstabil anjina pektoris (AAP) Grup1'de 22 hastada (% 46), grup 2'de 12 hastada (% 44), stabil anjina pektoris (SAP) ise Grup 1'de 14 hastada (% 29), Grup 2'de 6 hastada (% 22) mevcuttu. Koroner arter hastalığının klinik olarak ortaya çıkış biçimi açısından karşılaştırma yapıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0,668$) (Tablo -3, Grafik -1).

	GRUP 1 (Losartan)	GRUP 2 (Kontrol)	P Değeri
Hasta Sayısı (n)	48	27	-
Cinsiyet (K)	13 (% 27)	5 (% 19)	0,402
(E)	35 (% 73)	22 (% 81)	
Yaş (yıl)	60,2 ± 10,6	59,5 ± 9,9	0,089
Hipertansiyon (%)	28 (% 58)	15 (% 55)	0,81
Diyabetes Mellitus (%)	13 (% 27)	6 (% 22)	0,64
Hiperlipidemi (%)	39 (% 81)	21 (% 77)	0,718
Ailede erken KAH varlığı (%)	13 (% 27)	8 (% 29)	0,814
Sigara İçimi	33 (% 69)	20 (% 74)	0,621
Klinik : MI (%) :	12 (% 25)	9 (% 33)	
AAP (%) :	22 (% 46)	12 (% 44)	0,668
SAP (%) :	14 (% 29)	6 (% 22)	

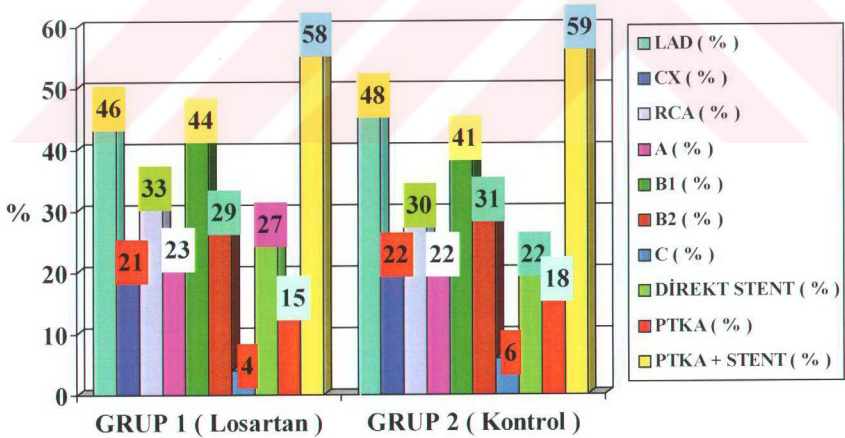
TABLO - 3 : Hastaların Temel Klinik Özellikleri

MI : Miyokard İnfarktüsü
AAP : Anstabil Anjina Pektoris
SAP : Stabil Anjina Pektoris
KAH : Koroner Arter Hastalığı
P < 0,05 = İstatistiksel olarak anlamlı değer
K : Kadın, E : Erkek



GRAFİK - 1: Hastaların Temel Klinik Özelliklerinin % Olarak Dağılımı

GRAFİK - 2: Hastaların Anjiyografik ve İşlem Özelliklerinin % Olarak Dağılımı



4.2.) Hastaların Anjiyografik Özellikleri :

Girişim uygulanan koroner arter dağılımı açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ($p = 0,847$). LAD lezyonu Grup 1'de 22 hastada (% 46), Grup 2'de 13 hastada (% 48), Cx lezyonu Grup 1'de 10 hastada (% 21), Grup 2'de 6 hastada (% 22), RCA lezyonu Grup 1'de 16 hastada (% 33), Grup 2'de 8 hastada (% 30) mevcuttu.

ACC / AHA sınıflandırmasına uygun olarak lezyon tiplendirmesine göre hasta grupları karşılaştırıldığında, farklılık saptanmadı ($p = 0,940$). A tipi lezyonlar Grup 1'de 11 hastada (% 23), Grup 2'de 6 hastada (% 22), B1 tipi lezyonlar Grup 1 'de 21 hastada (% 44), Grup 2'de 11 hastada (% 41), B2 tipi lezyonlar Grup 1'de 14 hastada (% 29), Grup 2'de 8 hastada (% 31) ve C tipi lezyonlar Grup 1'de 2 hastada (% 4), Grup 2'de 2 hastada (% 6) saptandı.

İşlem öncesi % darlık, Grup 1'de % $71,9 \pm 12,5$, Grup 2'de % $73,6 \pm 15,4$ idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,213$).

Lezyon uzunlukları her iki grupta benzerdi. Grup 1'de lezyon uzunluğu $6,64 \pm 3,45$ mm, Grup 2'de lezyon uzunluğu $7,75 \pm 4,84$ mm olarak saptanıp anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,567$).

Referans damar çapı (RDC), Grup 1'de $2,85 \pm 0,49$ mm, Grup 2'de $2,98 \pm 0,42$ mm olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,501$).

İşlem öncesi minimal lümen çapı (MLÇ), Grup 1'de $0,80 \pm 0,43$ mm, Grup 2'de $0,75 \pm 0,47$ mm olarak ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,623$). (Tablo- 4, Grafik- 2).

	GRUP 1 (Losartan)	GRUP 2 (Kontrol)	P Değeri
Girişim yapılan Damar			
LAD	22 (% 46)	13 (% 48)	0,847
CX	10 (% 21)	6 (% 22)	
RCA	16 (% 33)	8 (% 30)	
Lezyon Tipi *			
A	11 (% 23)	6 (% 22)	0,940
B1	21 (% 44)	11 (% 41)	
B2	14 (% 29)	8 (% 31)	
C	2 (% 4)	2 (% 6)	
İşlem Öncesi Darlık (%)	71,9 ± 12,5	73,6 ± 15,4	0,213
Lezyon Uzunluğu (mm)	6,64 ± 3,45	7,75 ± 4,84	0,567
İşlem Öncesi MLÇ (mm)	0,80 ± 0,43	0,75 ± 0,47	0,623
RDC (mm)	2,85 ± 0,49	2,98 ± 0,42	0,501

TABLO- 4 : Hastaların Anjiyografik Özellikleri

LAD : Sol ön inen koroner arter

CX : Sirkumfleks koroner arter

RCA : Sağ koroner arter

MLÇ : Minimal lümen çapı

RDC : Referans damar çapı

p< 0,05 = İstatistiksel olarak anlamlı değer

* : AHA/ACC lezyon Sınıflandırması

4.3.) Hastaların İşlem Öncesi ve Sonrası Özellikleri ile İşlem Sonuçları :

Uygulanan perkütan koroner girişim prosedürlerinin dağılımı açısından, her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,847$). Direkt stent uygulaması, Grup 1'de 13 hastada (% 27), Grup 2'de 6 hastada (% 22), PTKA uygulaması, Grup 1'de 7 hastada (% 15), Grup 2'de 5 hastada (% 18), PTKA + stent uygulaması ise Grup 1'de 28 (% 58) hastada, Grup 2'de 16 hastada (% 59) gerçekleştirildi. Grup 1'de toplam 41 hastaya (% 85), Grup 2'de toplam 22 hastaya (% 82) stent uygulaması yapıldı.

İşlem sonu minimal lümen çapı (MLÇ), Grup 1'de $2,62 \pm 0,53$ mm, Grup 2'de $2,71 \pm 0,47$ mm olarak ölçüldü. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,321$). Yine işlem sonu % rezidü darlık oranı, Grup 1'de $\% 10,3 \pm 6,5$, Grup 2'de ise $\% 9,8 \pm 7,1$ olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,292$).

