

Miyokard Enfarktüsünün Erken ve Geç Dönem Tedavilerinde Beta-Adrenerjik Reseptör Blokerlerin Etkinliği

Ali EKMEKÇİ*

Akut miyokard Enfarktüsünün (AMI) erken döneminde ve uzun süreli ikincil korunmasında (Secondary Prévention), beta-adrenerjik reseptör blokerlerin tedavideki yeri ve etkinliği 20 yıldan beri araştırılmaktadır. Araştırmalar daha ziyade ani ölümler, infarkt alanı, infarktüsün tekrarlama ve infarktüs komplikasyonları üzerindeki etkinliğine yoğunlaşmış ve bu ilaçların çok belirgin faydalar sağladığı bildirilmiştir. **Ancak bu** maksatla kullanıldığında, beta-adrenerjik reseptör blokerlerin hangi **farmakolojik** özelliklerinin yarar sağladığı, ne süre ve hangi dozlarda kullanılması gerektiği **ve** etki mekanizmaları, henüz yeterli açıklık **kazanmamıştır**.

AMI'ünü takiben kullanıldığında, bu ilaçların mortaliteyi belirgin azalttığı, ilk kez 1965'te Snow tarafından bildirilmiştir (1). **Daha** sonraları 1975 **ve** 1977'de yapılan seri **çalışmalar**, AMI'ünün nekahat döneminde kullanıldığında tüm **beta-adrenerjik** reseptör blokerlerin mortaliteyi belirgin azalttıkları kanıtlanmıştır (2).

AMI'nün erken saatlerinde mortalité çok yüksektir, nekahat dönemine gidildikçe belirgin azalma gösterir. Erken ölümlerin çoğu disritmiler sonucu gelişir ve zamanında uygulanacak girişimlerle önlenir. Erken dönemde gelişen patofizyolojik olayların, geç ölümlerin artmasında önemli katkısı vardır, özellikle infarkt alanının genişliği, miyokardın erken dönemdeki metabolik sunu-istem (supply-demand) dengesi ile yakından ilgilidir (3). Bu nedenle beta-adrenerjik reseptör blokerlerin infarktüs semptomları belirir belirmez, mümkün olduğunca gecikmeden uygulanması ön görülmüştür. Bu ise ilaçların intravenöz (i.v.) uygulanması ile sağlanabilir.

BETA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİN İNTRAVENÖZ UYGULANMASI

AMI'ünün erken döneminde, beta-adrenerjik reseptör blokerlerin i.v. uygulanması, ciddi hemodina-

mik bozukluklara neden olabilir. Bu dönemde hastaların çoğunda ileti bozukluklarına ve pompa yetersizliğine eğilim vardır. İntravenöz beta-adrenerjik reseptör blokerler bu hastalarda kalb bloklarının ağırlaşmasına ve kalb yetmezliğinin kolaylıkla gelişmesine ortam hazırlarlar. Bu hastalarda kalb yetmezliğinin tanınması da zorlaşır. Kalb hızının yavaşlaması ve kontraktilitenin zayıflaması tehlikeyi daha da arttırabilir.

AMI'ünün erken döneminde i.v. beta-adrenerjik reseptör bloker tedavi, uygun hasta seçimi yapılabilsen fayda sağlayabilir. Taşikardinin ve miyokardın aşırı metabolik isteminin frenlenmesi ile nekroz alanının genişleme ve yayılmasının kontrol altına alınabileceğini kanıtlayan çalışmalar vardır.

