

## Antihipertansif İlaçların Koroner Kollateral Gelişimi Üzerine Etkileri

### Impacts of Antihypertensive Drugs on Coronary Collateral Development

Uğur KÜÇÜK<sup>1</sup> 

#### ÖZ

**Amaç:** Koroner görüntüleme sayılarındaki artış kronik total oklüzyon (KTO) hastalarıyla günlük pratikte daha çok karşılaşmamıza neden olmuştur. İskemik miyokart hücrelerinde önemli fonksiyonları olan kollateral dolaşımın önemi klinik araştırmalarda gösterilmesine rağmen, kollateral dolaşımın gelişimini etkileyen faktörler net değildir. Çalışmamızda, antihipertansif ilaçların kollateral gelişimine etkisi araştırılmak amaçlanmıştır.

**Araçlar ve Yöntem:** Çalışmamız retrospektif kohort çalışması olup koroner anjiyografi (KAG) sonucunda KTO tespit edilen ve 6 aydan uzun süredir düzenli antihipertansif ilaç kullanan 107 hasta dahil edildi. Hastalar, Rentrop sınıflandırmasına göre iki gruba ayrıldı.

**Bulgular:** 6 aydan uzun süreli anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri kullanan hastalarda istatistiksel olarak iyi gelişmiş kollateraller görüldü ( $p<0.001$ ). Çok değişkenli regresyon analizi sonucunda ise ilaçlar arasında ADE inhibitörü kullanımının iyi kollateral gelişimi ile ilişkisi gösterilmiştir (Odds oranı [OO]: 7.500, %95 güven aralığı [GA]: 2.345-23.984,  $p=0.001$ ).

**Sonuç:** Altı aydan daha fazla ADE inhibitörü kullanıldığında koroner kollateral gelişimini olumlu etkilemektedir. Medikal izlem düşünülen KTO hastalarında kollateral gelişimine katkı sağlayacağından antihipertansif ilaç tercihinde ADE inhibitörü grubu öncelikli tercih edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** ADE inhibitörleri; koroner arter hastalığı; koroner kollateral dolaşım

#### ABSTRACT

**Purpose:** Increase in the number of coronary imaging has caused us to encounter patients with chronic total occlusion (CTO) more often in daily practice. Although clinical trials have demonstrated the importance of collateral circulation, which has significant functions in ischemic myocardial cells, factors affecting the development of collateral circulation remain unclear. Our study aimed to investigate the impact of antihypertensive drugs on collateral development.

**Materials and Methods:** Our retrospective cohort study included 107 patients who were detected to CTO as a result of coronary angiography (CAG) and had been regularly taking the antihypertensive drug for more than six months. The patients were divided into two groups according to the Rentrop classification.

**Results:** Statistically well-developed collaterals were observed in patients using angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors for more than six months ( $p<0.001$ ). The multivariate regression analysis showed that among the medicines, the use of ACE inhibitors is associated with well-developed collaterals (Odds ratio [OR]:7.500, 95% confidence interval [CI]: 2.345-23.984,  $p=0.001$ ).

**Conclusion:** Using ACE inhibitor for more than six months affects coronary collateral development positively. The ACE inhibitor group should be prioritized when choosing the antihypertensive drug because they will contribute to collateral development in CTO patients who are considered for a medical follow-up.

**Keywords:** ACE inhibitors; coronary artery disease; coronary collateral circulation

Gönderilme tarihi: 20.08.2021; Kabul edilme tarihi: 01.01.2022

<sup>1</sup> Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Uğur Küçük, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye.  
e-posta: drugurkucuk@hotmail.com

**Makaleye atf için:** Küçük U. Antihipertansif ilaçların koroner kollateral gelişimi üzerine etkileri. Ahi Evran Med J. 2022;6(2):137-142.  
DOI: 10.46332/aemj.985027