Anjiyoplasti ve stent implantasyonu esnasında, ortalama toplam balon şişirme süresi karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0,212$). Grup 1'de toplam ortalama balon şişirme süresi 108 ± 50 saniye, Grup 2'de ise 110 ± 82 saniye olarak bulundu.

Stent uygulanan hastalarda, ortalama stent boyu her iki grupta benzerdi ($p = 0,367$). Grup 1'de ortalama stent boyu $13,4 \pm 3,2$ mm, Grup 2'de ortalama stent boyu $15,4 \pm 5,5$ mm idi.

Akut kazanç, Grup 1'de $1,83 \pm 0,49$, Grup 2'de $1,99 \pm 0,57$ olarak hesaplandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,321$). Yine rölatif kazanç, Grup 1'de $0,64 \pm 0,15$, Grup 2'de $0,66 \pm 0,15$ olarak hesaplanıp, her iki grupta benzerdi ($p = 0,158$). (Tablo - 5, Grafik - 2).

	GRUP 1 (Losartan)	GRUP 2 (Kontrol)	P Değeri
İşlem Sonu MLÇ (mm)	2,62 ± 0,53	2,71 ± 0,47	0,321
İşlem Sonu rezidü Darlık (%)	10,3 ± 6,5	9,8 ± 7,1	0,292
Yapılan Girişim Biçimi:			
Direkt Stent	13 (% 27)	6 (% 22)	0,847
PTKA	7 (% 15)	5 (% 18)	
PTKA +Stent	28 (% 58)	16 (% 59)	
Toplam Balon Şişirme Süresi (sn)	108 ± 50	110 ± 82	0,212
Ortalama Stent Boyu (mm)	13,4 ± 3,2	15,4 ± 5,5	0,367
Akut Kazanç	1,83 ± 0,49	1,99 ± 0,57	0,321
Rölatif Kazanç	0,64 ± 0,15	0,66 ± 0,15	0,158

TABLO -5 : Hastaların İşlem Öncesi ve Sonrası Özellikleri ve İşlem Sonuçları

MLÇ : Minimal lümen çapı

PTKA : Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti

P < 0,05 = İstatistiksel olarak anlamlı değer

4.4.) Hastaların Kontrol Koroner Anjiyografi Sonuçları :

Kontrol koroner anjiyografisi, 6.ayda hedeflenmişti. Ancak, 1.ve 3.ay hasta izlemlerinde, daha önceki yakınmalarına benzer özellikle anjinal semptomları olan hastalara ve / veya non-invazif testlerde (egzersiz testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi) iskemi ve restenoz lehine pozitif bulgular saptanan hastalara 6. ay beklenilmeden kontrol koroner anjiyografisi tekrarlandı. Grup 1 hastalarına kontrol koroner anjiyografisi ortalama 4,8. ayda, Grup 2 hastalarına kontrol koroner anjiyografisi ortalama 4,9. ayda yapıldı. Çalışmaya dahil edilen 75 hastanın 69'una (% 92) kontrol koroner anjiyografisi yapıldı. Grup 1'deki 48 hastanın 45'ine (% 94) , Grup 2'deki 27 hastanın 24 'üne (% 89) kontrol koroner anjiyografi yapıldı.

Kontrol koroner anjiyografide minimal lümen çapı (MLÇ), Grup 1'de $1,79 \pm 0,93$ mm, Grup 2'de MLÇ $1,63 \pm 1,13$ mm olarak ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0,354$).

Geç lümen kaybı, Grup 1'de $0,86 \pm 0,73$ mm, Grup 2'de geç lümen kaybı $1,01 \pm 0,78$ mm olarak hesaplandı. Her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0,612$).

Yine kayıp indeksleri her iki grupta da benzer idi ($p = 0,688$). Grup 1'de kayıp indeksi $0,53 \pm 0,46$, Grup 2'de $0,54 \pm 0,42$ olarak hesaplandı.

Tekrar girişim uygulaması (Perkütan koroner girişim, Koroner by-pass operasyonu), $> \% 50$ üzerinde anjiyografik restenozu olan, anjinal karakterde göğüs ağrısı olan veya non-invazif stres testlerinde (egzersiz testi ve / veya miyokard sintigrafisi) pozitif iskemi bulgular saptanan hastalara uygulandı. Tekrar girişim , Grup 1'de 13 hastaya (% 29) , Grup 2'de 10 hastaya (% 37) yapıldı. Losartan alan grupta kontrol grubuna göre tekrar girişim uygulaması oranında % 8 istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma saptandı ($p = 0,284$).

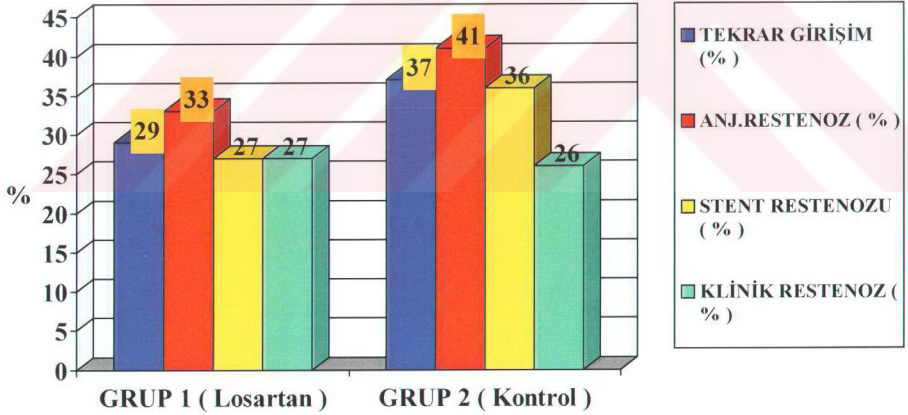
Klinik restenoz oranı, Grup 1'de % 27 (13 / 48 hasta) , Grup 2'de % 26 (7 / 27 hasta) olarak hesaplandı ($p = 0,913$).

Tüm girişimsel prosedürleri için anjiyografik restenoz oranı ($> \% 50$ darlık) , Grup 1'de % 33 (15 / 48 hasta) , Grup 2'de % 41 (11 / 27 hasta) olarak hesaplandı. Losartan grubunda, kontrol grubuna göre anjiyografik restenoz oranında % 8 istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma saptandı ($p = 0,307$).

Stent uygulanan hastalar karşılaştırıldığında, Grup 1'de in-stent restenoz oranı % 27 (11 / 41 hasta) , Grup 2'de in-stent restenoz oranı % 36 (8 / 22 hasta) olarak hesaplandı. Losartan grubunda kontrol grubuna göre in-stent restenoz oranında % 9 azalma saptandı. Ancak bu azalma oranı istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmadı ($0,267$).(Tablo – 6, Grafik- 3).

