

Myokard İnfarktüsli Hastaların Tedavisinde Beta — Blokörlerin yeri

*Ahmet OKTAY**
*Sabih OKTAY***

Batı ülkelerinde olduğu gibi Türkiye'de de erişkinler için en önde gelen ölüm nedeni koroner kalp hastalığıdır. Bu sorunun çözümünde en doğru ve yararlı yaklaşımın primer korunma olduğu açıktır. Ancak sigaranın kesilmesi, diyetteki yağ miktarının azaltılması, fizik aktivitenin fazlaştırılmasına yönelik öneriler gibi yoğun çabalara karşın myokard infarktüsü (Mİ) toplumda oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Bu hastaların bir çoğu Mİ'nden sonra yaşamlarını sürdürdüklerine göre sekonder korunma da büyük önem kazanmaktadır. Mt geçiren hastalar, özellikle olayı izleyen ilk bir yıl içinde önemli bir reinfarktüs ve/veya ölüm tehdidi altındadırlar. A.B.D. istatistiklerine göre Mİ geçirmiş hastalarda hastaneden taburcu olduktan sonraki ilk altı ayda mortalite %8,9, izleyen 7-30 ay arasında da %4,4 kadardır(1). Mt geçirmiş önemli sayıda hasta popülasyonunun prognozunu olumlu yönde etkilemek amacıyla geçtiğimiz yıllarda antiaritmik, antikoagülan ve antiagregan tedaviler denenmiştir. Halen özellikle antiagregan tedavi ile ilgili yoğun çalışmalar sürmekteyse de bu güne kadar kesin olumlu bir sonuç elde edilememiştir (2). Son yıllarda bu konuda üzerinde en çok durulan ve en fazla ümit bağlanan, beta-adrenerjik reseptör bloke edici ilaçlardır (3-9).

1965'de propranololun Mİ'nden sonra mortaliteyi azalttığına öne sürülmesini izleyerek (10), beta-blokör ilaçların reinfarktüs ve ölümden koruyucu rolleri üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Çelişkili sonuçlar bildiren ilk yıllardaki çalışmalar (11-16), uygun olmayan çalışma tasarımı, yetersiz olgu sayısı ve yetersiz ilaç dozu gibi nedenlerle çeşitli eleştirilere uğramışlardır. Olumlu ipuçları veren ilk ciddi ve güvenilir çalışma Avrupa'da praktolol ile yapılan "Çokmerkezli Uluslararası Çalışma" dır (17). Bunu izleyerek son yıllarda önemli sayıda iyi planlanmış ve büyük çapta beta-blokör çalışması yapılmış ve yayınlanmıştır (18-23). Bu yazıda Mİ geçirmiş kişilerin uzun dönemde beta-blokör ilaçlarla

tedavisinin olumlu sonuçlarını büyük ölçüde destekleyen bu çalışmaların daha ayrıntılı olarak gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Mİ'li hastaların sekonder korunmasında beta-blokör ilaçlar birkaç olası mekanizma aracılığıyla olumlu bir rol oynayabilirler (7,9). Bugün için üzerinde en çok durulan, beta - adrenerjik reseptörlerin blokajı ile myokardın oksijen tüketiminin azalmasıdır. Ayrıca beta-blokörler kalp üzerindeki sempatik aktiviteyi azaltarak aritmi gelişme şansını düşürebilirler. Olumlu etkiye katkıda bulunabilecek diğer hipotezler arasında beta-blokörlerin kalbin substrat kullanımını yağ asitlerinden glukozaya değiştirmeleri, koroner köüateral akımı artırmaları, iskemik mikrovasküler harabiyeti azaltmaları, hücre ve lizozom zararlarını stabilize etmeleri sayılabilir.

AKUT MYOKARD İNFARKTÜSÜNDEN SONRAKİ DÖNEMDE BETA- BLOKÖR- LERİN KLİNİK ETKİLERİ

Çokmerkezli Uluslararası Praktolol Çalışması:

1977'de sonuçlanan bu Avrupa kökenli uluslararası çokmerkezli çalışma toplam 3038 kişi üzerinde 2 yıl süreyle yapılmıştır (17). Bir gruba plasebo uygulanırken 1520 hastaya da Mİ'nden 1-4 hafta sonra başlamak üzere günde 2 kez 200 mg praktolol (kabaca 200 mg propranolole eşdeğer) verilmiştir. İki yıllık izlem sonunda özellikle kardiyak mortalite ve ani ölümlerle ilgili olmak üzere total mortalitede %38'lik bir azalma saptanmıştır (p< 0.02). Ayrıca reinfarktüs oranında da istatistiksel olarak önemsiz bulunan bir azalma göze çarpmıştır. Ancak izah edilemeyen nedenlerle praktolol tedavisinin total mortalite üze-

* Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzman Araştırma Görevlisi.

** Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Emekli öğretim Üyesi.

irindeki iyi etkisi yalnızca ön duvar infarktüsülü hastalarda gözlenmiştir. Ne var ki daha sonraki çalışmalar bu ilginç bulguyu doğrulamamıştır. İlaça bağlı istenmeyen etkiler nedeniyle çalışmadan çıkartılma, pratolol alan grupta plasebo grubuna göre % 84 oranında daha fazla olmuştur. Okülokutanöz sendrom gibi pratolole bağlı yan etkiler iyice belirlendikten sonra bu ilacın dünyada kullanımı yasaklanmıştır. Ancak bu çalışmanın olumlu sonuçları beto-blokörlerle yeni çalışmalara yol açmıştır.

Norveç Timolol Çalışması:

Çok merkezli "Norveç Timolol Çalışması"nda da hastalar iki gruba ayrılmış, 945 kişiye günde iki kez 10 mg (ortalama 120 mg propranolole eşdeğer) timolol verilirken 935 kişiye de plasebo verilmiştir (18). Tedavi akut Mİ'nden 1-4 hafta sonra başlamış ve 12-33 ay sürmüştür (ortalama 17 ay). İstenmeyen etkiler nedeniyle çalışmadan çıkarılma timolol grubunda %73 oranında daha fazla görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda total mortalitede, kardiyak mortalitede ve ani ölümlerde şimdiye kadar elde edilen en belirgin düşmeler bildirilmiştir. Total mortalitedeki azalma %39.4'dür ($p = 0.0005$). Bu çalışma önceki bazı çalışmaların olumlu sonuçlarını kuvvetle desteklemiş ve bir takım şüpheli noktalara da açıklık getirmiştir. Örneğin bazı eski çalışmalarda yalnızca 65 yaşından küçük hastalarda (15), bazısında da yalnızca ön duvar Mİ geçirenlerde (17), yararlı etki görüldüğü bildirilmiştir. Timolol çalışması her yaştaki hastanın, tüm risk gruplarının ve hem anterior hem inferior Mİ'lülerin bu tedaviden olumlu yönde etkilendiğini ortaya koymuştur. Mİ geçiren hastalarda beta-blokör tedavisini kuvvetle desteklemesi nedeniyle bu çalışmanın tıp dünyasında önemli etkileri olmuştur. Ancak bu çalışma ile ilgili olarak, başlangıçta timolol ve plasebo gruplarının eşit ayrılmadıkları ve timolol verilen grubun zaten az riskli ve prognozu daha iyi hastalardan oluştuğu şeklinde eleştiriler de getirilmiştir (7,24).

A.B.D. Propranolol Çalışması:

Bu çok merkezli büyük çaplı çalışma A.B.D.'nde "Ulusal Kalp, Akciğer, Kan Enstitüsü" tarafından yapılmıştır (20). Çift-kör, plasebo kontrollü çalışmaya 3837 kişi katılmış ve bunlar rastgele iki gruba bölünmüşlerdir. 1921 kişiye plasebo verilirken 1916 kişiye de günde 180-240 mg propranolol verilmiştir. Hastalar Mİ'nden 5-21 gün sonra çalışmaya alınmışlar ve ortalama 25 ay izlenmişlerdir. Propranolol alan grupta tüm nedenlere bağlı mortalite %26 oranında azalmıştır ($p < 0.01$). Kalp hastalıklarına bağlı mortalite %27, ani ölüm ise %28 oranında azalmıştır. Bu çalışmada kalp-damar hastalıkları dışındaki nedenlere bağlı mortalite değişmemiş, reinfarktüs oram ise belirtilmemiştir. Bir yıl sonunda plasebo grubunda