## GİRİŞ

Koroner arter hastalıkları (KAH) dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir.<sup>1</sup> İskemik kalp hastalıklarında (İKH) tıkalı koroner arterin beslediği miyokarda oluşan enfarkt boyutu kalp yetmezliği ciddiyeti ve tekrarlayan ölümcül aritmiler gibi istenmeyen olaylarla ilişkilidir.<sup>2</sup> Teorik olarak epikardiyal koroner arterlerde kritik iskemi sonucunda miyokardın hayati fonksiyonlarını devam ettirmesinde koroner kollateral dolaşım (KKD) önemli rol oynar. Yeterli düzeyde gelişmiş KKD istenmeyen olayları azaltarak ani kardiyak ölümleri azalttığı gösterilmiştir.<sup>3</sup>

Epikardiyal koroner arter tıkanmasını takiben yeni damar oluşumu (anjiojenез) ya da var olan damarda büyüme sonucunda (vaskülojenез) kollateral damarlar görüntülenebilir. Hipertansiyon (HT), diyabet, sigara kullanımı ve düzenli egzersiz KKD gelişiminde önemli rol oynar.<sup>4</sup>

Kalp krizi öncesi anjina pektorisin varlığı da kollateral gelişiminde önemli faktördür. Ek olarak, KKD gelişiminde artmış serum endokan düzeylerinin rol oynadığı gösterilmiş ve çeşitli faktörlerin kollateral gelişiminde rol oynadığı bilinmesine rağmen mekanizma net olarak aydınlatılamamıştır.<sup>5</sup>

Renin anjiyotensin aldosteron sistemini (RAAS) etkileyen ilaçlar ve beta blokörler (BB) kalp yetmezliği (KY), böbrek hastalıkları, aritmi, akut koroner sendrom (AKS) ve HT gibi çeşitli klinik durumlarda etkileri gösterilmiş ve güvenilir ilaçlardır.<sup>6,7</sup> Özellikle, ADE inhibitörlerinin antiaterojenik, antitrombotik ve antiinflamatuvar gibi vasküler koruyucu özellikleri endotel fonksiyonlarda önemli rol oynarlar. Benzer şekilde BB'ler de antioksidan etkisiyle ADE inhibitörlerine benzer şekilde endotel fonksiyonları üzerinde etkilidirler.<sup>8</sup> İnme, Diabetes Mellitus (DM), periferik ve kalp damar hastalarında iskemik olayları azaltarak sekonder korunmada önemli rol oynayan ADE inhibitörü ve BB'lerin kollateral damar üzerine etkileri net değildir.

Çalışmamızın amacı, KKD gelişiminde antihipertansif ilaçların etkileri araştırılması hedeflenmiştir.

## ARAÇLAR ve YÖNTEM

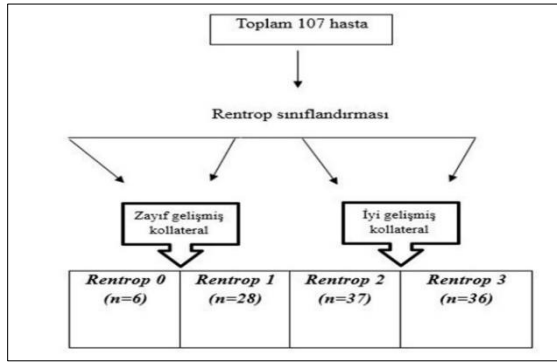
### Hasta Seçimi

Retrospektif kohort çalışmamız 107 hastadan oluşuyordu. Çalışmaya hastanemizde Ocak 2013 ve Ocak 2020 tarihleri arasındaki koroner arter iskemi kanıtı ( yeni tanı sol ventrikül duvar hareket kusuru olan hastalar, miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi ve koşu bandı egzersiz testinde iskemi kanıtı olanlar) olup KAG yapılan hastalar dahil edildi. Çalışmaya sadece tek damar KTO ve 6 aydan uzun süredir düzenli antihipertansif ilaç kullanan hastalar dahil edildi. Çalışmamıza, yeni tanı KAH nedeniyle hastane içinde girişim uygulananlar, malign hastalığı, aktif enfeksiyonu olanlar, akut serebrovasküler hastalığı olan, ciddi kapak hastalığı olanlar, immünsüpresif tedavi alanlar, bilinen bağ dokusu hastalığı olanlar, kronik böbrek yetersizliği olanlar (serum kreatinin>1.5 mg/dL), 18 yaşından küçük hastalar, koroner arter baypas grefti olanlar ve çok damar KTO hastaları dahil edilmedi. Laboratuvar değerleri yatış sırasında üst ekstremitte periferik venlerden alınan kan örneklerinden çalışıldı. Demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Çalışma öncesi Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2020-02 Karar tarih:10.02.2021) ve çalışmamız Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi.

