

Akut Miyokard Infarktüsü Sonrası Erken Dönemde Başlanan Kaptopril'in Sol Ventrikül Fonksiyonları ve Mortalite Üzerine Etkileri

EFFECTS OF EARLY CAPTOPRIL ADMINISTRATION ON LEFT VENTRICULAR FUNCTIONS AND MORTALITY AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Yrd.Doç.Dr.Mahmut ŞAHİN, Yrd.Doç.Dr.Şule KARAKELLEOĞLU, Prof.Dr.Necip ALP, Dr.Engin BOZKURT, Doç.Dr.Sebahattin ATEŞAL, Doç.Dr.Hüseyin ŞENOCAK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, ERZURUM

ÖZET

Akut miyokard infarktüsü (AMI) sonrası sol ventrikül (LV) dilatasyonu ve fonksiyon bozukluğu mortalitenin en önemli belirleyicisidir. Angiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri ile uzun süreli tedavinin AMI sonrası LV dilatasyonunu azalttığı klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmada, AMI'nün 24-48. saatlerinde başlanan kaptopril'in (ortalama doz 51 ± 14 mg/gün) LV volüm indeksleri, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve mortalite üzerine etkileri 92 hastada incelendi. Hastalar, AMI'nün 2. gününde rastgele kaptopril (grup I, n=46) ve plasebo (grup II, n=46) gruplarına ayrılarak çift-kör plasebo kontrollü 12 aylık takibe alındı. Hastalara AMI'nün 2. ve 10. günlerinde, 3., 6. ve 12. aylarında ekokardiyografi yapılarak, LV diyastolik (EDVI) ve sistolik (ESVI) volüm indeksleri ve LV-EF'ları hesaplandı. Her iki grubun başlangıç değerleri benzerdi. Yetmişdört hasta (38'i grup I, 36'sı grup II) 12 aylık çalışmayı tamamladı. Üç aylık mortalite oranları arasında iki grup arasında anlamlı fark yoktu (grup I'de %6.5, grup II'de %8.7, p=0.19). Grup II'de sol ventrikül EDVI ve ESVI'nin anlamlı olarak arttığı (sırası ile, 67 ± 7 mL/m²'den 74 ± 7 mL/m²'ye, p=0.007; 34 ± 3 mL/m²'den 42 ± 5 mL/m²'ye, p=0.008), LV-EF'nun anlamlı olarak azaldığı (%49±6'dan %42±6'ya, p<0.0001) saptandı. Buna karşılık grup I'de EDVI'nin hafif arttığı (68 ± 6 mL/m²'den 70 ± 7 mL/m²'ye, p=0.048), ESVI ve LV-EF'nun değişmediği görüldü (sırası ile, 34 ± 4 mL/m²'ye karşılık 35 ± 5 mL/m², p=0.83; %50±6'ya karşılık %51±5, p=0.66). Bu çalışmanın sonucunda, AMI sonrası erken dönemde başlanan kaptopril'in sol ventrikül dilatasyonu ve fonksiyon bozukluğu gelişmesini önlemede etkili olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, Kaptopril, Sol ventrikül dilatasyonu, Mortalite

T Klin Kardiyoloji 1994, 7:222-228

Geliş Tarihi: 22.6.1994

Kabul Tarihi: 24.11.1994

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Mahmut ŞAHİN
ismet Paşa Cad. 15/2 25100, ERZURUM
Bu çalışma X. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'ne tebliğ için kabul edilmiştir.

222

SUMMARY

Left ventricular dilatation and dysfunction are potent predictors of survival in patients after acute myocardial infarction (MI). Clinical and experimental studies have shown that long-term treatment with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors have a beneficial effect on left ventricular dilatation and dysfunction after acute MI. In this study, the effects of captopril on left ventricular volume indexes, ejection fraction and mortality were evaluated in 92 patients with acute MI. The patients were randomized at second day either to captopril (mean dose 51 ± 14 mg/day) (group I, n=46) or placebo (group II, n=46) in a double-blind parallel study over a period of 12 months. Left ventricular volume indexes and global ejection fraction (EF) were assessed prospectively at 2nd and 10th days, at 1st, 3rd, 6th and 12th months after acute MI. No differences were present between the groups at baseline. Seventy-four patients (38 in group I, 36 in group II) completed the 12-month study period. The mortality rates in two groups at three months were not significant different (6.5 percent in group I vs. 8.7 percent in group II, p=0.19). In the placebo group, a significant increase was found in the EDVI (from 67 ± 7 mL/m² to 74 ± 7 mL/m², p=0.007) and in the ESVI (from 34 ± 3 mL/m² to 42 ± 5 mL/m², p=0.008). In the captopril group, the ESVI remained unchanged (from 34 ± 4 mL/m² to 35 ± 5 mL/m², p=0.83), whereas the EDVI in this group slightly increased from 68 ± 6 mL/m² to 70 ± 7 mL/m² (p=0.048). Left ventricular EF remained unchanged in group I (50±6% versus 51±5%, p=0.66). In contrast, a significant decrease was found in EF in group II (from 49±6% to 42±6%, p<0.0001). In conclusion, captopril treatment initiated early after acute MI can attenuate LV dilatation and improve left ventricular function.