	GRUP 1 (LOSARTAN)	GRUP 2 (KONTROL)	P DEĞERİ
Kontrol Anj. MLC (mm)	1,79 ± 0,93	1,63 ± 1,13	0,354
Geç Lümen Kaybı (mm)	0,86 ± 0,73	1,01 ± 0,78	0,612
Kayıp İndeksi	0,53 ± 0,46	0,54 ± 0,42	0,688
Anjiyografik Restenoz (%)	15 (% 33)	11 (% 41)	0,307
Klinik restenoz (%)	13 (% 27)	7 (% 26)	0,913
Tekrar Girişim (%)	13 (% 29)	10 (% 37)	0,284
In-stent Restenoz Oranı (%)	11 (% 27)	8 (% 36)	0,267

TABLO - 6 : Hastaların Kontrol Koroner Anjiyografi Sonuçları
P < 0,05 = İstatistiksel olarak anlamlı değer



GRAFİK - 3 : Hasta Grupları Arasındaki Restenoz ve Tekrar Girişim % Oranları

5.) TARTIŞMA :

İnsanlarda, ilk koroner anjiyoplastinin uygulanmasından bu yana geçen 20 yılı aşkın sürede, epikardiyal koroner arterlerdeki darlıkların ve bu darlıkların meydana getirmiş olduğu klinik sendromların tedavisinde, perkütan koroner revaskülarizasyon yöntemleri büyük bir ivme kazanmış ve günümüzde oldukça yaygın uygulanan prosedürler haline gelmişlerdir. Günümüzde, operatör deneyimlerinin artması, yeni intrakoroner cihaz ve tekniklerin geliştirilmesi ile ve tıbbi tedavideki olumlu gelişmeler ile kompleks lezyonlarda da güvenle uygulanabilmektedir. Hatta çok damar hastalıklarında koroner bypass'a alternatif olarak ileri sürülmektedir (139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146). Fakat perkütan koroner revaskülarizasyon prosedürlerinin en önemli sınırlılığı restenoz gelişmesidir.

Başarılı perkütan koroner girişimlerinden sonra restenoz oranı % 25 - %50 olarak bildirilmektedir (29, 30, 31, 32). Bu oran hiç de azımsanmayacak bir orandır. Genellikle restenotik lezyonlar, tekrar revaskülarizasyon gerektirmektedir. Bu da hasta için ek bir morbidite ve maliyet getirmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde restenozun yıllık maliyeti 2 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda araştırmalar, restenozun azaltılmasına yönelmiştir. Girişimsel teknik ve cihazlardan sadece stentler, restenozun azaltılmasına yönelik olarak Amerikan İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmışlardır. Direksiyonel koroner atarektomi (DCA) ile de ılımlı restenoz azalması bildirilmiştir (127).

Rotasyonel atarektomi (128, 129), Translüminal eskteksiyon atarektomi (TEC) ve Excimer laser anjiyoplasti (129, 130, 131) uygulamaları ile akut dönem sonuçlar konvansiyonel balon anjiyoplastiye üstünlük gösterse de, geç dönem restenozda konvansiyonel balon anjiyoplastiye üstünlük sağlamamışlardır.

STRESS çalışmasında, Palmaz-Schatz stent uygulaması, balon anjiyoplastiye göre altı aylık anjiyografik restenozu anlamlı derecede azaltmıştır (Balon grubunda anjiyografik restenoz % 42, stent grubunda anjiyografik restenoz % 32, $p = 0,046$) (28).

BENESTENT çalışmasında, Palmaz-Schatz stent uygulananlarda restenoz oranı % 22, konvansiyonel balon anjiyoplasti uygulananlarda ise % 32 olarak bildirilmiştir ($p = 0,02$) (26).

Yine, Kanada Anjiyoplasti ve Stent Çalışması'nda (TASC-I), de novo ve restenotik lezyonlarda, stent (Palmaz-Schatz stent) yerleştirilmesi ve

balon anjiyoplasti karşılaştırılmış. Anjiyografik restenoz stent ile tedavi edilenlerde anlamlı olarak daha düşük olarak saptanmıştır (Stent ile restenoz oranı % 29, Anjiyoplasti ile restenoz oranı % 49) (27).

Hayvan modellerinde, restenozun önlenmesi için birçok farklı farmakolojik stratejiler araştırılmıştır. ACE inhibitörlerinin, A-II azalması ve kinin birikimi ile neointimal proliferasyonu bloke ettiği ortaya konmuştur (132, 133). Fakat insan çalışmalarında ise, bu sonuçlar doğrulanamamıştır. MERCATOR (75), MARCATOR (76) çalışmalarında silazapril ile restenoz oranında azalma saptanmamıştır.

Birçok farmakolojik ajan birçok çalışmada restenozun önlenmesi yönünden test edilmiştir. Antitrombosit ajanlar (44, 47), prostosiklin analogları (50, 51), selektif Tromboksan A2 (Tx A2) antagonistleri (41, 46, 49), antikoagülanlar (60, 61, 62, 63, 64, 65), direkt trombin inhibitörleri (66), antiinflamatuvar ve antiproliferatif ajanlar (67, 68, 69, 70, 71, 72, 73), kalsiyum antagonistleri (86, 87), serotonin antagonistleri (74), lipid düşürücü ajanlar (78, 79, 80, 81, 82, 83, 84), balık yağı (85), glikoprotein II b / IIIa reseptör antagonistleri (52, 53, 54, 55, 56) ile yapılan çalışmalarda restenoz oranında bir azalma sağlanmamıştır. Fakat EPISTENT çalışmasında, abciximab ve stent kombinasyonu, klinik ve anjiyografik restenozun önlenmesinde optimal tedavi gibi görünmektedir (58).

Renin anjiyotensin sistemi, birçok farklı mekanizmalar ile damar duvarının hasarlanmaya karşı yanıtını modüle etmektedir. Anjiyotensin II hücre proliferasyonunu indüklemekte ve bu etki bir AT1 reseptör blokleri olan losartan ile bloke edilirken, bir AT2 reseptör blokleri olan PD 123177 ile bloke edilememektedir (89). Bu da Anjiyotensin II'nin proliferatif etkilerinin AT1 reseptörleri aracılığı ile gerçekleştiğini göstermektedir. Yine post-anjiyoplasti hayvan modellerinde, otokrin anjiyotensin sisteminin kontrolü ile damar açıklığında olumlu sonuçlar rapor edilmiştir (91, 92, 95).

Losartanın aterosklerotik süreçte önemli bir role sahip olan LDL peroksidasyonunu inhibe ettiğine dair yayınlar mevcuttur (93). Yine valsartan ile de benzer bulgular rapor edilmiştir (135). Okside LDL oluşumunun engellenmesi aterosklerotik süreci yavaşlatabilir.

Yine insan hücre kültürlerinde yapılan bir in vitro çalışmada, Anjiyotensin II ile serbest oksijen radikal oluşumunun arttığı ve durumun losartan ile tam olarak bloke edildiği bildirilmiştir (138).

Losartan ile ACE inhibitörleri benzer klinik profillere sahiptirler. Hayvan araştırmalarında, ACE inhibitörü (benazaprilat) ile düz kas hücre

migrasyonu inhibe edilirken, düz kas hücre proliferasyonu ise inhibe edilememiştir. Fakat ARB (losartan) ile hem düz kas hücre migrasyonu hem de düz kas hücre proliferasyonu inhibe edilebilmiştir (90). Diğer taraftan, ACE inhibitörleri ile lokal RAS bloke edilememektedir. Vasküler yatak üzerinde ağırlıklı trofik etkiye sahip olan lokal RAS etkilenmemektedir.

Yapılan randomize klinik çalışmalarda, ACE inhibitörlerinin restenoz üzerine olumlu etkilerinin olmadığı (75, 76, 77), hatta son zamanlarda yayınlanan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir araştırmada, ACE inhibitörünün restenotik süreci alevlendirebileceği rapor edilmiştir (126).

İşte bu noktada Val-PREST çalışmasının (134) sonuçları da göz önünde bulundurulduğunda, ARB'leri kardiyovasküler alanda yaygın kullanım alanı bulmuş olan ACE inhibitörlerine bir üstünlük sağlayabilir. Ancak bu düşüncelerin kesinlik kazanması için, restenoz üzerine ARB'lerinin etkilerinin daha net olarak ortaya konulması ve diğer kardiyovasküler hastalıkların (hipertansiyon, miyokard infarktüsü sonrası ve konjestif kalp yetmezliği v.b.) tedavisinde de en az ACE inhibitörleri kadar etkili olduğunun ortaya konulması gerekmektedir.