### Kollateral Dolaşımın Sınıflandırılması

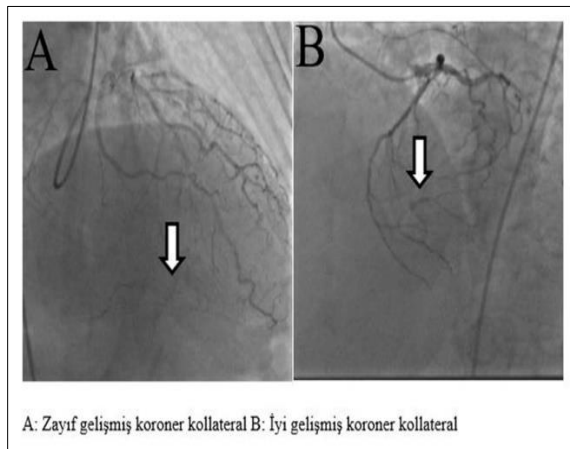
Rentrop 0 ve 1 zayıf gelişmiş kollateral olarak, Rentrop 2 ve 3 ise iyi gelişmiş kollateral olarak kabul edildi. 36 hasta rentrop 3, 37 hasta rentrop 2, 28 hasta rentrop 1 ve 6 hasta rentrop 0 olarak değerlendirildi (Şekil 1).

Rentrop 0 ve 1 zayıf gelişmiş kollateral olarak (Grup 1, n= 34), Rentrop 2 ve 3 ise iyi gelişmiş kollateral olarak kabul edildi (Grup 2, n= 73).



Şekil 1. Çalışmanın akış şeması

Hastaların gruplara ayrılmasında literatürde tanımlanan Rentrop sınıflandırması kullanıldı.<sup>9</sup> Sınıflamaya göre, KKD 0'dan 3'e derecelendirildi. Derece 0=epikardiyal arterde herhangi bir kollateral dolaşım yok, derece 1=epikardiyal arterin sadece yan dallarının kollateral akımla doldurulması, derece 2=epikardiyal arterin gövdesinin kollateral yoluyla kısmen doldurulması, derece 3=epikardiyal damarın kollateral akım sayesinde tam olarak doldurulması olarak derecelendirildi.<sup>9</sup> (Şekil 2).



Şekil 2. Koroner kollateral örnekleri

### Koroner Anjiyografi

Femoral veya radyal yaklaşımla standart Judkins tekniğini kullanarak tüm hastalara deneyimli kardiyolog tarafından KAG yapıldı (GE Healthcare Innova 2100, New Jersey, USA). Anjiyografik görüntüler deneyimli kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner arterlerde %50'den fazla darlık izlenmesi stenoz olarak tanımlandı.

### Tanımlar

Hipertansiyon, sistolik kan basıncı 140 mmHg ve / veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg üzerinde olan veya antihipertif ilaçların kullanımı olarak tanımlandı. Diyabet, açlık kan şekeri 126 mg / dl üzerinde olan veya antidiyabetik ilaç kullanımı olarak tanımlandı.

Hiperlipidemi, lipid düşürücü ilaç kullanmak ya da açlık total kolesterol  $\geq 200$  mg / dL veya trigliserit  $\geq 150$  mg / dL üzerinde olmak olarak tanımlandı. Sigara içiciliği ise son 6 aydan uzun süredir sigara kullanımı olarak tanımlandı.