Key Words: Acute myocardial infarction, Captopril, Left ventricular dilatation, Mortality

Turk J Cardiol 1994, 7:222-228

Akut miyokard infarktüsü (AMI) geçiren hastalar, hayatlarının daha sonraki dönemlerinde ölüme sonuçlanan ve sonuçlanmayan kardiyovasküler olaylar için giderek artan bir tehlikeyle karşı karşıyadırlar. Bu riski belirleyen en önemli faktör infarktüs sonrası sol ventri-

T Klin Kardiyoloji 1994, 7

külün fonksiyonel durumudur (1). AMI'nün komplikasyonu olarak kalp yetmezliğinin gelişmesi infarktüsün yaygınlığı, infarktüs sahasının genişlemesi ve "remodeling" olarak tanımlanan karmaşık yapısal değişiklikler ile direkt ilişkilidir (2-4). Framingham çalışmasında, miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş hastalarda semptomatik kalp yetmezliği gelişme riskinin normal popülasyondan 7 ile 10 misli daha yüksek olduğu, bunun MI'nün yaşıyla paralel olarak arttığı tesbit edilmiştir (5,6).

Son zamanlarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, AMI sonrası sol ventrikül (LV) fonksiyonları ve miyokardiyal "remodeling" üzerine angiotensin converting enzim (ACE) inhibitörlerinin yararlı etkileri olduğu, MI sonrası infarktüs yayılmasını sınırlayarak ilerleyici LV dilatasyonunu azalttığı veya önlediği ileri sürülmüştür (3,4,6-14). SAVE (The Survival and Left Ventricular Enlargement) çalışmasında (6) MI'nün erken döneminde başlanan kaptopril'in 42 aylık izleme sonunda mortalite oranında %19, reinfarktüs sıklığında %25 azalma sağladığı, ilk 1 yılda mortalite üzerine etkisinin görülmediği, LV dilatasyonunu ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) gelişimini azalttığı saptanmıştır. Buna karşılık, bu konuda yapılan geniş kalıtlı CONSENSUS II (The Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II)'de (15) bu yararlar ortaya konamamıştır.

Bu çalışmanın amacı: kalp yetmezliği bulguları olmayan AMI'lü hastalara infarktüs sonrası 24-48. saatler arasında başlanan kaptoprilin sol ventrikül volümleri, sol ventrikül fonksiyonları, mortalite ve morbidite üzerindeki etkilerini incelemektir.

MATERYEL VE METOD

Hastalar: Çalışmaya, Aralık 1991 ile Mayıs 1993 tarihleri arasında AMI tanısıyla, semptomlarının başlangıcından itibaren ilk 48 saatte Koroner Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan, klinik olarak stabil, kalp yetmezliği bulguları olmayan, ekokardiyografide ölçülen LV ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40'ın üzerinde bulunan 107 hasta alındı.

Sağ ventrikül infarktüsü, hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 95 mmHg), önemli sistemik hastalık, karaciğer ve böbrek hastalığı, atriyal fibrilasyon, kapak hastalığı, sol dal bloğu, kalp yetmezliği bulguları olan hastalarla önceden ACE inhibitörü kullananlar çalışmaya alınmadı. Hastane içi ölüm (4 hasta, her iki grupta 2'ser olgu), reinfarktüs (1 hasta, grup M'den), tedavi gerektiren kalp yetmezliği (1 hasta, grup M'den) ve hipotansiyon (1 hasta, grup I'den) nedeniyle 7 hasta ilk 10 günde çalışma dışı bırakıldı, ilk 6 aylık izleme süresinde koroner by-pass veya koroner anjiyoplasti yapılanlar (6 hasta, 4'ü grup II'den), kaptoprille ilişkili ilacın kesilmesini gerektiren yan etki (öksürük gibi) gelişenler (grup I'den 2 hasta) çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya yaş ortalamaları 54±10 yıl (aralık 35-74) olan 6'sı kadın 92 hasta ile devam edildi. AMI 59 (%64) hastada anterior, 33 (%36) hastada inferoposterior lokalizasyonda idi. Trombolitik tedavi yapıp EKG'de Q dalgası

yerleşenler de (12 hasta) çalışmaya dahil edildi. Hastalar 2. günde rastgele olarak kaptopril (grup I, 46 hasta) ve plasebo (grup II, 46 hasta) gruplarına ayrıldılar. Standard tedaviler her iki grup içinde aynı idi.

