

Kardiyovasküler Sistem Hastalıklarında Sempatik Sinir Sisteminin Etkisi ve İlaçların Rolü

THE EFFECTS OF SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM DISEASE AND THE ROLE OF DRUGS

Mustafa CEMRİ*, Bülent BOYACI**

* Uz.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

** Yrd.Doç.Dr, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, ANKARA

Özet

Kardiyovasküler sistem hastalıkları sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile yakından ilgilidir. Sempatik aktivasyonun önemini bilerek uygun ilaç seçimi yaparsak, kardiyovasküler sistem hastalıklarında morbidite ve mortaliteyi azaltabiliriz. Bu derlemenin amacı, kardiyovasküler sistem hastalıkları üzerinde sempatik sinir sisteminin etkileri ve kullanılan ilaçların rolünü literatür bilgileri ışığında gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler sistem hastalığı, Sempatik sinir sistemi, İlaç

T Klin Kardiyoloji 1999, 12:139-144

Kalbın debisi, iletim sistemi, koronerler ve kan basıncı üzerinde hem normal koşullar altında hem de hastalık hallerinde sempatik sinir sisteminin önemli bir etkisi vardır (1,2). Sempatik merkezler beyin kökü ve medulla oblongatada bulunur (3). Buradan çıkan sempatik sinirler spinal kord içinden geçerek ganglionları oluşturur. Sempatik ganglionlardan çıkan sinirler de kalp, arter, ven, böbrek, deri, ter bezleri ve adrenal medulla gibi farklı organların innervasyonunu sağlar. Sempatik sinir uçlarında nörotransmitter olarak noradrenalin (NA) bulunmasına karşılık nöropeptit Y ve ATP'nin de rolü vardır (4). Sinaptik kavşak sonrası düzeyde, NA'nın etkisi) α_1 ve α_2 adrenerjik reseptörler yanısıra (3-adrenerjik reseptörleri içeren vasküler düz kas hücreleri ve miyositler üzerinedir. β reseptörleri vazodilasyon sağlarken, (3. reseptörleri

Geliş Tarihi: 23.04.1999

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa CEMRİ
Işık Sokak 5/10
06570 Tandoğan, ANKARA

T Kim J Cardiol 1999, 12

Summary

Cardiovascular system diseases strongly correlates with sympathetic nervous system activation. If we choose proper drug by knowing the importance of sympathetic activation, we can reduce the morbidity and mortality in the cardiovascular system diseases. The aim of this review is to summarize the effects of sympathetic nervous system on the cardiovascular system disease, and the role of drugs in the light of current literature.

Key Words: Cardiovascular system disease, Sympathetic nervous system, Drug

T Klin J Cardiol 1999, 12:139-144

inotropiden sorumludur. α_1 ve α_2 reseptörleri esas olarak vazokonstriksiyonla ilgilidir.

Sempatik sinir sistemi aktivitesini ölçmek için çeşitli ölçüm yöntemleri kullanılabilir (5,6). Bunları şu şekilde özetlemek mümkündür.

1-Kalp hızı

Sempatik tonus artışının basit bir göstergesidir. Hem genel popülasyonda hem de konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi bir hastalığı bulunanlarda, kalp hızının mortalitenin önemli bir belirleyicisi olduğu yıllardır bilinmektedir (7,8). Framingham çalışmasında, kalp hızı düşük olanların, sigara içmeyen ve düşük kan basıncı olanlar gibi uzun ömürlü olduğu görülmüştür. Son bir çalışmada, miyokard infarktüsünden sonra, kalp hızının hastane mortalitesi ve 6 aylık mortalitenin önemli ve bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (7).