mortalite yalnızca %6 bulunmuştur ki bu muhtemelen çalışmanın başında katı kriterlerle hastaların %77'sinin çalışma dışında tutulmasına bağlıdır. İstenmeyen etkiler nedeniyle çalışmadan çıkartılma beta-blokör grubunda plasebo grubuna göre %37 oranında daha sık görülmüştür. Bununla beraber çalışma dışı kalan olgular eklendiğinde bile propranolol grubunda önemli bir olumlu etki saptanmıştır. Bu çalışmada da, timolol çalışmasında olduğu gibi olumlu etkilerin her iki cinste, bütün yaşlarda ve infarktüsün yeri ile bağıntılı olmaksızın tüm risk grupları için geçerli olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca yararlı etkinin tüm ırklarda görüldüğü kanıtlanmıştır. Ancak bu çalışmada nontransmural infarktüsülü kişilerde olumlu bir etki saptanamamıştır. Propranolol çalışması, beta-blokajın yararını tartışma götürmez bir biçimde sergilediği için oldukça önemlidir. Olumlu etki en belirgin olarak 18. ayda görülmekle beraber izleme süresi olan 25 ay boyunca devam etmiştir. Çalışmayı yapanlar propranololun bu amaçla Mİ'nden sonra en az 3 yıl kullanılmasını önermektedirler.

İsveç Metoprofiol Çalışması :

İsveç'te yapılan bu çift-kör çalışmada kardioselektif bir beta-blokör olan metoprofiol kullanılmıştır (19). Hastalar hastaneye getirilir getirilmez (belirtiler başladıktan ortalama 11.5 saat sonra) rastgele seçilen 698 kişiden oluşan beta-blokör grubuna 15 mg metoprofiol intravenöz olarak verilmiş ve daha sonra oral olarak günde 2 kez 100 mg metoprofiol (günde 200 mg kadar propranolole eşdeğer) ile idame tedavisi yapılmıştır. 697 hastaya ise plasebo verilmiştir. Alınan olumlu sonuçlar nedeniyle çalışma planlanan bitiş tarihinden önce sonlandırılmış ve toplam izlem süresi 3 ay olmuştur. Bu çalışmada toplam mortalitenin metoprofiol grubunda plasebo alanlara göre % 36 gibi önemli bir oranda azaldığı gözlenmiştir ($p < 0.03$); ancak ölüm nedenleri belirtilmemiştir. Olumlu etki her yaş grubundaki hastalarda ve geçirilen infarktüsün yerine bağlı olmadan saptanmıştır. Çalışmadan çıkartılma oranı her iki grupta % 19 kadardır ve sonuçlar üzerinde etkili olmamıştır. Metoprofiol çalışması da daha önceki çalışmaların olumlu sonuçlarını desteklemiştir. Ayrıca bu çalışmada metoprofiolun Mİ'nün çok erken döneminde başlanmasına bağlı olarak, enzim miktanna göre hesaplanan infarktüs alanının da sınırlandırılabilceği gösterilmiştir.

Norveç Propranolol Çalışması

Bu çok merkezli, Norveç kökenli çift-kör çalışmada yüksek riskli hastalarda uzun süreli propranolol tedavisinin etkileri incelenmiştir (21). Çalışmaya 35-70 yaş arasında 560 hasta katılmış ve hastalar iki risk grubuna ayrılarak incelenmişlerdir. Birinci gruba

yoğun bakımdaki izlemleri sırasında ventriküler fibrilasyon, asistol veya uzamış ventrikül takikardisi nedeniyle tedavi görenler katılmıştır. İkinci gruba ise şu özelliklerden biri veya birkaçı olanlar alınmıştır: Kısa süreli ventrikül takikardisi, komplike ventriküler ekstrasistoller, daha önce tanı konmamış atrial fibrilasyon veya flutter, üç saatten fazla süren ve dakikada 120'yi aşan sinus takikardisi ve sol ventrikül yetmezliği. Sol ventrikül yetmezliği olanlar, kalp yetmezliği tedavisi almıyorlarsa çalışmaya katılmışlardır. Kontrollara plasebo uygulanırken tedavi grubuna Mİ'nden 4-6 gün sonra başlamak ve bir yıl devam etmek üzere günde dört kez 40 mg (toplam 160 mg) propranolol verilmiştir. Sonuçta propranolol tedavisi alanlarda ani ölümün % 51 oranında azaldığı gösterilmiştir (p<0.05). Her ne kadar daha önceki çalışmalarda (17,20) da bir dereceye kadar ani ölümün azaldığı gösterilmişse de, bu çalışmada özellikle önemli ölüm riski olan hastalarda (I.grup) beta-blokör tedavisinin rolü incelenmiş ve uzun süreli propranolol tedavisinin bu grup hastalarda ani ölümleri belirgin olarak azalttığı kanıtlanmıştır.