Akut MI'nün 24-48. saatlerinde rastgele seçilen hastalara (grup I) 6.25 mg test doz kaptopril verildi. Tolere edenlere 3 saat sonra aynı doz tekrarlandı. İlk gün en çok 25 mg, 2. günden itibaren bölünmüş 3 doz halinde tolere ettiği en yüksek doz (en çok 75 mg/gün) kaptopril verildi. Standart tedavilerinin yanı sıra verilen bu tedaviye 12 ay devam edildi. Her iki gruptan çalışmadan çıkarılan 15 hasta dışında kalan 92 hasta değerlendirilmeye alındı. Hastaların hastaneye kabuldeki temel klinik ve demografik bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

Ekokardiyografi: Hastalar AMI'nün 2. ve 10. günlerinde klinikte, taburcu olduktan sonra 1., 3., 6. ve 12. aylarda ayaktan, klinik ve ekokardiyografik olarak değerlendirildi. Ekokardiyografik muayene sol yan pozisyonda Toshiba SSH-160 ekokardiyografi cihazı ve 2.5 mHz PSF-25 DT elektronik transduser kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler için parasternal uzun eksen ve apikal 4 boşluk kayıtları kullanıldı. Simültane EKG kaydı yapılarak QRS kompleksinin başına rastlayan eko kaydı diyastol sonu çap (EDD), T dalgasının sonuna rastlayan sistol sonu çap (ESD) olarak alınarak, Telchholz metodu kullanılarak aletin bilgisayarı yardımıyla sol ventrikül diyastol sonu volümü (EDV), sistol sonu volümü (ESV), atım volümü (SV) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçüldü. Elde edilen değerler hastanın vücut yüzey alanına bölünerek indeksler (EDVI, ESVI, SVI) hesaplandı.

istatistikî analiz: Değerler ortalama ± standart hata olarak verildi, istatistikî hesaplamalar için "SPSS for Windows 5.01" paket bilgisayar programı kullanıldı. Farklı grupların ortalamaları arasındaki farkın değerlendirilmesi unpaired two-tailed t testi, aynı grubun farklı zamanlarda elde edilen değerlerinin karşılaştırılması paired samples t testi, ve aynı grubun farklı parametreleri arasındaki ilişki bivariate regression analizi ile yapıldı, p<0.05 fark anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her iki gruptan değerlendirmeye alınan hastaların çalışma öncesi temel klinik ve demografik bulguları; konvansiyonel tedavi olarak verilen nitrat, Ca antagonist beta bloker ve aspirin rejimleri benzerdi (Tablo 1). Çalışma için seçilen 107 hastadan 15'i çeşitli nedenlerle çalışmadan çıkarıldı. Oniki aylık izlemeye alınan 92 hastadan (46'sı grup I, 46'sı grup II) ilk 1 ayda 5'nin (2'si grup I'de, 3'ü grup II'de), 1-3. aylarda 2'sinin (her iki gruptan 1'er hasta) kardiyak nedenlerle öldüğü saptandı. Ölen hastaların 5'i anterior, 2'si inferoposterior MI idi. Kaptopril, (her iki gruptan ölen hastaların toplam ölen hasta sayısına oranları arasındaki fark alındığında) 3 aylık mortalite oranlarında %14'lük azalma

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik bulguları

	Grup I (n=46)	Grup II (n=46)	P
Yaş ortalaması	55+9	53+10	0.32
Kadın/Erkek	2/44	4/42	0.07
BSA (m ²)	1.92+0.15	1.87+0.12	0.19
Eski miyokard infarktüsü	6	5	AD
AMI öncesi angina	28	26	AD
Sistemik hipertansiyon	7	6	AD
Diabetes mellitus	6	7	AD
AMI lokalizasyonu			
Anterior	31	28	AD
Inferoposterior	15	18	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	122+24	120+14	0.26
Diastolik kan basıncı (mmHg)	70±11	68±10	0.18
Kalp hızı (vuru/dak)	77+8	76+10	0.39
PikCK-MB(IU/L)	348+295	345+312	0.96
Trombolitik tedavi	5	7	AD
Antiiskemik tedavi			
Nitrat	44	45	AD
Aspirin	36	34	AD
Ca antagonisti	32	26	AD
Beta bloker	28	26	AD

AD: Anlamlı değil.