### İstatiksel Analiz

SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) uygulaması kullanılarak istatistiksel veriler elde edildi. Kolmogorov-Smirnov testi sürekli değişkenlerin dağılımını değerlendirmek için kullanıldı. Analiz sonucunda elde edilen sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak; kategorik değişkenler ise yüzde ve sayı olarak ifade edilmiştir. Kolmogorov-Smirnov normalite testini geçemeyen veriler ortanca ve %25-75 çeyrek değerler arası genişlik olarak ifade edilmiştir. Normal dağılıma uyan ve uymayan parametrelerin karşılaştırılmasında sırasıyla t-testi ve Mann-Whitney testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare Analizi kullanılmıştır. Değişkenlerin kollateral gelişimine etkisini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Standartlaştırılmış beta katsayılarıyla birlikte %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. P değerleri 0.05'in altında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Çalışmamız 107 hastadan oluşuyordu (80 erkek ve 27 kadın; ortalama yaş:  $64.3 \pm 11.8$ ). Hastalara ait demografik ve laboratuvar sonuçları tablo 1'de gösterildi. Gruplar arasında HT, diyabet, yaş ve sigara kullanıcılığı arasından fark izlenmedi ( $p > 0.05$  hepsi için). 50 hastada Sağ koroner arter (RCA) en sık sorumlu lezyon olarak görülürken ardından 36 hastada sol ön inen arter (LAD) ve 21 hastada ise sirkumfleks arter (Cx) sorumlu lezyon olarak görüldü. Medikal tedavi alan hastalarda en sık kullanılan ilaç 37 hasta ile ADE inhibitörleri olduğu görüldü (Tablo 1). Yaş,

kadın cinsiyet, total kolesterol, trigliserid ve antihipertansif ilaçların kollateral gelişim üzerine etkileri incelemek için tek ve çok değişkenli regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli regresyon analizinde total kolesterol ve ADE inhibitörleri kullanımı ilişkili bulundu. ( $p=0.017$ ,  $p<0.001$  sırasıyla). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda ise ilaçlar arasında ADE inhibitörü kullanımının ilişkisi gösterilmiştir (OO: 7.500, %95 GA: 2.345-23.984,  $p=0.001$ ; Tablo 2).

**Tablo 1.** Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	Grup 1 (n=34 hasta) (Zayıf gelişmiş kollateral)	Grup 2 (n=73 hasta) (İyi gelişmiş kollateral)	P
Yaş (yıl)	63.9±12.2	64.4±11.6	0.825
Kadın cinsiyet n (%)	9 (26)	18 (25)	0.936
HT n (%)	20 (57)	30 (42)	0.132
DM n (%)	8 (23)	29 (40)	0.075
Sigara içimi n (%)	8 (23)	16 (22)	0.941
SVEF (%)	49.74±5.45	50.33±5.32	0.953
Glukoz mg/dL	122.93±25.65	117.20±24.34	0.494
Kreatinin (mg/dL)	0.80±0.16	0.79±0.17	0.744
HDL (mg/dl)	45.28±8.63	47.66±8.22	0.957
LDL (mg/dl)	128.60±32.02	145.20±38.66	0.239
Kolesterol (mg/dL)	209.58±52.81	234.80±46.52	0.568
TG (mg/dL)	216 (138.25-254)	197 (156-243.50)	0.981
Hemoglobin g/dL	13.04±1.32	12.89±1.55	0.529
Sorumlu lezyon, n (%)			0.616
LAD	13 (37)	23 (32)	
Cx	8 (23)	13 (18)	
RCA	13 (38)	37 (57)	
Medikal tedavi n (%)			
ADE inhibitörü	4 (11)	35 (49)	<0.001
ARB	6 (18)	8 (11)	0.366
Beta bloker	13 (38)	18 (25)	0.149
KKB	5 (14)	8 (11)	0.754
Diğerleri	6 (17)	4 (6)	0.076

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserid, LAD: Sol ön inen arter, Cx: Sirkumfleks, RCA: Sağ koroner arter, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokörü

**Tablo 2.** Koroner kollateral gelişimi için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi

Değişkenler	Tek değişkenli			Çok değişkenli		
	p	OO	%95 GA	p	OO	%95 GA
Yaş	0.823	1.004	0.970-1.039			
Kadın cinsiyet	0.968	0.981	0.389-2.474			
DM	0.079	2.276	0.908-5.705			
HT	0.134	0.536	0.237-1.213			
Kolesterol	0.017	1.011	1.002-1.019	0.021	1.011	1.002-1.020
TG	0.572	0.999	0.994-1.003			
ADE inhibitörü	0.001	7.331	2.346-22.905	0.001	7.500	2.345-23.984
ARB	0.147	0.431	0.138-1.344			
Beta bloker	0.196	0.564	0.237-1.345			
KKB	0.638	0.750	0.226-2.487			

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, TG: Trigliserid, ADE: anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokörü, OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, koroner anjiyografide koroner arter tam tıkanıklığı saptanan hastalarda farklı antihipertansif ilaç kullanımlarının koroner kollateral gelişimi ile arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışma sonucunda, iyi kollateral gelişimine anjiyotensin reseptör blokeri (ARB), BB ve kalsiyum kanal blokerlerinin (KKB) katkısının olmadığı fakat ADE inhibitörü kullanımı iyi kollateral gelişiminin bağımsız belirleyicisi olarak bulundu.

Koroner arterlerin tam tıkalı olmasını takiben, sistolik fonksiyonlarda azalma, kapak yetmezlikleri ve istenmeyen ölümcül aritmilerin sıklığı artar. İyi gelişmiş KKD, istenmeyen olayları önleyebilir ve kalbin fonksiyonlarını devam ettirebilmesinde önemli rol oynar.<sup>10</sup>

Arteriogeneze monosit gibi inflamatuvar hücreleri önemli rol oynarlar. Diyabet ve HT tanılı hastalarında bozulmuş migrasyon neticesinde bu hastalarda kötü kollateral olması beklenir.<sup>11</sup> Bizim çalışmamızda gruplar arasında anlamlı fark gösterilemedi. Hasta sayılarının az olmasının etkili olabileceğini düşünüyoruz. Hiperkolesterolemi, klasik kardiyovasküler risk faktörü olup artmış düzeylerinin anjiogenezi olumsuz etkilediği bilinmektedir.<sup>12</sup>

Anjiyogeneze süreci, domino taşları gibi birbirini tetikleyen ardışık uyarılardan oluşur. ADE, inaktif anjiyotensin 1'i (AT1) anjiyotensin 2'ye (AT2) dönüştürür ve bradikinin aktivasyonunda önemli rol alan dipeptidil karboksipeptidazdır. Teorik olarak ADE inhibitörleri, AT2 sayısını azaltır ve bradikinin artışına neden olurlar ve ADE aktivitesinin inhibisyonu sonucunda nitroz oksit (NO) üretimi olmaktadır. NO, endotel disfonksiyonu üzerinde olumlu etkileri çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>13</sup> Ek olarak, in vitro insan koroner arterinde endotel rüptürünü takiben bradikinin artışı NO aktivasyonu sonucunda anjiogenezi olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.<sup>14</sup> Çalışmamız sonuçları in vitro çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir.

ARB'ler, hayvan deneylerinde miyokardiyal kapiller direnci anlamlı olarak etkileyebileceği gösterilmiştir.<sup>15</sup> Her ne kadar kapiller direnci onarmasına rağmen

çalışmamızda da görüldüğü gibi kollateral gelişimi üzerine olumlu etkisi izlenmedi.

BB ve KKB'ler, koroner arter dilatasyonu, artmış kollateral akım ve sol ventrikül duvar stresi azalmasını sağlayarak iskemik kalp hücrelerinde önemli rol oynarlar.<sup>16</sup> Kollateral kan akımını teorik olarak artırsalar da çalışmamızda görüldüğü gibi kollateral gelişiminde ARB'lere benzer şekilde etkileri görülmedi.