Bizim yapmış olduğumuz bu prospektif, randomize, açık etiketli, vaka kontrollü çalışmada, tüm girişimsel işlemler (PTKA ve Stent) için anjiyografik restenoz oranı losartan grubunda % 33, kontrol grubunda % 41 olarak saptandı. Yine in-stent restenoz oranı, losartan grubu için % 27, kontrol grubu için % 36 olarak hesaplandı. Bu değerler, literatür ile uyumluluk göstermektedir. STRESS ve BENESTENT çalışmalarında, lezyonlar ağırlıklı olarak A ve B1 tipi olup, bizim çalışma grubu hastalarında da lezyon tipleri çoğunlukla A ve B1 tipi lezyonlardan oluşmakta idi. (losartan grubunda A ve B1 tipi lezyonlar % 68, kontrol grubunda ise A ve B1 tipi lezyonlar % 66 oranındadır.)

Bu çalışmada, ağırlıklı kompleks olmayan lezyonlara perkütan koroner girişim yapılan hastalarda, losartan ile tüm girişimler için restenoz oranında kontrol grubuna göre % 8 ($p = 0,307$), in-stent restenoz oranında ise % 9 ($p = 0,284$) oranında azalma saptanmıştır. En son yayınlanan yeni bir çalışmada (Val-PREST çalışması), kompleks lezyonlara (B2 / C tipi lezyonlar) stent uygulanan hastalarda, kronik valsartan kullanımı ile stent restenoz oranında yaklaşık % 20 azalma rapor edilmiştir (134). Val-PREST çalışmasında, valsartan grubunda stent restenoz oranı % 19,2, kontrol grubunda stent restenoz oranı % 38,6 olarak bildirilmiştir ($p < 0,005$). Bu çalışmanın sonuçları oldukça iyidir. Bu sonuçlar, valsartanın moleküler düzeyde bazı önemli etkileri ile aterosklerotik süreci

yavaşlatabileceğine dair bilgilere dayandırılmıştır. Valsartan, LDL peroksidasyonunu önlemektedir (135). Fakat benzer yayınlar losartan için de bildirilmiştir (93, 136,138). Yine valsartanın vasküler kontraksiyonu ve serbest radikal oluşumunu azaltabileceği rapor edilmiştir (137). Moleküler düzeyde losartan ve valsartanın benzer etkileri vardır.

Val-PREST çalışmasının valsartan ile in-stent restenoz oranında yaklaşık % 20 azalma gibi oldukça tatmin edici sonuçlarına karşın, bu çalışmada ise losartan ile sadece % 9 oranında istatistiksel olarak anlama ulaşmayan sonuçlar ortaya konmuştur. Val-PREST çalışmasına toplam 250 hasta dahil edilmiş olup, kontrol koroner anjiyografi valsartan grubunda 99 hastaya, plasebo grubunda 101 hastaya olmak üzere toplam 200 hastaya yapılmıştır. Değerlendirmeler 200 hasta üzerinden yapılmıştır. İlaç grubuna randomize edilen hastalara 80 mg / gün valsartan verilmiştir. Ancak çalışma ilacının başlangıç zamanı belirtilmemiştir. Plasebo grubuna randomize edilen hastaların % 68'i ACE inhibitörü kullanmışlardır. Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmanın kontrol grubundaki hastaların yaklaşık % 33'ü ACE inhibitörü kullanmışlardır. Her ne kadar ACE inhibitörleri ile yapılan restenoz çalışmalarında, ACE inhibitörlerinin restenoz üzerine olumlu etkilerinin olmadığı gösterilmişse de, son yayınlanan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (PARIS çalışması) ACE inhibitörlerinin DD ACE genotipi pozitif olan hastalarda restenotik süreci alevlendirdiği rapor edilmiştir (126). Val-PREST çalışmasının plasebo grubunda ACE inhibitörünün olması, valsartan grubunda restenoz oranının daha düşük olmasına neden olmuş olabilir. Ancak, bu sonuçlar arasındaki farklılıklar, A-II reseptör blokerlerinin ek farklı etki mekanizmaları ve AT-1 (Anjiyotensin reseptörleri -1) reseptörlerine karşı farklı orandaki duyarlılıkları ve reseptör düzeyinde A-II blokajının yoğunluğu ile açıklanabilir. Buradan da farklı A-II reseptör blokerlerinin karşılaştırıldığı restenoz çalışmalarının yapılmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Bizim çalışmamızda, ilaç grubu hastalarına losartan 50 mg işlem öncesi aynı gün içinde veya işlemden hemen sonra başlanmıştır. İşlemden daha önce bir dönemde başlanıp ve daha yüksek doz losartan verilmesi ile daha farklı sonuçlar elde edilebilirdi. Fakat biz bu çalışmamızda, losartanın geç dönem restenoz üzerine olası etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Losartan kompetitif AT1 reseptör blokeri olduğundan, daha fazla dozda daha yoğun A II blokajı ile daha etkin olabileceği düşünülebilir. Ancak losartan karaciğerde daha etkin ve non-kompetitif inhibisyon yapan biyolojik aktif metaboliti olan EXP-3174'e dönüşmektedir. Etkilerinin büyük bir çoğunluğu bu aktif metabolit ile olmaktadır. Losartanın

antihipertansif olarak önerilen dozu 50 – 100 mg / gündür. Daha fazla doz artışı ile etkinlik anlamlı olarak artmamaktadır.

.Çalışmanın Sınırlamaları : Bu çalışmanın major sınırlamaları, Hasta sayısının her iki grupta da az sayıda olması ve çalışmanın açık etiketli olmasıdır. Açık etiketli olması ilaç grubu ile kontrol grubu arasında klinik, anjiyografik ve işlem özellikleri ile işlem sonuçları arasında mükemmel bir benzerlik oluşturmuştur. Tek merkezli olması da bu çalışmanın bir dezavantajı olabilir. Fakat aynı operatörler ile, benzer işlem teknikleri ve benzer stent cinslerinin kullanımı, gruplar arasında daha yüksek karşılaştırılabilirlik olanağı sağlamıştır.

Bu çalışmanın diğer bir sınırlılığı da, PTKA ve stent uygulanan hastaların birlikte incelenmiş olmasıdır. Tek başına stent restenozu veya PTKA restenozu sadece altgrup değerlendirmeleri ile yapılabilmektedir.

6.) SONUÇ – ÖNERİLER:

Sonuç olarak, bu çalışma losartan ile yapılan ilk klinik ve anjiyografik restenoz çalışmasıdır. A-II reseptör blokerlerinin prototipi olan losartanın perkütan koroner girişim yapılan hastalarda, klinik restenoz ve anjiyografik restenoz üzerine etkilerinin araştırıldığı bu prospektif, randomize, vaka kontrollü çalışmada, losartan ile anjiyografik restenoz ve in-stent restenoz oranında azalma eğilimi olsa da, istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma sağlanamamıştır. Losartan ile klinik restenoz oranında azalma saptanamamıştır. Restenoz, perkütan koroner revaskülarizasyon prosedürlerinin en önemli sınırlaması olarak kalmaya devam etmektedir. Bu çalışmanın bulgu ve sonuçları, daha fazla sayıda hasta içeren, farklı dozlarda ve diğer ARB'lerinin restenoz üzerine olası farklı etkilerinin karşılaştırıldığı araştırmaların planlanmasını gerektirmektedir.