İngiltere Sotalol Çalışması

İngiliz kökenli bu çok merkezli, çift-kör çalışmada, rastgele iki gruba ayrılan akut Mİ geçirmiş hastalarda günde bir kez 320 mg sotalol (günde ortalama 110 mg propranolole eşdeğer) ile plasebonun etkileri incelenmiştir (22). Sotalol kullanılmasının nedeni bu ilacın plazma yarılanma ömrünün uzun olması (12 saat kadar) yanında "Class 3" antiaritmik özellikler (aksiyon potansiyelinin uzaması) de taşımasıdır. Tedavinin infarktüsden 5-14 gün sonra başlatıldığı bu çalışmaya % 60'ı sotalol, % 40'ı plasebo grubunda olmak üzere toplam 1456 hasta katılmıştır. İzlem süresi 12 aydır. Bu sürenin sonunda mortalité sotalol grubunda % 7.3, plasebo grubunda ise %8.9 olarak saptanmıştır. Ancak sotalol grubunda mortalitenin plasebo grubuna göre % 18 oranında azalması istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Buna karşın reinfarktüs oranının sotalol alanlarda plasebo alanlara göre %41 oranında azaldığı belirlenmiştir (p <0.05).

İngiltere Oksprenolol Çalışması

İngiltere'de yapılan bu çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, 1-90 ay önce akut Mİ geçirmiş 1103 erkek hasta, rastgele iki gruba ayrılmış; bir kısmına plasebo verilirken diğerlerine de günde iki kez 40 mg oksprenolol (ortalama günde 80 mg propranolole eşdeğer) verilmiştir (23). Hastaların izlem süresi 7 yıl kadardır. Sonuçta toplam mortalité yönünden oksprenolol grubu ile kontrol grubu arasında önemli bir fark saptanamamıştır. Ancak Mİ'nden sonra oksprenolol tedavisinin erken (ilk 4 ay içinde) başlatıldığı 417 olgu incelendiği zaman, bunlarda altı yıl

lık kümülatif yaşam oranının (survival rate %77'den % 95'e çıktığı belirlenmiştir (p <0.001). Bu sonuçlara göre oksprenolol tedavisinin yalnızca infarktüstün kısa bir süre sonra ilaca başlanan hastalarda yararlı olduğu öne sürülmüştür. Bununla beraber oksprenolol çalışmasına yöneltilen çok haklı bazı eleştiriler vardır (7). Öncelikle günde 80 mg propranolole eşdeğer ilaç dozu diğer çalışmalara göre çok yetersiz gözükmektedir. Ayrıca oksprenolol gibi yarılanma ömrü 3 saat olan bir ilacın günde iki dozda verilmesi uygun değildir.

AKUT MYOKARD İNFARKTÜSÜ SİRASINDA BETA-BLOKÖRLERİN KLİNİK ETKİLERİ

Mİ sonrası mortalitenin önemli bir kısmı erken devrededir (ilk günler içinde) ve bu erken ölümleri önleyebilecek bir tedavi yaklaşımı son derecede önemlidir. Beta-adrenerjik blokaj bu amaçla deneysel ve klinik araştırmalarda denenmiş ve bazı yüz güldürücü sonuçlar da vermiştir. Halen konuyla ilgili yoğun çalışmalar sürmektedir (9).

Myokardın oksijen tüketimini azaltan beta-blokörler, myokard nekrozunu da önleyebilecek bir potansiyele sahip olabilirler. Bu nedenle beta-blokajın erken dönemde uygulanmasının, hem erken hem de geç prognozu olumlu yönde etkilemesi beklenebilir. Ancak Mİ'nün erken dönemlerindeki hastalar kontraktilitenin bozulmasına, sinus düğümü ve atrioventriküler düğüm işlevlerinin bozulmasına son derece duyarlı olabilirler. Ayrıca Mİ sırasında koroner arterlerde işlevsel bir vazokonstriksiyon tabloya eşlik edebilir; hatta bazen Mİ'nün nedeni olabilir. Koroner arterleri dilate eden beta-adrenoseptörlerin blokajı, alfa-adrenoseptörlerin etkisini daha belirgin hale getirerek koroner vazokonstriksiyona yol açabilir. Bu nedenlerle Mİ'nün erken dönemlerinde beta-blokörler yararlı olabileceği gibi zarar da verebilirler. Yarar/zarar oranı hastadan hastaya ve aynı hastada saatten saate değişebilir. Tedaviden alınacak olumlu yanıt uygun hasta seçimine ve yakından izlemine kritik bir şekilde bağlıdır. Bugün için akut Mİ sırasında başlanan beta-blokör tedavinin olumlu etkilerini gösteren klinik çalışma sayısı az ve yetersizdir. Mortalite üzerine belirgin olumlu etki "İsveç Metoprolol Çalışması"nda(19) gözlenmiş, yine İsveç'te yapılan küçük boyutlu bir alprenolol çalışması (15) da bu bulguları kısmen desteklemiştir. Metoprololun semptomların ortaya çıkışından ortalama 11.5 saat sonra başlandığı bu çalışmada (19), mortalite üzerindeki olumlu etki tedavinin 10. gününden sonra ortaya çıkmıştır. Beta-blokör tedavinin erken dönemde başlatıldığı diğer çalışmalarda mortaliteye belirgin bir etki gösterilememiştir (13,25-28).