2-Plazma noradrenalin düzeyi

NA'in plazma düzeyindeki değerlerinin sempatik sinir sisteminin bir belirteci olduğu ve

dolayısı ile sempatik aktivasyonda NA'in plazma düzeylerinin arttığı kabul edilmektedir. Fizyolojik olarak, sempatik aktivite azaldığında (örneğin uykuda) NA konsantrasyonu azalır; sempatik aktivite arttığında (örneğin ayağa kalkıldığında, yürürken ve egzersizle, basamaklı olarak) NA konsantrasyonu artar. Konjestif kalp yetmezliği, esansiyel hipertansiyon ve akut koroner sendrom gibi hastalık hallerinde bu artış çok belirgindir. Plazma NA düzeyinin ölçülmesi yaygın kullanılan, pratik bir yöntemdir.

NA sadece dolaşımda bulunan bir hormon değil, aynı zamanda sinaptik aralıkta bulunan bir nörotransmitterdir. Sinaptik aralıkta bulunan katekolaminlerin sadece küçük bir kısmı dolaşıma karışır. Bundan dolayı NA'm plazma konsantrasyonu ölçüldüğünde adrenerjik sinaptik aralıktaki lokal katekolamin konsantrasyonu olduğundan daha az tahmin edilebilir. NA ölçümünde bunun dikkate alınması gerekir.

3-NA yayılımının ölçülmesi

NA yayılımı vücutta heterojen bir özellik göstermekte, en belirgin bölgesel yayılım kalp ve böbrekte olmaktadır. İlgili organların venlerine kateter yerleştirilerek, nükleer teknikler ile ölçülebilir. Zor bir yöntem olmasına karşın, sempatik aktivasyon konusunda daha doğru bilgiler verir.

4-Mikronörografi

Peroneal sinir gibi yüzeysel bir sinire mikroelekrot yerleştirilerek direkt olarak sempatik sinir sistemi aktivitesi belirlenebilir. Sempatik sinir sistemi aktivitesi farklı dokularda farklı olabilir. Örneğin, adale sempatik sinir sistemi aktivitesi esansiyel hipertansiyon, obezite ve kalp yetmezliğinde artarken aynı durumlarda deri sempatik sinir sistemi aktivitesinde değişiklik olmaz (9).

5-Kalp hızı değişkenliği (KHD)

KHD, tonik vagal aktivite indeksi olarak bilinir; sinüs nodu düzeyinde vagal sinirden salgılanan asetilkolin ve sempatik sinirden salgılanan NA arasındaki karşılıklı etkileşimin sonucu kalp hızı değişikliklerini ifade eder. Yirmidört saatlik elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki aralıkta zaman bazında ya da kalp

hızı sinyallerini frekans ve yoğunluklarına göre ayırarak frekans bazında kalp hızı değişkenliği ölçülebilir (10,11).

Vagal aktivite azaldığında ya da sempatik aktivite baskın olduğunda KHD azalır. Akut miyokard infarktüsü (MI), konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve hipertansiyon (HT) gibi KHD'nin azaldığı durumlarda mortalite riski yükselir. (3-blokerlerin vagal aktiviteyi arttırdığı, sempatik aktiviteyi azalttığı ve bundan dolayı da protektif etkili olduğu kabul edilmektedir. Diltiazem sempatik tonusu azaltır ancak parasempatik aktiviteyi arttırmaz. Angiotensin converting enzim inhibitörü (ACEI), kalp yetmezliği olan hastalarda parasempatik aktiviteyi artırır.

6-Barorefleks sensitivitesi (BRS)

BRS, arter kan basıncında artışa cevap olarak kalbin vagal efferent aktivitesindeki artış kabiliyetini ölçer. KB'nı yükseltmek için sıklıkla ot-agonist fenilefrin kullanılır. KHD'nde olduğu gibi ölçülen parametre kalp hızı (KH) daha kesin bir ifade RR aralığının süresidir. Arteriyel kan basıncının 1 mmHg artışının sonucunda RR aralığında milisaniye cinsinden artış BRS olarak ifade edilir.