Tablo 2. Sol ventrikül volümleri ve ejeksiyon fraksiyonundaki değişiklikler

	T.Ö.	10.gün	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay
GRUP I						
Hasta sayısı	46	46	44	43	42	38
EDVI (mL/m ²)	68±6	69±5	68±5	69±6	70±5	70±7
ESVI (mL/m ²)	34±4	34±4	35±5	35±4	36±4	35±5
EF (%)	50±6	51±6	51±6	51±5	50±4	51±5
GRUP II						
Hasta sayısı	46	46	43	42	40	36
EDVI (mL/m ²)	67±7	68±6	72±5*	73±5*	73±6*	74±7"
ESVI (mL/m ²)	34±3	35±4	39±4*	41±5"	41±6"	42±5"
EF (%)	49±6	49±5	46±4"	43±4***	43±5***	42±6***

T.Ö.: Tedavi öncesi; Grup I ile karşılaştırıldığında: *p<0.05, "p<0.01, **p<0.001, ***p<0.0005.

sağlamıştı ancak olgu sayısının düşüklüğü nedeniyle fark istatistik! olarak anlamlı değildi. Grup I'de 6-12. aylarda 1 hastada; grup II'de 3-6. aylarda 1 hastada, 6-12. aylarda 4 hastada tedavi gerektiren kalp yetmezliği geliştiği tesbit edildi. Bu hastalar daha sonraki dönem için çalışma dışı bırakıldılar. Kaptopril KKY gelişme oranında belirgin azalma sağlamıştı (%12.5'e karşılık %2.3, p<0.001). Grup I'de 42 hasta 6 aylık, 38 hasta 12 aylık; grup II'de 40 hasta 6 aylık, 36 hasta 12 aylık çalışma süresince takipte kaldı. Grup I'den 4 hasta, grup II'den 1 hasta çalışmaya devam etmedi ve durumlarından bilgi alınamadı.

Ortalama kaptopril dozu 51+14 mg/gün (25-75 mg) idi. Trombolitik tedavi yapıp Q dalgası yerleşen 12 hastanın 5'i grup I'de 7'si grup II'de izlendi. Standart antiiskemik tedavi olarak: grup I'de 44 hasta nitrat preparatları, 36 hasta aspirin, 32 hasta Ca antagonisti (nifedipin veya diltiazem), 28 hasta beta-bloker; buna karşılık, grup II'de 45 hasta nitrat, 34 hasta aspirin, 34 hasta Ca antagonisti (nifedipin veya diltiazem) ve 26 hasta beta bloker tedavisi alıyordu.

Ekokardiyografik bulgular: Tedavi öncesi sol ventrikül volümleri ve sistolik fonksiyonları her iki grupta benzerdi. Oniki aylık takip sonrasında 1. aydan itibaren

Tablo 3. Sol ventrikül volüm indeksleri ve ejeksiyon fraksiyonunda tedavi öncesi değerlerine göre oluşan değişiklikler

	10.gün	1 .ay	3.ay	6.ay	12.ay
GRUPI					
Hasta sayısı	46	44	43	42	38
EDVI (mL/m ²)	1.1±0.1	0.9±0.2	1.0±0.1	1.9±0.4	2.1 ±0.5
ESVI (mL/m ²)	0.5±0.1	0.9±0.2	0.9±0.2	0.9±0.4	0.9±0.3
EF (%)	1.0±0.1	1.0±0.2	1.1 ±0.4	0.5±0.1	1.1 ±0.6
GRUP II					
Hasta sayısı	46	43	42	40	36
EDVI (mL/m ²)	1.3±0.2	5.1 ±1.1 *	6.1 ± 1.1 "	6.4±1.2"	6.8±1.2"
ESVI (mL/m ²)	1.1±0.1	5.0±1.2*	6.9±1.2"	7.1 ±1.1"	7.4±1.4**
EF (%)	0.3±0.1	3.1 ±0.9*	5.7±1.3"	5.9±1.3**	6.2±1.2**

Grup 1 ile karşılaştırıldığında: *p<0.005,"p<0.001, *** p<0.0001

Tablo 4. infarkt lokalizasyonuna göre sol ventrikül volüm indeksleri ve ejeksiyon fraksiyonunda tedavi öncesine göre oluşan değişiklikler

	Anterior MI		İnferoposterior MI	
	Kaptopril	Plasebo	Kaptopril	Plasebo
Birinci ay				
Hasta sayısı	30	26	14	17
EDVI (mL/m ²)	1.1 ±0.2	6.0±0.8*	0.8±0.1	4.6±1.0"
ESVI (mL/m ²)	1.0±0.2	5.6±0.7*	0.7±0.1	3.9±1.2"
EF (%)	1.2±0.2	4.1±0.8*	0.8±0.2	2.2±0.9"
Altıncı ay				
Hasta sayısı	28	22	14	16
EDVI (mL/m ²)	2.0±0.3	7.2±1.2"	1.7±0.3	5.1±1.1****
ESVI (mL/m ²)	1.1 ±0.3	8.4±1.1***	0.8±0.4	6.2±1.0**
EF (%)	0.6±0.2	7.3±1.2***	0.4±0.2	4.8±1.1**
Onikinci ay				
Hasta sayısı	25	22	13	14
EDVI (mL/m ²)	2.2±0.6	8.4±1.3"	2.0±0.5	6.0±1.1"
ESVI (mL/m ²)	1.1 ±0.4	9.1 ±1.3***	0.8±0.3	6.7±1.5**
EF (%)	1.3±0.4	8.0±1.3**	0.9±0.3	5.6±1.1**