Öte yandan Mİ şüphesi olan hastalara ilk dört saat içinde intravenöz atenolol verilen bir çalışmada, infarkt alanının sınırlı tutulabileceği ve Mİ gelişmesi olasılığının azaltılacağı öne sürülmüştür (29). Bu görüşü destekleyen gerek enzim yüksekliği değerleri ile ilgili, gerekse prekordiyal ST segmenti harifalması tekniklerini kullanan başka çalışmalar da vardır (30-32). Yine diğer bir araştırmada Mİ şüphesi olan hastalara belirtilerin başlangıcından itibaren ilk dört saat içinde propranolol verildiğinde, EKG ve enzim kriterlerine göre Mİ gelişmesi oranında önemli azalma olduğu gösterilmiştir (33). Buna dayanarak erken beta-blokajın Mİ tehdidini önleyebileceği ileri sürülmüştür. Aynı paralele sonuçlar getiren iki kontrollü, çift-kör akut dönem çalışmasında da enzim düzeyleri ile hesaplanan infarktüs alanının sınırlı tutulabileceği ortaya konmuştur. Beta-blokör tedavinin erken dönemde başlatılıp sürdürüldüğü bu çalışmalardan birinde alprenolol (34), diğerinde ise metoprolol (35,36) kullanılmıştır. Ayrıca beta-blokörlerin Mİ'nün akut döneminde iskemik ağrıyı da geçirebilecekleri birkaç çalışmada gösterilmiştir (31,37).

Bugünkü bilgilerin ışığında akut Mİ'nün erken döneminde beta-blokör tedavisi herkes tarafından kesin bir kabul görmemiştir. Bunun nedenleri olumlu sonuçların henüz yetersiz olması ve erken dönemde hastaların beta-blokörlerin istenmeyen etkilerine çok daha duyarlı olmalarıdır. Ayrıca bu dönemde, beta blokör kullanılması sakıncalı olan hastaları ayırt etmek de güç olmaktadır. Hemodinamik yakın izlem yapılamayan hastalarda istenmeyen etkilerin ortaya çıkma şansı daha da yüksektir. Bununla birlikte beta-blokörlerin erken dönemde intravenöz verildikleri çalışmalar topluca gözden geçirildiğinde bu tedavinin korkulduğu gibi tehlikeli olmadığı (özellikle belirgin kalp yetmezliği, ikinci derecede kalp bloğu veya bronkospazm riski gibi kontrindikasyonları olmayan hastalara, yakın izlem altında ve damar içine yavaşça verildiklerinde) görülmüştür (4). Her ne kadar erken beta-blokajın mortalite üzerine önemli bir etkisi belirlenememişse de, yapılan çalışmalar infarktüs alanının sınırlı tutulması ve hatta infarktüsün önlenmesi konularında umut getirmişlerdir. Bu olumlu etkilerin geç dönemde prognozu iyi yönde etkilemesi beklenebilir. Konunun aydınlığa kavuşması için yeni, kontrollü, geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır. Sonuç olarak özel bir gerekçe (hipertansiyon ve takikardi gibi) yoksa, akut Mİ'lü hastalarda beta-blokör tedavinin en az akut olaydan birkaç gün sonra başlamasının bugünkü görüşe göre uygun olacağı söylenebilir (4-9).