1982'de ilk olarak köpeklerde MI seyrinde azalmış BRS'nin ventrikül fibrilasyonu riskini arttırdığı gösterilmiştir (12). İnsanlarda yapılan başka bir çalışmada, MI sonrası birinci ayda baskılanmış BRS var ise ölüm riskinin önemli derecede arttığı bulunmuştur (3).

Kardiyovasküler sistem hastalıklarının başlıcaları üzerinde sempatik sinir sisteminin etkilenen ve bu etkileşimde kullanılan ilaçların rolü bundan sonraki kısımda açıklanmaya çalışılacaktır:

1-Hipertansiyon

Hipertansiyon sadece bir KB'yı yükselmesi değildir. Kolesterol, trigliserit, glikoz, insülin yükseklikleri; Hct ve plazma NA yükseklikleri; HDL düşüklüğü, obezite ve taşikardinin eşlik ettiği metabolik bir sendromdur (13). Sempatik aktivasyonun, hipertansiyonun başlatıcısı olduğuna dair kanıtlar hayvan ve insan deneylerinde elde edilmiştir. Hipertansiyonun daha genç yaşta başlamasında sempatik sinir sisteminin daha etkin rol aldığı görülmüştür. Genel popülasyonda hipertan-

siyonlu hastaların %30'unda sempatik tonus artışı bulunmuştur (9). Sempatik aktivasyon sadece KB'nin yükselmesinde değil, aynı zamanda hipertansiyona bağlı kalp, böbrek ve beyin gibi uç organ hasarının hızlanmasında da etkilidir.

Sempatik uyarı kardiyak ve vasküler hipertrofiyi artırır. Koroner damarların hipertrofisi neticesinde koroner rezerv azalır ve koroner spazm eğilimi artar. Hipertansiyonda meydana gelen sol ventrikül hipertrofisi, başlangıçta kalbin pompalama gücünü arttıran adaptif bir durumdur. Ancak zamanla kötü klinik sonuçlara neden olur. Bunlarda, kalp krizi, konjestif kalp yetmezliği, ventrikül aritmisi ve ani ölüm daha fazladır (14).

Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek kalp hızı olan normotansif kişilerde ileride hipertansiyonun daha sık geliştiği görülmüştür. Bu da sempatik sinir sisteminin etkisi olarak değerlendirilmiştir (15). Yüksek kalp hızı, koroner morbidite ve mortalitenin, ayrıca ani ölümün prediktörüdür. Yüksek kalp hızı ateroskleroza artırır (9).

Kullanılan antihipertansif ilaçlar 7 ana sınıfa ayrılabilir:

Ia-a,blokerler(prazosin,doksazosin ve diğerleri):

Bu ajanlar vasküler düz kasa karşı sempatik motor nöronların etkisini bloke eder. Sempatik etki azalır, endotel fonksiyonu korunur ve nitrik oksit üretimi artar.

Ib-oc₂-agonistler(klonidin ve oc-metil dopa):

Santral sinir sisteminde a₂-reseptörlerinin uyarılması periferik sempatik etkiyi azaltır ve periferik vazodilatasyon görülür.

II-p-adrenerjik blokerler:

p-blokerlerin kan basıncını düşürücü etkisi tam anlaşılammıştır. Kalp hızı ve plazma renin-angiotensininde azalma etkili olabilir, f₂-blokerler kan basıncını efektif olarak düşürürler aynı zamanda iskemik kalp hastalığında ani ölüm ve reinfarktüs oranını azaltırlar. Ancak, bir yandan f₂-blokaj yapılırken, diğer taraftan a-sempatik etki devam eder, a-stimülasyon kardiyak miyositlerde büyümeyi artırır (9). Bu beklendiği gibi p-blokerlerin neden sol ventrikül hipertrofisini yeterince azaltmadığını açıklayabilir.