7.) ÖZET :

AMAÇ : Bu çalışmanın amacı, bir anjiyotensin II reseptör blokeri (ARB) olan losartanın uzun süreli kullanımının başarılı perkütan koroner revaskülarizasyon yapılan hastalarda, restenoz üzerine etkilerini değerlendirmektir. Koroner arter hastalığında (KAH), major epikardiyal koroner arterlerde ciddi darlık yaratan lezyonların ve bu lezyonların oluşturduğu klinik sendromların tedavisinde perkütan koroner revaskülarizasyon yöntemleri yaygın kullanılan kabul görmüş tedavi seçeneklerindedir. Fakat akut oklüzyon ve özellikle restenoz gelişimi bu prosedürlerin en önemli dezavantajı ve sınırlılığıdır. Tüm olumlu gelişmelere rağmen restenoz oranı % 25 - 50 arasında bildirilmektedir. Restenozun önlenmesine yönelik olarak, sistemik ilaç tedavisi ile (ACE inhibitörleri de dahil olmak üzere) yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alınamamıştır. A II'nin aterogenez ve endotel fonksiyonları üzerine bilinen etkileri AT-1 reseptörleri ile olmaktadır. A II'nin reseptör düzeyinde blokajı ile restenoz üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği hipotezi bu çalışmada test edilmiştir.

METOD VE BULGULAR : Çalışmaya 75 (18 K / 57 E) hasta alındı. 48 (13 K / 35 E) hasta içeren Grup 1'e 50 mg / gün losartan 6 ay süreyle verildi. 27 hasta (5 K / 22 E) içeren Grup 2 kontrol grubu olarak alındı. Olguların % 92'sine kontrol koroner anjiyografi yapıldı. Kontrol koroner anjiyografi Grup 1'de ortalama 4,8. ayda, Grup 2'de 4,9. ayda yapıldı. Kantitatif koroner anjiyografik (QCA) değerlendirme yapıldı. Hastaların temel klinik özellikleri, anjiyografik lezyon özellikleri, işlem özellikleri ve idlem sonu özellikleri her iki grupta benzerdi. Kontrol koroner anjiyografide, minimal lümen çapı (MLÇ) Grup 1'de 1.79 ± 0.93 mm, Grup 2'de 1.63 ± 1.13 mm ($p = 0.354$), geç lümen kaybı Grup 1'de 0.86 ± 0.73 , Grup 2'de ise 1.01 ± 0.78 ($p = 0.612$) olarak ölçüldü. Klinik restenoz oranı, Grup 1'de % 27 (13 / 48), Grup 2'de % 26 (7 / 27) olarak hesaplandı ($p = 0.913$). Tüm girişimler (PTKA ve Stent) için anjiyografik restenoz, Grup 1'de % 33 (15 / 48 hasta), Grup 2'de % 41 (11 / 27 hasta) ($p = 0.307$), anjiyografik in-stent restenoz oranı Grup 1'de % 27 (11 / 41 hasta) Grup 2'de % 36 (8 / 22 hasta) ($p = 0.267$) olarak hesaplandı. Losartan ile tüm girişimler için restenoz oranında % 8, in-stent

restenoz oranında % 9 istatistiksel olarak anlama ulaşmayan azalma eğilimi saptandı. ($p < 0.05$ = istatistiksel olarak anlamlı değer)

SONUÇ : Bu çalışma losartan ile yapılan ilk klinik ve anjiyografik restenoz çalışmasıdır. Perkütan koroner girişim yapılan hastalarda losartan ile klinik restenoz oranında anlamlı azalma saptanmadı. Anjiyografik restenoz oranında azalma eğilimi olsa da, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma sağlanamamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, diğer ARB'leri ile ve farklı ilaç dozları ile daha fazla hasta içeren çalışmalara gereksinimi ortaya koymaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER : Anjiyotensin reseptör blokleri, restenoz, perkütan koroner revaskülarizasyon.



8.) SUMMARY :

OBJECTIVE : We aimed to find the effects of losartan, an angiotensin receptor blocker (ARB), on restenosis of perfectly coronary revascularized patients by percutaneous coronary intervention (PCI). Percutaneous coronary revascularization procedures are used more commonly for the treatment of critical lesions in the major epicardial coronary arteries. Acute occlusions and especially development of restenosis are the most important disadvantages of PCIs. Restenosis rate is thought to occur between 25 - 50 % though recent positive advances are going on. Recent studies with systemic drugs to prevent restenosis was found to be unsuccessful. A II has arterogenic and endothelial functional effects with AT 1 receptors. In this study, we tested if A II receptor antagonism has beneficial effects on restenosis with losartan.

METHODS AND FINDINGS : Seventyfive patients (pts) (18 female, 57 male) were included in this study. Fourtyeight of pts (13 F / 35 M) were given losartan 50 mg / day for 6 months (Group 1), 27 of pts (5 F / 22 M) were in control group (Group 2). Control coronary angiography was performed at 4.8 months in Group 1, at 4.9 months in Group 2. Quantitative coronary angiography (QCA) was performed to all pts. Clinical, angiographic lesion and procedural characteristics and procedural and follow-up results were similar between two groups. In the control angiography, minimal luminal diameter (MLD) was 1.79 ± 0.93 mm in Group 1, 1.63 ± 1.13 mm in Group 2 ($p = 0.354$). Late luminal loss 0.86 ± 0.73 mm in Group 1, 1.01 ± 0.78 mm in Group 2 ($p = 0.612$). Clinical restenosis rate was % 27 (13 / 48 pts) in Group 1 and % 26 (7 / 27 pts) in Group 2. Angiographic restenosis rate in all interventional procedures (PTCA + Stent) was % 33 (15 / 48 pts) in Group 1, % 41 (11 / 27 pts) in Group 2 ($p = 0.307$). Angiographic in-stent restenosis rate % 27 (11 / 41 pts) in Group 1, % 36 (8 / 22 pts) in Group 2 ($p = 0.267$).

This study demonstrated that losartan decreases restenosis rate in all interventional procedures by % 8 and in-stent restenosis rate by % 9 but this was not statistically significant.

RESULTS : This study is the first clinical and angiographic trial that performed with losartan. Although losartan has no positive effect on clinical restenosis rate, it decreases the angiographic restenosis rate in the

PCIs but this is not statistically significant. More studies with different ARBs and with different doses are needed to have more precise conclusions.

KEY WORDS : Angiotensin receptor blocker, restenosis, percutaneous coronary revascularization.