BETA-ADRENOSEPTÖR BLOKE EDİCİ İLAÇ SEÇİMİ

İdeal olanı, yukarıda tartışılan indikasyonlar

için, klinik çalışmalarda bu alandaki etkinliği kanıtlanmış bir beta-adrenoseptör bloke edici ilaç seçilmesidir. Bununla beraber aynı gruptan diğer ilaçların eşdeğer dozlarda kullanıldıkları zaman etkisiz kalacaklarını öne sürmek için hiçbir neden yoktur. Kardioselektivite, intrinsik sempato mimetik aktivite, lipidlerde çözünürlük gibi bazı farmakolojik özellikler seçümlü hastalara uygun nitelikte bir ilaç verilmesinde etken olabilirler. Hafif bronkospazm veya periferik arteriyel dolaşım bozukluğu olan hastalar söz konusu edildiğinde bir avantaj sağlayan kardioselektivite görecelidir ve Mİ sonrası sekonder korunmada kullanılan yüksek dozlarda ortadan kalkabilir. Belirgin istirahat bradikardisi olan hastalarda pindolol gibi intrinsik sempatomimetik aktivitesi yüksek bir ilaç kullanmak yerinde olabilir. Propranolol ve metoprolol gibi lipidlerde iyi çözünen ilaçların kabuslar, halusinasyonlar, uyku ve ruhsal durum değişiklikleri ve paranoid psikozlar gibi santral sinir sistemine ait yan etkileri daha belirgindir ve bu nokta ilaç seçiminde rol oynayabilir. Anksiyete tedavisi ve migren profilaksisinde yararlılığı belirlenmiş olan propranolol, bu tip yakınmaları olan hastalarda tercih edilebilir. Hastanın ilacı düzenli ve uygun şekilde kullanması kuşkulu ise günde tek doz verilen atenolol, nadolol gibi ilaçlarla tedavi daha iyi sonuç verebilir. Beta-blokörlerin bazı farmakolojik özellikleri ve Mİ sonrası sekonder korunma için önerilen dozları Tablo I'de gösterilmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Mİ sonrası beta-blokörlerle sekonder korunma ile ilgili dört büyük ve iyi yapılmış çalışma (18-21) toplam olarak değerlendirildiğinde, bu tedavinin yaşam oranında (survival rate) % 25 kadar bir düzelleme sağladığı anlaşılmaktadır (4,5). Mİ'nü izleyen ilk yılda mortalitenin % 8 olduğu kabul edilirse, beta-blokör tedavi ile bu oranın % 6 civarına indirilebileceği söylenebilir. Bu verilerin sağladığı desteğe dayanarak, akut Mİ'nün iyileşme dönemindeki hastalara reinfarktüs, kardiyak ölüm ve ani ölüm risklerini azaltmak amacıyla beta-blokör tedavi verilmesi uygun olur. Bu tedavi herhangi bir kontrindikasyonu bulunmayan hastalara akut Mİ'nün 1-3 hafta sonra, henüz hastalar hastaneden taburcu edilmeden başlanmalıdır. Ancak obstrüktif akciğer hastalığı, kalp yetmezliği ve 2. derece kalp bloğu olanlara beta-blokör ajanlar verilmemelidir. Buna karşın hipertansiyonu!, anjina pectorisli ve aritmileri olan Mİ sonrası hastalar, beta-blokör tedavi için özellikle uygun birer adaydırlar. Yüksek risk grubundaki hastalar da (örneğin infarktüs alanı geniş veya akut dönemde ciddi aritmiler geçirmiş olgular) beta-blokörlerden özellikle yararlanmaları beklenen ve bu tedavinin öncelikle verilmesi gereken bir grubu oluşturmaktadırlar. Beta-blokör tedavinin süresi kesin olarak belirlenememişse de, is-

tenmeyen etkilerin gelişmemesi koşuluyla en az bir yıl devam etmesi tavsiye edilmektedir. Hatta A.B.D. kökenli propranolol çalışması sonuçlarına göre en az üç yıl süreyle beta-blokör verilmesi önerilebilir. Beta-blokörler önemli ve ciddi yan etkileri olabilecek ilaçlardır. Bu nedenle tedaviye başlanmadan hastaların dikkatle seçilmesi yanında, tedavi sırasında da ilaçların yan etkilerinin erken belirlenmesi ve uygun tedavisi için de gerekli önlemler alınmalıdır.

Tablo 1

Akın myokard infarktüsünden sonra sekonder korunmada kullanılabilen bazı beta adrenoseptör bloke edici ilaçların özellikleri ve dozları (USA) - intrinsik Sempalomimetik Aktinite.

İLAÇ	KARBİOLEKTİVİTE	LİPÜLİTÜSİTE	ISA	DOZ
Timolol		+		günde 2 kez, 10 mg
Propranolol		+		2 pitwle 2, kez, 60- 80
Metoprolol		+	-	günde 2 kez, 100 mg
Nadolol				1 kez, 100 mg
Atenolol	+			SO - 120 mg
İnitolol		+		günde 1 kez, 100 mg
Alprenolol	-	+	f	günde 3 kez 5 mg
A ^{nitolol}	f	+	+	vi-ya günde 2 kt/-, 10 ms
Oksjmitol		+		3 Binde 3 kez, 100 mR
Smalol				günde 3 kez, 100 mg
				günde 2 kez, 60 - 80 mg
				günde 1 kez, 100 mg
				günde 1 kez, 100 mg

1- Türkiye'de yoktur.