III-Kalsiyum antagonistleri (KA):

Vasküler selektifliklerinin ve farmakolojik özelliklerinin farklılıklarından dolayı herbiri diğerinden farklıdır (16-19). Kalsiyum antagonistlerinin etkilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada kısa etkili dihidropiridin grubu KA'nin plazma NA düzeyini %28.6±2.5 KH'nı %13.7±1.4 arttırdığı bulunmuştur (13). Uzun etkili dihidropiridin grubu KA'nin ise NA düzeylerini hafif yükselttiği ve KH'nda değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada hem plazma NA düzeyi hem de KH uzun etkili dihidropiridin grubu olmayan KA ile azalmıştır. Kailsam ve ark. verapamil (günde, 240-480mg) ile uzun etkili dihidropiridin grubu bir ilacı (felodipin, 5-10mg/gün) karşılaştırmış; verapamil KH'nı azaltırken felodipin değiştirmemiş; plazma NA düzeyi verapamil ile azalırken, felodipinle önemsiz bir artış olmuştur (16). Verapamil plasebo ile karşılaştırıldığında β-blokerlerin etkilerine benzer şekilde ani ölüm, reinfarktüs ve sabahları görünen infarktüs riskini azaltır.

Sonuç olarak, kısa etkili KA sempatik aktiviteyi uyarır. Sempatik aktivasyon uzun etkili dihidropiridin grubu KA ile daha az belirgindir ve uzun etkili dihidropiridin grubu olmayan KA ile azalır. Kısa etkili KA'nin kullanıldığı bazı çalışmalarda gözlenen morbidite ve mortalitedeki artış için muhtemel bir patofizyolojik açıklamayı bu veriler göstermektedir.

IV- Diüretikler:

Diüretiklerin KB'm düşürücü etkisinin mekanizması kesin değildir. Ancak, sodyum dengesi ve sempatik tonusun azalmasına etkileri açıktır fakat yüksek dozlarda, refleks nörohumoral cevaba neden olarak renin ve katekolamin düzeyini arttırlar.

V- ACEI:

Angiotensin II vagal tonusu azaltır, sempatik tonusu artırır, NA salınımını artırır, vasküler düz kasta güçlü bir vazokonstriktördür, düz kas için büyüme faktörüdür. ACEI, angiotensin II oluşumunu engelleyerek tüm bu etkileri tersine çevirir.

VI-Angiotensin II reseptör blokerleri:

Etkileri ACEI ile benzerdir. Öksürük ve angioödem gibi yan etkileri yoktur.

VII-İmidazolin (I) reseptör blokerleri (Rilmenidin):

Rilmenidin beyin sapı ve böbrekte imidozolin reseptörlerine selektif olarak bağlanır. Bu selektif bağlanışın sonucu sempatik tonüste azalmadır. Ayrıca plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron düzeylerinde azalma olur(4).

2-Kalp yetmezliği

Kalp yetmezliğinin farklı şekillerini ayırt etmek için farklı adlandırmalar kullanılmıştır: Yüksek ve düşük debili, sağ ve sol, ileri ve geriye doğru, akut ve kronik, sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği gibi. Kalp yetmezliğinin bu farklı klinik yansımalarının çoğunda sempatik bir aktivasyonun olduğu dikkati çekmiştir (20-23).

Kalp yetmezliğinde, nörohormonal aktivasyon başlangıçta yararlıdır, kan gastrointestinal sistemden kalp gibi daha hayati organlara yöneltilir, kan basıncı ve kalp debisi desteklenir. Renal vazokonstriksiyon vital organlara perfüzyonu arttırmaya yardım edecek tuz ve su tutulmasına yol açar. Bununla birlikte uzamış ve aşırı sempatik stimülasyon hem kardiyak hem de vasküler düzeyde kötü sonuçlara neden olur. Aşırı ve devamlı sempatik uyarı miyokard O₂ ihtiyacını artırır, apopitotik ve nekrotik hücre ölümü olur, sol ventrikül volümü ve duvar stresi artar, sol ventrikül yeniden şekillenmesi ve fibrozisi görülür ve sonuçta diyastol sonu basıncı artışı ile tipik kalp yetmezliği semptom ve bulguları ortaya çıkar.