9.) KAYNAKLAR :

- 1. Ian J, Robert S, Nicholls MG. Renin Angiotensin System. Gower Med Publishing 1993.**
- 2. Griendling KK, Murphig JJ, et al Molecular biology of the renin angiotensin system. Circulation 1993; 87: 1816 - 1823.**
- 3. Dzau VJ. Celluler biology and genetics of anjiotensin in cardiovascular disease. J Hypertens 1994; 12 (suppl): 3 - 10.**
- 4. Sman G, Ilyes G, Csiky B. Structural vascular changes in hypertension. Hypertens 1998; 32: 654 - 660.**
- 5. Saavedra JM, Timmermans PBMW. Angitensin receptors. Plenum Press, 1994.**
- 6. Dhalla NS. Angiotensin II receptor blokade. Physiological and clinical implications. Kluwer Academic Publishers, 1998.**
- 7. Bakemayer D, et al. Regulation of mitogen activated protein kinase phosphatase I in vascular smooth muscke cells. Hypertens 1998; 32 : 661 – 667.**
- 8. Murasawa S, et al. Role of calcium sensitive tyrosine kinase Pyk2 / CAK beta RAFTK in Angiotensin induced Ros/ERK signaling. J Biol Chem 1998; 273 (suppl): 685 - 688.**
- 9. Mac Fayden RJ, Mortan JJ, Prihgle SD, Struters AD. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during ACE inhibitor treatment in cardiac failure ? Her-art 1999; 82: 57 - 61.**
- 10. Eryılmaz Y. Anjiyotensin dönüştürücü enzimler arasındaki farklar. A II Konseyi Bülteni 1999; 3169 - 3172.**
- 11. Kassler-Taub KK, Littlejohn T; Elliot W, Ruddy T, Adler E. Competetive efficacy of angiotensin II antagonists, Irbesartan and Losartan in mild-to-moderate hypertension. Am J Hyper 1998;11: 445 - 453.**
- 12. Thom JJ, Kannel WB, Silbershotz H, D'Agonstine RB. Incidence, prevalance and mortality of cardiovascular diseases in United States in Alexander RW, et al. The Heart 1998; pp - 18. New York, McGrew Hill.**
- 13. Gruetzig AR. Perkutane dilatation von coroner stenosen beschreibung eines neuen katheter systems. Klin Wochenschr 1976; 54: 543 - 546.**
- 14. Gruetzig AR, Turina MI, Scneider JA. Experimental percutaneous dilatation of coronary artery stenosis. Lancet 1976; 54: 81 - 86.**
- 15. Gruetzig AR. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. Lancet 1978; 1: 26.**

16. Ryan TJ, Members of the Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: Guidelines for PTCA: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on assesment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. *J Am Coll Cardiol* 1988;12: 529 - 545.

17. Gruetzig AR, Senning A, Siegenthole WE. Non-operative dilatation of coronary artery stenosis: Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61.

18. Bittle JA. Advances in coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1996; 335: 1290 - 1302.

19. Greaves EJ, Gillum BS. 1994 Summery: National Hospital Discharge Survey : Advance Data from Vital and Health Statistics no: 278 National Center for Health Statistics, 1996.

20. Hong MG, Mehran R, Mintz GS, et al. Restenosis after coronary angioplasty. *Curr Probl Cardiol* 1997; 22: 1 - 34.

21. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary Bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Surgery Trialists Collabaration. *Lancet* 1994; 344: 563.

22. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. For the Veterans Affairs ACME Investigators. A comparison of coronary angioplasty with medical therapy in the treatment of single vessel coronary artery disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 10.

23. Folland ED, Hotigan PM, Parisi AF. For the Veterans Affairs ACME Investigators. Percutaneous transluminal angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: Outcomes for patients with double vessels versus single vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs cooperative randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1505.

24. RITA-2 Trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: The second Randomized Intervention Treatment of Angina. (RITA-2) Trial. *Lancet* 1997; 350: 461.

25. Firshman D, Leon M, Baim D, et al. A randomized cõmparison of coronary artery stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary disease. Stent Restenosis Study (STRESS) *N Engl J Med* 1994; 331: 496 - 501.

26. Serruys P, De Jaegere P, Kiemeneji F, et al. A comparison of balloon expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. BENESTENT Study. *N Engl J Med* 1994; 331: 489 - 495.
27. Penn I, Ricci D, Almand D, et al. Coronary artery stenting reduces restenosis: Final results from the trial of angioplasty and stents in Canada . (TASC-1). *Circulation* 1995; 92: I - 279.
28. Savage MP, Firshman D, Rake R, et al. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries: Stent Restenosis Study (STRESS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 307 - 311.
29. Aora RR, Konrad K, Badhwar K, Hollman J. Restenosis after transluminal coronary angioplasty: A risk factor analysis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 19: 17.
30. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after successful percutaneous coronary angioplasty: Serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 616.
31. Popma JJ, Colifl RM, Topol EJ. Clinical trials of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1991; 84: 1426.
32. Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M Baim DS. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting, directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 15.
33. Aranson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528.
34. Corozza JP, Kuntz RE, Fishman RF, Baim DS. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993; 118: 344.
35. Von Belle E, Bauters C, Hubert E, et al. Restenosis rate in diabetic patients: A comparison of coronary stent and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997; 96: 1454.
36. Konowski R, Mintz GS, Kent KM, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia: A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95: 1366.
37. Mc Bride W, Lange RA, Hills LD. Restenosis after successful coronary angioplasty: Pathophysiology and prevention. *N Engl J Med* 1998; 318: 1734 - 1737.

38. Forrester JS, Fishbein M, Helfont R, et al. A paradigm for restenosis based on cell biology: Clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 758 - 769.

39. Reidy MA. Reassessment of endothelial injury and arterial lesion formation. *Lab Invest* 1985; 53: 513 - 520.

40. Liu MW, Roubin GS, King SB III. Restenosis after coronary angioplasty: Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 1989; 79: 1374 - 1389.

41. Savage MP, Goldberg S, Bove AA, et al. Effect of thromboxane A2 blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty: Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART-II). *Circulation* 1995; 92: 3194 - 3200.

42. Taylor RR, Gibbons EA, Cope GD, et al. Effects of low-dose aspirin on restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1991; 874 - 878.

43. Chesebro J, Webster M, Reeder G, et al. Coronary angioplasty : Antiplatelet therapy reduces acute complications but not restenosis. *Circulation* 1989; 80: II - 64.

44. Schartz L, Bourassa MG, Lesperance J, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1988; 318: 1714 - 1719.

45. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Intravascular ultrasound predictors of restenosis after percutaneous transcatheter coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1678.

46. Serruys Pw, Rutsch W, Heyndrickx GR, et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty with thromboxane A2 receptor blockade; A randomized, double-blind, placebo controlled trial. Coronary Artery Restenosis Prevention Repeated Thromboxane Antagonism Study (CARPORT). *Circulation* 1991; 84: 1568.

47. Hermans WR, Resing BJ, Strauss BH, et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The search for a 'magic bullet'. *A Heart J* 1991; 122: 171 - 187.

48. Antiplatelet Trialists Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMS* 1994;308: 159 - 168.

49. Feldman RI, Bengtson JR, Pryar DP. Use of a thromboxane A2 receptor blocker to reduce adverse clinical events after coronary angioplasty (abstract) GRASP Trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 259A.

- 50.** Knudtson MK, Flintoft VF, Roth DL, et al. Effect of short-term prostocycline administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990, 15: 691 - 697.
- 51.** Raizner AE, Hollman J, Abukhalil J, et al. Ciprostone for restenosis revisited: Quantitative analysis of angiograms (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1993; 211: 321A.
- 52.** The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956 - 961.
- 53.** The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689 - 1696.
- 54.** The IMPACT-II Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention. IMPACT-II. *Lancet* 1997; 349: 1422 - 1428.
- 55.** The CAPTURE Investigators. Randomized, placebo- controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: The CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349: 1429 - 1435.
- 56.** The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/ IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445 - 1453.
- 57.** Ellis SG, Serruys PW, Popma JJ, et al. Can abciximab prevent neointimal proliferation in Palmaz- Schatz stents ? The final ERASER results (abstract). *Circulation* 1997; 96: I - 87.
- 58.** Topol EJ. The EPISTENT Trial: Preliminary results presented at 47th Annual Scientific Session of American College of Cardiology. Atlanta, Georgia. March 29 - April 1, 1998.
- 59.** Topol EJ, Ferguson JJ; Weisman HF, et al. Long-term prediction from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief Integrin B3 blockade with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 1997; 278: 479 - 484.
- 60.** Clowes AW, Karnowsky MJ. Failure of certain antiplatelet drugs to affect myointimal thickening following arterial injury in the rat. *Lab Invest* 1977; 36: 452 - 464.
- 61.** Urban P, Buller N, Kox K, et al. Lack of effect of warfarin on the restenosis rate or clinical outcome after balloon coronary angioplasty. *Br Heart J* 1988; 60: 485 - 488.