Kaptopril alan hastalarla karşılaştırıldığında tedavi öncesine göre oluşan farkın anlamlılığı:

*p<0.001, **p<0.005, ***p<0.0001, ****p<0.05

tedavi öncesi değerlere göre grup II'de ESVI ve EDVI'nin anlamlı olarak arttığı, LV-EF'nun anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. Grup I'de ESVI ve LV-EF'nun değişmediği, EDVI'nin hafif arttığı görüldü (sırası ile, 34±4 mL/m²'ye karşılık 35±5 mL/m², p=0.83; %50±6'ya karşılık %51±5, p=0.66; 68±6 mL/m²'ye karşılık 70±7 mL/m², p=0.048). Buna karşılık, grup II'de EDVI ve ESVI'nin anlamlı olarak arttığı, LV-EF'nun anlamlı olarak azaldığı saptandı (sırası ile, 67±7 mL/m²'den 74±7 mL/m²'ye, p=0.007; 34±3 mL/m²'den 42±5 mL/m²'ye, p=0.008; %49±6'dan %42±13'e, p<0.0001) (Tablo 2).

Prognoz kriteri olarak kabul edilen ESVI ve LV-EF değerlerindeki değişiklikler incelendiğinde: başlangıç değerlerine göre, grup I'de ESVI ve LV-EF'nunda takip süresince anlamlı değişiklik oluşmazken, grup II'de 1. aydan itibaren ESVI'ndeki artış ve LV-EF'nundaki azalmanın anlamlı olduğu görüldü. Kaptopril ve plasebo gruplarında, tedavi öncesi değerlere göre, sol ventrikül volüm indeksleri ve LV-EF'nda oluşan değişiklikler Tablo 3'de verilmiştir.

Tedavi öncesi ve takip süresince ölçülen EDVI ve ESVI'leri anterior MI'lü hastalarda inferoposterior fH'lü

Tablo 5, Beta bioker alan ve almayan hastaların sol ventrikül volüm indeksleri ve EF'nda tedavi öncesi değerlere göre 12. ayda ortaya çıkan farkların karşılaştırılması

	Beta btoker alanlar			Beta bloker almayanlar		
	Kaptopril	Ptasebo	p<	Kaptopril	Plasebo	P<
Hasta sayısı	24	22	AD	14	14	AD
EDVI (mL/m ²)	1.9±0.6	5.4±1.1	0.005	2.2±0.5	7.9±1.2*	0.001
ESVI (mL/m ²)	0.8±0.4	6.0±1.2	0.0001	0.9±0.3	8.3±1.5*	0.0001
EF(%)	1.0±0.5	4.1±1.1	0.001	1.2±0.7	7.4±1.3	0.0001

AD: Anlamli değil; Beta bloker alan plasebo grubu ile karşılaştırıldığında: *p<0.05, **p<0.01

hastalarınkinfen daha büyük, LV-EF'ları daha düşüktü; ancak fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Her iki lokalizasyonda da, kaptopril verilen hastaların EDVI, ESVİ ve EF değerlerinde tedavi öncesine göre oluşan değişikliklerin kaptopril verilmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük kaldığı, kaptoprilin sol ventrikül dilatasyonunu azaltma veya önlemede plaseboya üstün olduğu görüldü. Anterior ve inferoposterior MI'lı hastaların tedavi öncesine göre 1., 6. ve 12. aylarda oluşan volüm indeksleri ve EF değişiklikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Beta bloker alan ve almayan hastaların bulguları karşılaştırıldığında: Oniki aylık takip sonunda, tedavi öncesi değerlerine göre grup l'de beta bloker alan hastaların EDVI, ESVI ve LV-EF'nda, beta bloker almayan hastalarinkinden daha az değişiklik oluştuğu, ancak farkın istatistiki olarak anlamlı olmadığı görüldü. Buna karşılık, grup II'de beta bloker alan hastaların EDVI, ESVI ve LV-EF'nda tedavi öncesine göre, beta bloker almayan hastalarinkinden anlamlı olarak daha az değişiklik ortaya çıktığı saptandı (sırası ile, p<0.05, p<0.05, p<0.01). Kaptopril ve plasebo gruplarında beta bloker almayanların LV volüm indeksleri ve EF'nda tedavi öncesine göre 12. ayda ortaya çıkan farklar karşılaştırıldığında: plasebo grubunun EDVI ve ESVI'nin anlamlı olarak arttığı, LV-EF'nun anlamlı olarak azaldığı tesbit edildi (sırası ile, p<0.001, p<0.0001, p<0.0001), (Tablo 5).