ADE inhibitörü tedavisi, kollateral gelişimine olumlu etkiler gösterebilir. ADE inhibitörleri antihipertansif ilaç olarak reçete edilse de en önemli faydaları özellikle KY ve AKS hastalarında mortaliteyi azaltmasıdır.<sup>17</sup>

Çalışmamız bazı kısıtlılıklar vardı. İlk olarak hasta sayısının az, retrospektif ve tek merkezli olmasıdır. İkinci olarak çalışmamızda hasta sayısının az olmasından dolayı tüm ADE inhibitörü, ARB, BB ve KKB hakkında bilgi sahibi değiliz. Üçüncül olarak, koroner kollateral dolaşımının değerlendirilmesinde pozitron emisyon tomografi gibi niceliksel yöntemler kullanılmadı. Son olarak ise çalışma hastalarımızın düzenli ve programlı fiziksel aktiviteleri olmadığından egzersizin ve süresinin koroner kollateral gelişimi üzerindeki etkisi hakkında bilgi sahibi değiliz. Çalışma sonuçlarının global olarak kullanılabilmesi için prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Başarısız girişim ya da medikal tedavi altında takip edilecek KTO hastalarında miyokard perfüzyonunda iyi gelişmiş kollaterallere ihtiyaç duyulduğundan bu hastalarda ADE inhibitörü kullanımı tercih edilebilir.

### Çıkar Beyanname

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

### Etik Kurul İzni

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2020-02 Karar tarih:10.02.2021)

### Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: UK. Veri toplama/İşleme: UK. Veri analizi ve yorumlama: UK. Literatür taraması: UK. Yazım: UK. Gözden geçirme ve düzeltme: UK. Danışmanlık: UK.

### KAYNAKÇA

1. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):16812-16823.
2. Pezawas T, Diedrich A, Robertson D, et al. Risk of arrhythmic death in ischemic heart disease: a prospective, controlled, observer-blind risk stratification over 10 years. *Eur J Clin Invest.* 2017;47(3):231-240.
3. Nathoe HM, Koerselman J, Buskens E, et al. Determinants and prognostic significance of collaterals in patients undergoing coronary revascularization. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):31-35.
4. Pohl T, Seiler C, Billinger M, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1872-1878.
5. Gürbüz AS, Alsancak Y, Öztürk S, ve ark. The relationship between coronary collateral circulation and serum endocan levels in patients with coronary chronic total occlusions. *Koşuyolu Heart J.* 2019;22(1):25-29.
6. Burnett H, Earley A, Voors AA, et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circ Heart Fail.* 2017;10(1):e003529.
7. Sim HW, Zheng H, Richards AM, et al. Beta-blockers and renin-angiotensin system inhibitors in acute myocardial infarction managed with in-hospital coronary revascularization. *Sci Rep.* 2020;10(1):15184.
8. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):856-870.
9. Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, Van Buskirk M. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. *Am J Cardiol.* 1988;61(8):677-684.
10. Nombela-Franco L, Iannaccone M, Anguera I, et al. Impact of Chronic Total Coronary Occlusion on Recurrence of Ventricular Arrhythmias in Ischemic Secondary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Recipients (VACTO Secondary Study): Insights From Coronary Angiogram and Electrogram Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(8):879-888.
11. Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(5):465-476.
12. Van Belle E, Rivard A, Chen D, et al. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation* 1997;96(8):2667-2674.
13. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation.* 1996;94(3):258-265.
14. Miura S, Matsuo Y, Saku K. Transactivation of KDR/Flk-1 by the B2 receptor induces tube formation in human coronary endothelial cells. *Hypertension.* 2003;41(5):1118-1123.

15. Schieffer B, Wirger A, Meybrunn M, et al. Comparative effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling after myocardial infarction in the rat. *Circulation*. 1994;89(5):2273-2282.
16. Kern MJ, Petru MA, Ferry DR, et al. Regional coronary vasoconstriction after combined beta-adrenergic and calcium channel blockade in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(6):1438-1450.
17. Bonnefoy E, Kirkorian G. La mortalité des syndromes coronariens aigus [Mortality of myocardial infarction]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2011;60(6):311-316.