62. Lehmann K, Doris RJ, Feuer JM, et al. Paradoxical increase in restenosis rate with chronic heparin use. Final results of randomized trial (abstract). J Am Coll Cardiol 1991; 17: 181 A.

63. Brack MJ, Ray S, Chauhen A, et al. The Subcutaneous Heparin and Angioplasty Restenosis Prevention (SHARP) trial. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 947 - 954.

64. Faxon DP, Spina TE, Minar S, et al. Low molecular weight heparin in prevention of restenosis after angioplasty: Results of Enoxaparin Restenosis (ERA) Trial. Circulation 1994; 90: 908 - 914.

65. Karsh KR, Preisack MB, Baildon R, et al. Low molecular weight heparin (Reviparin) in percutaneous transluminal coronary angioplasty: Results of a randomized double-blind, unfractionated heparin and placebo controlled multicenter (REDUCE) trial. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1437 - 1443.

66. Serruys PW, Herrman JPR, Simon R, et al. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. HELVATICA Trial. N Engl J Med 1995; 333: 757 - 763.

67. Pepine CJ, Hirshfeld JW, Macdonal RG, et al. A controlled trial of corticosteroids to prevention restenosis after coronary angioplasty. Circulation 1990; 81: 1753 - 1761.

68. The TREAT Study Investigators. The impact of tranilast on restenosis following angioplasty: The Tranilast Restenosis Following Angioplasty (TREAT) Trial. Circulation 1994; 90: I - 652.

69. O'Keefe JH Jr, Mc Callister BD, Bateman TM, et al. Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis after coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1597 - 1600.

70. Grines CL, Rizik T, Levine A, et al. Colchicine Angioplasty Restenosis Trial (CART) (abstract). J Am Coll Cardiol 1992; 19: 259A.

71. Okamoto S, Inden M, Setsuda M, et al. Effects of trapidil (triazolopyrimidine) a platelet-derived growth factor antagonist, in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am Heart J 1992; 123: 1439 - 1444.

72. Nishikawa H, Ona N, Motoyasu M, et al. Preventive effects of trapidil (PDGF antagonist) on restenosis after PTCA (abstract). Circulation 1992; 86: I - 93.

73. Moresto A, Bolducelli, Cantini L, et al. Trapidil (triazolopyrimidine) a platelet- derivated growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Results of the randomized, double-blinded STARC Study. *Circulation* 1994; 90: 2710 - 2715.

74. Seruys PW, Klein W, Tussen JP, et al. Evaluation of ketanserine in prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: A multicenter, randomized, double-blinded, placebo controlled trial. *PARK Trial. Circulation* 1993; 88: 1588 - 1601.

75. Faxon DP, On Behalf of the Multicenter American Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR) Study Group. Effect of high dose angiotensin converting enzyme inhibition on restenosis: Final results of the MARCATOR study: A multicenter, double-blinded, placebo controlled trial of cilazapril. *J Am Coll Cardiol* 1995; 2: 362 - 369.

76. Multicenter European Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) Study Group. Does the new angiotensin converting enzyme inhibition cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty ? Results of the MERCATOR study: A multicenter, randomized, double-blinded, placebo controlled trial. *Circulation* 1992; 86: 100 - 110.

77. Desmet W, Vrolix D, Sheeder I, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition with fosinopril sodium in prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 385 - 392.

78. Sahri R, Manit AR, Vaci G, et al. Prevention of restenosis by lovastatin after successful coronary angioplasty. *Am Heart J* 1991; 121: 1600 - 1608.

79. Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein CL, et al. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty.: Lovastatin Restenosis Trial (LRT) Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 1331.

80. Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC, et al. Effect of pravastatin on angioplasty restenosis after coronary balloon angioplasty. The PREDICT Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 863.

81. Tardif JC, Cote G, Lesperance J, et al. Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty: Multivitamins and Probucol Study Group. *N Engl J Med* 1996; 337: 365 - 372.

82. Watanabe K, Sekiya M, Ikedo S, et al. Preventive effects of probucol on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1996; 132: 23 - 29.

83. Yokoi H, Yamaguchi H, Kuwabara Y, et al. Effectiveness of probucol in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Probucol Angioplasty Restenosis Trial (PART). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 391 A.

84. O'Keefe JHJ, Stone GW, Mac Callister BDJ, et al. Lovastatin plus probucol for preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996; 77: 645 - 652.

85. Collins JA, Gill J, Morton B, et al. Fish oils and low- molecular weight heparin for the reduction of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: The EMPAR Study. *Circulation* 1996; 94: 1553 - 1560.

86. Whitwart HB, Rubin GS, Hollman J, et al. Effects of nifedipine on restenosis after PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1271 - 1276.

87. O'Keefe JH, Gnong LV, Hartzler GO, et al. Effects of diltiazem on complications and restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 67: 373 - 376.

88. Bell L, Luthinger D, Madri JA, Warnen SL. Autocrine angiotensin system regulation of bovine aortic endothelial cell migration and plasminogen activator involves modulation of proto-oncogene pp60 (c-src) expression. *J Clin Invest.* 1992; 89: 315 - 320.

89. Bundenburg B, Von Ameisvoot T, Ragg H, Wood CM. Receptor-mediated effects of angiotensin II on growth of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1992; 20: 746 - 754.

90. Presscott MF, Webb RL, Reidy MA. Angiotensin converting enzyme inhibitor versus angiotensin II AT1 receptor antagonist: Effects on smooth muscle cell migration and proliferation after balloon catheter injury. *Am J Pathol* 1991; 139: 1291 - 1296.

91. Osterrieder W, Muller RK, Powel JS, et al. Role of angiotensin II in injury- induced neointima formation in rats. *Hypertension* 1991; 18 (4 suppl): 1160 - 1164.

92. Wilson DP, Saward L, Zohrodka P, et al. Angiotensin II receptor antagonists prevent neointimal proliferation in a porcine coronary artery organ culture model. *Cardiovasc Res* 1999; 42 (3): 761 - 772.

93. Keider S. Angiotensin LDL peroxidation and atherosclerosis *Life Sci* 1998; 63 (1): 1 - 11.

94. Phom D, Loporte S, Penedin J, et al. What can angiotensin antagonists do that converting enzyme inhibition can't; the case of postangioplastic restenosis. *Can J Physiol* 1996; 74 (7): 867 - 877.

95. Herbert JM, Delisee C, Dol F, et al. Effect of SR 47436 a novel angiotensin II AT1 receptor antagonist, on human vascular smooth muscle cell in vitro. *Eur J Pharmacol* 1994; 14: 251 (2-3) 143 - 150.

96. Peico N, Remuzzi G. Angiotensin II receptor antagonists and treatment of hypertension and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hpertens* 1998; 7: 571 - 578.

97. D'Amico G. Comparability of the different registries on renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 113 - 118.

98. Goodfriend TL, Elliot ME, Catl KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334: 1649 - 1654.

99. Schoenberger JA; The Losartan Research Group. Losartan with hydrochlorothiazide in treatment of hypertension. *J Hypertens* 1995; 13 (Suppl 1) S43: 547.

100. Ed. Marvin Moser. Clinical management of hypertension. Professional Commications inc. USA , 1999.

101. Birkenhager BH, Leeuw PW. Non-peptide angiotensin type 1 receptor antagonists in the treatment of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 873 - 881.