TARTIŞMA

Akut miyokard infarktüsü sonrası ventrikül volüm ve çaplarında görülen akut ve uzun süreli değişiklikler, ventrikül fonksiyonları ve sağkalım oranlarını belirleyen önemli faktörlerdir (16). infarktüs sonrası birçok hastada ortaya çıkan "miyokardiyal remodeling" ilerleyici sol ventrikül dilatasyonu ve KKY gelişiminde aktif rol oynamaktadır (17). Ventrikül volümlerindeki artış kötü prognoz en iyi göstergesidir ve istatistiki olarak koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ejeksiyon fraksiyonundan daha önemli bulunmuştur (4,18,19).

Akut MI sonrası erken ve geç dönem prognoz üzerine trombolitik ajanlar, aspirin ve beta bloker ilaçların olumlu etkileri kesin olarak ortaya konmuştur (6,20). Günümüzde, ACE inhibitörlerinin benzer etkiler gösterip

göstermediği araştırılmaktadır. Çünkü, renin angiotensin sistemi (RAS) MI sonrası aktive olmakta ve bunun ventriküler remodeling'de anahtar rolü oynadığına inanılmaktadır. Bu aktivasyonun şiddeti, kabaca infarkt alanının büyüklüğü ile doğru orantılıdır. Angiotensin II (All) hem koroner hemde sistemik arterlerde güçlü vazokonstriksiyon oluşturmaktadır (1,21,22).

AMI sonrası ventriküler dilatasyon ve remodeling önlenmesinde ACE inhibitörlerinin etkileri birçok çalışmada incelenmiş ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir (5-7,10,16,20). Kaptoprilin koroner dolaşım üzerine yararlı etkiye sahip olduğu deneysel çalışmalarda da gösterilmiştir (3,23). Birçok çalışmada Q-dalgali MI'nde ilerleyici ventriküler dilatasyonun kaptopril ile önlenildiği, kaptoprilin özellikle iskemik alanlara koroner kan akımını artırarak infarkt genişliğini azalttığı; ayrıca, periferik dolaşıma etkisiyle hem preload hemde afterload'ı düşürerek miyokardın iş yükünü hafiflettiği, böylece miyokardın O₂ ihtiyacını azaltarak etkili olduğu sanılmaktadır. Ancak ACE inhibitörlerinin antiiskemik etkilerinin mekanizmaları halen tam olarak aydınlatılmamıştır (4,5,7,8).

Bizim çalışmamızda, AMI'nün 24-48. saatlerinde başlanan kaptoprilin LV volümleri ve EF üzerine plaseboya göre yararlı etkiler gösterdiğini saptadık. Kaptopril alan hastalarda 1. aydan itibaren EDVI ve ESVI'ndeki artışların plaseboya göre düşük olduğu, LV-EF'nun 1 yıllık takip boyunca hemen hemen sabit kaldığı görüldü. Buna karşılık, kaptopril tedavisi verilmeyen grupta EDVI ve ESVI'nde 1. aydan itibaren anlamlı artışlar olduğu, LV-EF'nun ise takip boyunca ilerleyici bir şekilde azaldığı saptandı.

MI sonrası ACE inhibitörlerine başlamak için en ideal zamanlama klinik olarak çok önemlidir. Ancak bu hususta tam bir görüş birliği yoktur. RAA sistemi AMI sonrası 72 saatte en üst düzeyde aktive olduğu için, infarktüsün yayılması ve geç ventriküler dilatasyonun önlenmesinde ACE inhibitörleri ile tedaviye erken başlanmasının daha yararlı olacağı ileri sürülmüştür (7,21,22,24). Buna karşılık, erken ACE inhibisyonu ile ortaya çıkan akut hipotansif cevabın infarktın yayılmasına yol açabileceği, bunun yanında, Ali miyokardiyal protein sentezi ve fibrozis ile infarkt iyileşmesinin stimulanı olduğundan, Ali'nin baskılanması ile infarkt

iyileşmesinin engellenebileceği, bunun sonucunda infarkt yayılımının artırılıp LV performansının azalabileceği de öne sürülmüştür (15,21,25),