Sempatik sinir uçlarından NA salgılanması angiotensin II ile arttırıldığı için ACEI dolaşımdaki NA düzeyini azaltır. ACEI KKY'nin tedavisinde köşe taşıdır. KY'nin tüm evrelerinde mortaliteyi azaltır, başlangıç nörohormonları daha yüksek olanlarda mortaliteyi daha çok azaltır. Bununla birlikte, nörohormonların uzun süreli azaltılması ACEI ile başlanmamıştır. ACEI plazma angiotensin II düzeyini azaltır ancak angiotensin H'nin tam kronik baskılanmasını başarmak zordur. VHeFT II çalışmasında enalaprilin yaşam süresine olumlu etkisi dolaşımdaki NA düzeyinin azalması ile ilgili bulunmuştur (23).

Kalsiyum antagonistlerinin kronik kalp yetmezliği prognozunu düzelttiği gösterilememiştir (24).

Kalp yetmezliğinde kalp aşırı sempatik uyarıya maruz kalır. Kalbin başlangıçtaki yanıtı β , reseptörlerinde artış ve kontraktiletiyi arttırmaya yöneliktir, ancak bir süre sonra beta reseptörleri downregülasyona uğrar.bu nedenle, beta uyarıya cevap azalır. Düşük doz beta bloker tedavisi ile beta adrenerjik reseptörlerin duyarlılığı korunarak kontraktileti artırılabilir (22).

Hem hayvan hem de insan çalışmalarında β -blokerlerin sol ventrikül yeniden şekillenmesini geciktirdiği, kalp yetmezliği sendromunun progresyonunu morbitide ve mortalitedeki azalma ile birlikte önlediği gösterilmiştir (24-26). β -bloker tedavisine düşük dozda başlanarak, hastanın tolere edebileceği doza basamaklı olarak arttırılır.Üçüncü aydan sonra yararlı etkiler ortaya çıkar. Ayrıca ani ölüm riskini azaltır. Kronik kalp yetmezliği tedavisinde β - blokerler tek başına değil de sık olarak kullanılan diüretik, ACEI ve digoksine ilave olarak düşünülmelidir. Ayrıca hem β -bloker hem de cc-bloker etkili Carvedilol ile yapılan bir çalışmada da yaşam süresinin arttığı görülmüştür (24).

Losartamın etkisi enalapril ile benzer bulunmuştur (26).

β -reseptör agonisti olarak bilinen dopamin ve dobutaminin farklı katekolamin cevapları vardır. Düşük dozlarda (3 pg/kg/dk.) katekolamin düzeyleri değişmezken, 6 pg/kg/dk. dozunda katekolamin düzeyi artar. Tersine, pulsed dobutamin tedavisinde (3 hafta boyunca haftada 4 gün) plazma NA konsantrasyonu önemli derecede azalır, β opamine NA düzeylerini azaltır. Buna rağmen β opamine ve milrinon gibi fosfodiesteraz inhibitörleri kalp yetmezliği olan hastalarda kronik olarak verildiğinde mortaliteyi artırır (24). Sonuç olarak, katekolamin düzeyi üzerindeki etki her zaman yaşam süresi ile korele değildir.

3- İskemik kalp hastalıkları

Koroner arter hastalığı (KAH) yokluğunda ya da HT, hiperkolesterolemi gibi riskler yoksa egzersiz, soğuğa maruziyet ve mental stresin indüklediği sempatik aktivasyon metabolik ihtiyacı artırır ve vazodilatasyon olur. Akımın indüklediği endotelial NO üretiminin nöral vazokonstriktif etkilere karşı gelmesi sonuçta koroner direnci azaltır ve koroner akım artar.