2- Tavsiye edilen ilaç dozları Norveç Timolol Çalışmasından (18), İsveç Metoprolol Çalışması'ndan (19), A.B.D. Propranolol Çalışması'ndan (20) ve İngiltere Sotalol Çalışması'ndan (22) alınmıştır.

3- Bu dozlar tahmini eşdeğer dozlardır ve kalp hızı ve kan basıncı değişikliklerine göre ayarlanmaları gerekebilir. Daha küçük dozlarla başlayıp 2 - 3 hafta içinde, 4 - 5 günlük aralıklarla yapılacak artırımlar sonunda yukarıda gösterilen dozlara çıkılması, yan etkileri azaltma ve bu etkiler yüzünden "bu tür ilaçlarla tedavi edilemez" damgası vurulan hasta sayısını düşürme bakımından uygundur.

Beta-blokörlerin akut Mİ sırasında kullanılması ile ilgili bazı ön çalışmalar, bu tedavinin infarkt alanının boyutlarını sınırlandırabileceğine ve hatta Mİ oluşumunu engelleyebileceğine işaret etmektedirler. Ancak bilinen bazı önemli riskleri olan erken beta-blokör tedavisi, komplikasyonsuz akut Mİ'nde standart bir tedavi olarak önerilmeden önce, olumlu bulguların, çok iyi kontrollü ve büyük çaplı klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Tablo 2

Beto - blokörlerin Yurdumuz piyasasında bulunan preparatları

Jenak adı	Preparat adı	Doz
Acetolol	Prent (Bayer), tabi. 200 mg. Amp. 25 mg. 1/3 (3 - 5 dakika içinde)	
Alprenolol	Aptiri (İcezacıbaşı) Tabi, 100 mg.	
Atenolol	Tensinor (Doğu) Tabi, 100 mg.	
Metoprolol	Belor; (Astra - Evzaobaşı) Tabi, 100 mg. Ijopresol (Ciba - Geigy) Tabi, 100 mg.	
Nadolol	Betadol (Squibb) Tabi, 80 mg.	
Oxprenolol	Trasicor (Ciba-Geigy) Tabi, 80 mg. Trasicor retard Tabi, 160 mg.	
Prindol	Visken (Sandoz) Tabi, 5 mg. Visken Tabi, 15 mg. Visken Amp. 0,4 mg/2 ml Visken damla 5 mg/ml	
	Didacral (Doğu) Tabi, 40 mg.	

KAYNAKLAR

1. Weinblatt E, Shapiro S, Frank C, et al. Prognosis of men after first myocardial infarction: Mortality and first recurrence in relation to selected parameters.

Am J Public Health 1968; 58: 1329-1347.