102. Dahlof B, Devereux R, Hende T, et al. Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (The LIFE Study). *Am J Hypertens* 1997; 10: 705 - 713.

103. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. On behalf of Elite Study Investigators. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. (Evaluation of Losartan In Elderly Study ELITE-I). *Lancet* 1997; 349: 747 - 752.

104. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomized trial of the losartan heart failure survival study: ELITE-II. *Lancet* 2000; 355: 1582 - 1587.

105. The RESOLVD Pilot Study Investigators. Comperison of candesartan, enalapril and their combination in conjestive heart failure. *Circulation* 1998; 100: 1056 - 1064.

106. Di Pasquale P, Bucca V, Scolzo S, et al. Does the addition of losartan improve the beneficial effects of ACE inhibitors in patients with anterior myocardial infarction ? A pilot study. *Heart* 1999; 81: 606 - 611.

107. Spinar C, Vitovec J, Spinaroval L, et al. A comparison of intervention with losartan or captopril in acute myocardial infarction. *Eur J Heart Failure* 2000; 2: 91 - 100.

108. Acartürk E, Demir M, Demircan S, et al. Regression of left ventricular hypertrophy with losartan potassium therapy in patients with hypertension. *Curr Ther Research* 1998; 12: 819 - 825.

109. Cifkova R, Pelenka J, Hradec J, et al. Valsartan and atenolol in patients with severe essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 563 - 567.

110. Nalbantgil S, Yilmaz H, Gürgün C, et al. Comparison of valsartan and enalapril in regression of left ventricular hypertension . 3rd International Symposium on angiotensin II Antagonists. London 2000; Feb 28-March 2.

111. Nalbantgil S, Gürgün C, Yilmaz H, et al. Therapeutic effect of losartan in cases with Syndrom X. International forum on angiotensin II receptor antagonism. Monte Carlo 1999; Jan 27-30.

112. Daves RF, Goldberg D, Forman D, et al. Asempomatic cardiac ischemia pilot (ACIP) Study two year follow-up. Outcome of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95: 2037 - 2043.

113. Holmes DR, Holubkow R, Viestro RE, et al. Comparison of complications during percutaneous transluminal coronary angioplasty from 1977 to 1981 and from 1985 to 1986: The National Heart Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1149 - 1155.

114. Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, et al. Abrupt arterial closure complicating coronary angioplasty: Clinical, angiographic and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 926 - 935.

115. Deon LS, George CJ, Roubin GS, et al. Bailout and corrective use of Gianturco-Roubin flex stent after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 934 - 940.

116. Lincoff AM, Topol EJ, Chapelis A, et al. Intracoronary stent compared with conventional therapy for abrupt arterial closure complicating coronary angioplasty: A matched, case-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 866 - 875.

117. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91: 1676.

118. Goldberg SL, Colombo A, Nakamura S, et al. Benefit of intracoronary ultrasound in the deployment of Palmaz - Schatz stent. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 996.

119. Hall P, Colombo A, Almagor Y, et al. Preliminary experience with intravascular ultrasound- guided Palmaz - Schatz coronary stenting: The acute and short-term results on a consecutive series of patients. *J Intervent Cardiol* 1994; 7: 141.

120. Schömig A, Neumann FJ, et al. A comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084 - 1089.

121. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized, multicenter comparison of conventional versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study. *Circulation* 1998; 98: 1597 - 1603.

122. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing 3 antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting. STARS Study. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665 - 1671.

123. Urban P, Macayo C, Rupprecht H-J, et al. For the MATTIS Investigators. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high risk patients. *Circulation* 1998; 93: 215 - 227.

124. Michel E, Bertrand ME, Rupprecht H-J, et al. Double-blinded study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624 - 629.

125. Versaci F, Gaspardone A, Tomai A, et al. A comparison of coronary artery stenting with angioplasty of left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997; 336: 817 - 822.

126. Thibound M, Christophe B, Xavier H, et al. Effects of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1321 - 1324.

127. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, et al . A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patints with coronary artery disease: The CAVEAT Study Group. *N Engj J Med* 1993; 329: 221.

128. Wart DC, Leon MB, O'Neill W, et al. Rotational atherectomy multicenter study: Acute results, complications and 6-month angiographic follow-up in 709 patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 641.

129. Vandormael M, Reifart N, Preuster W, et al. Six months follow-up results following excimer laser angioplasty, rotational atherectomy and balloon angioplasty for complex lesions: ERBAC study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 57A.

130. Bittle JA, Sanborn TA, Tchong JE, et al. Clinical success, complications and restenosis rates with excimer laser coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1992; 701: 1533.

131. Bittle JA, Sanborn TA. Excimer facilitated coronary angioplasty. Relative risk analysis of acute and follow-up results in 200 patients. *Circulation* 1992; 86: 71.

132. Powell JS, Clozel JP, Muller RKM, et al. Inhibitors of angiotensin converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989; 245: 186 - 188.

133. Clozel JP, Hess P, Michael C, et al. Inhibition of converting enzyme and neointimal formation after vascular injury in rabbits and guinea pigs. *Hypertension* 1991; 18: I - 155 - I - 158.

134. Peters S, Götting B, Trümmel M, et al. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of B2 / C type lesions: The Val-PREST Trial . *J Invas Cardiol* 2001; 13: 93 - 97.

135. Mueek A, Seeger H, Lippert TH, et al. Effect of valsartan on the in vitro oxidation of low-density lipoprotein. *Proceedings of the 11th International Symposium on Atherosclerosis. Paris, Oct. 1997 (Abstr.).*

136. Marawetz H, Rueckschloss U, Niemann B, et al. Angitensin-II induces LOX-1, The human endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Can J Cardiol* 1999; Suppl B: 29B - 30B.

137. Friedemann G, Emmerich M, Dalfert P, et al. Proatherogene Effekte von Angiotensin II werden durch AT1- Rezeptoren vermittelt (Abstr.). *Perfusion* 1999; 2: 104.

138. Berry C, Hamilton CA, Brosnan MJ, et al. Investigation into sources of superoxide in human blood cells: Angiotensin II increases superoxide production in human internal mammary arteries. *Circulation* 2000; 101: 2206 – 2212.

139. Henderson RA. The Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) Trial protocol: A long term study of coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery in patients with angina. Br Heart J 1989; 62: 411.

140. RITA Trial Participants. Coronary angioplasty vs. coronary artery bypass surgery: The Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) Trial. Lancet 1993; 341: 573.

141. Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balino N, et al. Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel disease (ERACI): In-hospital results and 1- year follow-up. J Am Coll Cardiol 1993; 22:1993.

142. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, et al. For the German Angioplasty Bypass Surgery Intervention (GABI) Trial. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel disease. N Engl J Med 1994; 331: 1037.

143. CABRI Trial Participants. First year follow-up CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Intervention). Lancet 1995; 346: 1179.

144. King SB III, Lembo NS, Weintraub W, et al. Emory Angioplasty Versus Surgery Trial (EAST). Am J Cardiol 1995; 75: 42C.

145. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. N Engl J Med 1996; 335: 217 - 225.

146. Rodriguez A, Bernardi V, Navio J, et al. Argentine Randomized Study: Coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI – II): 30 – day and one - year follow-up results. J Am Coll Cardiol 2001; 31: 51 - 58.

147. Cohn JN, Tongoni G, et al. Effect of the Angiotensin Receptor Blocker Valsartan on Morbidity and Mortality in Heart Failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val - HEFT). Circulation 2000; 102: 21.