ACE inhibitörlerinin AMI sonrası miyokardiyal remodeing üzerine farklı zamanlarda faydalı ve zararlı etkileri arasındaki denge çalışma sonuçlarını etkilemektedir. Sharpe ve ark (7) AMI'nün 24-48. saatlerinde başlanan kaptoprilin, ventrikül dilatasyonunun önlenmesi ve sol ventrikül fonksiyonlarının korunmasında geç başlanan tedaviden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bonarjee ve ark (16) AMI'nün ilk 24 saati içinde başlanan enalaprilin 8 aylık takip sonucu LV dilatasyonunda plaseboya göre önemli azalma sağladığını rapor etmişlerdir. Kaptoprilin insanlarda AMI sonrası LV volümlerine etkilerinin araştırıldığı ilk çalışmada Pfeffer ve ark (5), AMI'den ortalama 20 gün sonra başlanan kaptoprilin 1 yıllık takip sonunda ilerleyici ventriküler genişlemeyi azalttığını, LV doluş basınçlarını düşürdüğünü ve egzersiz toleransını iyileştirdiğini ortaya koymuşlardır.

Buna karşılık, 6090 hastalık CONSENSUS II'de (15), AMI'nün ilk 24 saati içinde başlanan enalaprilin 6 aylık mortalite oranlarında plasebodan daha kötü sonuçlara yol açması ve ilk doz hipotansiyon ve mortalite arasındaki ilişki nedeniyle bu çalışma "Çalışma İzleme Komitesi" tarafından erken sonlandırılmıştır. Bu çalışmada, 6 aylık mortalite oranları enalapril grubunda %11, plaseboda %10.2 olarak bildirilmiştir. Oldroyd ve ark (22) AMI'nün ilk 24 saati içinde verilen kaptoprilin LV volümleri ve egzersiz performansına etkisinin olmadığını, buna karşılık infarkt yayılımını azalttığı ve erken sol ventriküler remodeling üzerine yararlı etki gösterdiğini tesbit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, erken başlanan kaptoprilin 3 aylık mortalite oranlarında %14 azalma sağladı, ancak bunun olgu sayısının azlığı nedeniyle istatistikî olarak anlamlı olmadığı saptandı. Üçüncü aydan sonra 3, altıncı aydan sonra 11 hasta çalışmaya devam etmediği için 12 aylık mortalite oranları verilemedi. Üç aylık mortalitede az da olsa kaptoprille yararlı etki elde edilmesi düşük dozlarla başlanıp hipotansiyon gelişmesine izin verilmemesine bağlanabilir.

SAVE (The Survival and Left Ventricular Emergence) çalışmasında (6) 3-16. günlerde başlanan kaptoprilin 42 aylık izleme sonunda mortalite oranında %19, reinfarktüs sıklığında %25 azalma sağladığı, ilk 1 yılda mortalite üzerine etkisinin görülmediği, LV dilatasyonunu ve KKY gelişimini azalttığı saptanmıştır. Çalışmamızda, sol ventrikül dilatasyonu ve KKY gelişiminin önlenmesinde kaptoprilin çalışma süresince yararlı etkiler sağladığı açık bir şekilde ortaya konmuştur. Bu yararlı etkiler MI'nün her iki lokalizasyonunda da benzer şekilde görüldü.

Beta bloker tedavisinin LV dilatasyonunun önlenmesinde yararlı olduğu bilinmemekle birlikte, beta bloker almayan hastalar arasında plaseboya göre kaptoprilin LV dilatasyonu üzerine belirgin yarar sağlaması, dilatasyon gelişimine karşı esas etkiyi kaptoprilin göster-

diğini ve bu etkinin beta bloker alımından bağımsız olduğunu ortaya koymaktadır. Grup II'de beta bloker alan hastaların LV volümlerinde almayanlara göre daha az değişiklik olması, dilatasyon gelişimine beta blokerlerin bağımsız yararlı etkileri yanında beta bloker başlama endikasyonları ile de ilişkili olabilir.

Yakın zamanlarda sonuçları yayınlanan geniş katımlı diğer bir çalışma olan AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) çalışmasında (20) kalp yetmezliğinin klinik bulguları olan hastalar AMI'den sonraki 2-9. günlerde başlanan ve ortalama 15 ay devam eden ramipril tedavisinin tüm nedenlere bağlı mortalitede %27 azalma sağladığı, reinfarktüs ve kalp yetmezliği gelişme oranlarını azalttığı ortaya konmuştur.

Kettunen ve ark (25) AMI'nün ilk 24 saatinde İV enalaprilat şeklinde başlayıp sonra oral enalapril ile devam ettikleri çalışmalarında, 6 ay sonra enalapril grubunda EF'nun 50 ± 10 'dan 47 ± 11 'e düştüğünü, kontrol grubunda 48 ± 13 'den 50 ± 14 'e çıktığını; enalapril tedavisiyle radyografik olarak saptanan kardiyotorasik oranın arttığını tesbit etmişlerdir. Araştırmacılar bu olumsuz sonuçları ilk 24 saatte ortaya çıkan ACE inhibisyonu ile ilişkili hipotansiyona bağlı hipoperfüzyon, kollateral akımda azalma, myokardial protein sentezinin ve kollagen birikiminin engellenmesine bağlamışlardır.