2. Naggai CZ. Antiplatelet therapy after myocardial infarction. Lahey Clin Found Bull 1983; 32: 1-8.

3. Anonymous. Beta-blockers after myocardial infarction (Editorial). *Lancet* 1981; 1: 873-874.
4. Anonymous. Long-term and short-term beta-blockade after myocardial infarction (Editorial). *Lancet* 1982; 1: 1159-1161.
5. Hampton JR, Breckenridge A, Rose G. Should every survivor of a heart attack be given a beta-blocker? Part I. Evidence from clinical trials. Part II. Evidence from a clinical pharmacological standpoint. Part III. Some conclusions. *Br Med J* 1982; 285: 33-40.
6. Chamberlain DA. Beta-adrenoceptor antagonists after myocardial infarction- where are we now? (Editorial). *Br Heart J* 1982; 49:1 05-11 0.
7. Staessen J, Bu'pitt C, Cattaert A, Fr.gard L, Amery A. Secondary prevention with beta-adrenoceptor blockers in post-myocardial infarction patients (Editorial). *Am Heart J* 1982;104:1395-1399.
8. Khan AH. Beta-adrenoceptor blocking agents. Their role in reducing chances of recurrent infarction and death. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1759-1762.
9. Braunwald E, MullerJE, Kloner RA, Maroko PR, Role of beta-adrenergic blockade in the therapy of patients with myocardial infarction. *Am J Med* 1983; 74:113-123.
10. Snow PJD. Effect of propranolol in myocardial infarction. *Lancet* 1965; 2:551-553.
11. Reynolds JL, Whitlock AML. Effects of a beta-adrenergic blocker in myocardial infarction for one year from onset. *Br Heart J* 1972 34: 252-259.
12. Wilhelmsson C, Vedin JA, Wilhelmssen L, et al. Reduction of sudden deaths after myocardial infarction by treatment with alprenolol. *Lancet* 1974; 2:157-160.
13. Barber JM, Boyle DMcC, Chaturvedi NC, Singh N, Walsh MJ. Practolo in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand (Suppl)* 1976; 587: 213-216.
14. Ahlmark G, Saetre H. Long-term treatment with beta-blockers after myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol* 1976; 10: 77-83.
15. Andersen MP, Bechsgaard P, Fredcriksen J, et al. Effect of alprenolol on mortality among patients with definite or suspected acute myocardial infarction: preliminary results. *Lancet* 1979; 2:865-86
16. Baber NS, Evans DW, Howin G, et al. Multicentre post-infarction trial of propranolol in 49 hospitals in the United Kingdom, Italy and Yugoslavia. *Br Heart,J* 1980;44:96-100.
17. Multicentre International Study: Supplementary report: Reduction in mortality after myocardial infarction with long-term beta-adrenoceptor blockade. *Br MedJ* 1977; 2:419-421.
18. The Norwegian Multicenter Study Group: Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801-807.
19. Hjalmarson A, Herlitz J, Malek I, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction; a double-blind randomized trial. *Lancet* 1981; 2:823-827.
20. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group: A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1982; 247: 1707-1714.
21. Hansteen V, Noinichen E, Lorentsen E, et al. One Year's treatment with propranolol after myocardial infarction: Preliminary report of Norwegian multicentre trial. *Br MedJ* 1982;234:155-160.
22. Julian DG, Prescott RJ, Jackson FS, Szekely P. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982;1:1142-1147.
23. Taylor SH, Silke B, Ebutt A, et al. long-term evaluation study with oxprenolol in coronary heart disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 1293-1304.
24. Hampton JR. The use of beta-blockers for the reduction of mortality after myocardial infarction. *Eur HeartJ* 1981; 2: 259.
25. Norris RM, Caughey DE, Scott PJ. Trial of propranolol in acute myocardial infarction. *Br Med J* 1968; 2: 398-400.
26. Wilcox RG, Rowley JM, Hampton JR, Mitchell JRA, Roland JM, Banks DC Randomized placebo controlled trial comparing oxprenolol with disopyramide phosphate in immediate treatment of suspected myocardial infarction. *Lancet* 1980; 2: 765-769.
27. Wilcox RG, Roland JM, Banks DC, Hampton JR, Mitchell JRA. Randomied trial comparing propranolol with atenolol in immediate treatment of suspected myocardial infarction. *Br Med J* 1980; 280:885-888.
28. Balcon R, Jewitt DE, Davies JPH, Oram S.A. controlled trial of propranolol in acute myocardial infarction. *Lancet* 1966; 2: 917 - 920.
29. Yusuf S, Ramsdale D, Peto R, et al. Early intravenous atenolol treatment in suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1980; 2: 273-276.
30. Peter T, Norris RM, Clarke ED. Reduction of enzyme levels of propranolol after acute myocardial infarction. *Circulation* 1978; 57:1091-1095.
31. Waagstein F, Hjalmarson AC. Effect of cardioselective beta-blockade on heart function and chest pain in myocardial infarction. *Acta Med Scand (Suppl)* 1975; 587: 201-211.
32. Heikkila J, Nieminen MS. Failure of methylprednisolone to protect acutely ischemic myocardium: a contrast with subsequent beta-adrenergic blockade in man. *Chest* 1978;73:577-582.
33. Norris RM, Clarke ED, Sammel NL, Smith WM, Williams B. Protective effect of propranolol in threatened myocardial infarction. *Lancet* 1978; 2:907-909.
34. Jurgensen HJ, Fredcriksen J, Hansen DA, Pedersen-Bjergaard D. Limitations of myocardial infarct size in patients less than 66 years treated with alprenolol. *Br Heart J* 1981; 45:583-588.
35. Hjalmarson A, Ariniago R, Herlitz J. Limitation of infarct size in man by beta - blocker metoprolol (abstr). *Circulation* 1979; 60 (Suppl 2): 164.
36. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on mortality (abstr). *Circulation* 1981; 64 (suppl 4) : 140.
37. Ramsdale D, Faragher EB, Bennet DH, et al. Ischemic pain relief in patients with acute myocardial infarction by intravenous atenolol. *Am Heart J* 1982; 103: 459-467.