Bizim çalışmamızda, 12 aylık takip boyunca ESVI'nin kaptopril grubunda sabit kalmasına karşılık, plasebo grubunda 8 ml/m² artış olduğu; LV-EF kaptopril alan hastalarda sabit kalırken plasebo grubunda %49'dan %42'ye düştüğü görüldü.

Bu çalışmanın sonucunda, AMI'nün 24-48. saatlerinde standard tedaviye ek olarak başlanan, hipotansiyon ve diğer yan etkiler açısından dikkatle takip edilen kaptopril tedavisinin sol ventrikül dilatasyonunu ve KKY gelişimini önlediği, mortalite üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptandı. Yakın zamanlarda tamamlanan ve sonuçları yayınlanan birçok çalışmada, AMI sonrası doğru şekilde kullanıldığında ACE inhibitörleri ile yapılan tedavinin sol ventriküler remodelingi azaltabildiği, KKY gelişimini önlediği, tekrarlayıcı MI sıklığını azalttığı ve surveyi iyileştirdiği bildirilmiştir (18). Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar bu görüşlerin birçoğu ile paraleldir. Bunlara dayanarak, ACE inhibitörlerinin endikasyonları arasında hipertansiyon ve KKY'ne ek olarak AMI sonrasındaki hastalarında girebileceği kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Nakamura M, Yamaguchi T. Management of heart failure complicating acute myocardial infarction. Japanese J Clin Med 1993; 51:1322-27.
2. Sharpe N. Myocardial infarction and heart failure: The common ground. Circulation 1993; 87:1037-39.
3. Lamas GA, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: Clinical course and beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. Am Heart J 1991; 121:1194-202.

4. Sogaard P, Nogaard A, Gotzsche CO, Ravkilde J, Thygesen K. Therapeutic effects of captopril on ischemia and dysfunction of the left ventricle after Q-wave and non-Q wave myocardial infarction. *Am Heart J* 1994; 127:1-7.
5. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319:80-6.
6. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669-77.
7. Sharpe N, Smith H, Murphy J, Greaves S, Hart H, Gamble G. Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition. *Lancet* 1991; 337:872-6.
8. Sogaard P, Gotzsche CO, Ravkilde J, Thygesen K. Effects of captopril on ischemia and dysfunction of the left ventricle after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87:1093-99.
9. Hirose K, Shu NH, Reed JE, Rumberger JA. Right ventricular dilatation and remodeling the first year after an initial transmural wall left ventricular myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72:1126-30.
10. Massie BM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as cardioprotective agents. *Am J Cardiol* 1992; 70:101-5.
11. Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1993; 87:1817-28.
12. The SOLVD investigators. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. *Circulation* 1993; 88:2277-83.
13. Sonnenblick EH, Zhao M, Eng C, et al. ACE inhibitors in acute and chronic ischaemia: current status and future promise. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28:159-65.
14. Gotzsche CO, Sogaard P, Ravkilde J, Thygesen K. Effects of captopril on left ventricular systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 70:156-60.
15. The CONSENSUS II study group. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327:676-84.
16. Bonarjee WS, Carstensen S, Caidahl K, Nilsen DWT, Edner M, Berning J. Attenuation of left ventricular dilatation after acute myocardial infarction by early initiation of enalapril therapy. *Am J Cardiol* 1993; 72:1004-09.
17. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87:755-63.
18. Vaughan DE, Pfeffer MA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cardiovascular remodeling. *Cardiovascular Research* 1994; 28:159-65.
19. Sutton MSJ, Pfeffer MA, Plappert T, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction: The protective effects of captopril. *Circulation* 1994; 89:68-75.
20. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342:821-8.
21. Hall AS, Tan LB, Ball SG. Inhibition of ACE/kininase-II, acute myocardial infarction, and survival. *Cardiovascular Research* 1994; 28:190-8.
22. Oldroyd KG, Pye MP, Ray SG, et al. Effects of early captopril administration on infarct expansion, left ventricular remodeling and exercise capacity after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68:713-8.
23. Richer C, Mulder P, Fornes P, Domergue V, Heudes D, Giudicelli JF. Long-term treatment withtrandolapril opposes remodeling and prolongs survival after myocardial infarction in rats. *J Cardiovasc Pharma* 1992; 20:147-56.
24. Sharpe N, Murphy J, Smith H, Hannan S. Treatment of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet* 1988; 331:255-9.
25. Kettunen RVJ, Voulteenaho O, Ukkola O, et al. Effects of early administration of enalapril on radionuclide left ventricular ejection fraction and plasma N-terminal atrial natriuretic peptide after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 73:865-7.