Kronik kararlı aritmilerin tedavisinde beta-adrenerjik reseptör blokerler yararlıdır (4). Ancak, bu ilaçların AMI'ü erken döneminde ve sonraki haftalarda aynı derecede fayda sağladıktan kesin söylenememektedir. AMI'ün erken döneminde ani ölümler, elektirik ya da başka ilaçların uygulanması ile de engellenebilir. AMI'ünün ilk 6 haftası içinde i.v. Atenolol'un izole ve tekrarlayan ventriküler ektoşik vuruları ve R on T ektoşik vuruları çok belirgin azalttığı (2, 5), i.v. Metoprolol'un ventriküler fibrillasyonu (2), i.v. Propranolol'un (6) ise ventriküler ektoşik vuruları belirgin azalttıkları, son yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. AMI'ünün ilk 6 haftası içinde ventriküler fibrillasyon dışındaki disritmiler azalmamaktadır (7). Şimdiye dek toplanmış araştırma sonuçları, beta-adrenerjik reseptör blokerlerin AMI'ü nekahat döneminde çok belirgin antiaritmik etkiye sahip bulduklarını göstermektedir. İntravenöz beta-adrenerjik blokerlerin etkinliği halen geniş bir hasta topluluğunda araştırılmaktadır (Oxford ISIS, Auckland PREMIS ve Gothenburg MIAMI çalışmaları).

»İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bilim Dalı Emekli öğretim Üyesi

İNFARKT ALAN GENİŞLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

İnsanda infarkt alanının genişlik ölçümü için güvenilir bir metod henüz bulunamamıştır. Dolaylı olarak uygulanan teknikler (plazma enzim düzeyleri, EKG mapping) bu ilaçların nekroz genişlemesini engellediklerini göstermektedir. AMİ'nin ilk 12 saati içinde, i.v. uygulanan beta-adrenerjik reseptör blokerlerin (Atenolol (8), Propranolol (9), Metoprolol (10), Alprenolol (11), Timolol (12)) plazma enzim düzeylerindeki artmayı ortalama % 25 oranında frenlediği bildirilmiştir. Bu değişikliği, -ilaçların enzim kinetiğine veya klirensine etkisi ile açıklamak mümkün değildir (13). Bu enzim azalması, pek muhtemelen ilaçların doku harabiyetini engellemesi ile doğrudan ilgilidir (15).

EKG bulguları da bu görüşü desteklemektedir. Beta-adrenerjik reseptör blokerlerin AMİ'ü erken döneminde gelişen S-T segment deviyasyon derecesini etkilediği kanıtlanmıştır (14). Ayrıca atenolol'un (8) R dalgasını koruduğu, Propranolol'un ve Timolol'un (12) ise 0 gelişmesini belirgin engellediği gösterilmiştir.

İNFARKTÜS TEKRARI ÜZERİNE ETKİSİ

Uzun süreli beta-adrenerjik reseptör bloker tedavisinin (6-18 ay) infarktüs tekrarını belirgin azalttığı çok sayıda çalışmalarıyla belirlenmiştir (16,17).

ETKİ MEKANİZMASI

AMİ'ü sonrası uzun süreli beta-adrenerjik reseptör bloker tedavisinin koruyucu etkisini hangi mekanizma/mekanizmalar ile gerçekleştirdiği tam olarak bilinmemektedir. AMİ'ü seyrinde prognozu 4 patofizyolojik gelişme:

1. Miyokardın elektriki denge bozukluğu,
2. Miyokardın fonksiyon bozukluğu,
3. Koroner arter hastalığının yaygınlık derecesi ve
4. Geri kalan canlı miyokard bölgelerinin durumu

önemli oranda etkiler.

AMİ'ünde hastalar, çoğunlukla ya öldürücü aritmiler ile veya pompa yetersizliği sonucu kaybedilirler. Beta-adrenerjik reseptör blokerleri, kalb koruyucu etkilerini ya doğrudan veya dolaylı olarak gerçekleştirirler.

Dolaylı etkileri ile, kalb vurularının elektriki dengesini sağlarlar. Hayati önemdeki disritmilerin doğmasından sorumlu olan sempatik aktivite artmasını frenlerler. Uyarı oluşumunu ve uyarı iletimini de doğrudan etkilerler.

Bu ilaçların dolaylı etkisi, muhtemelen ani gelişen kompleks ventriküler aritmiler üzerinde görülür. AMİ'ünde ventriküler fibrillüsyon ve ani ölümlerin gelişmesi ile hipopotasemi arasında doğrudan çok sıkı bir ilişki vardır (18). Hipopotasemi, artan adrenalin etkisi (akut iskemi) altında, ekstrasellüler mesafeden hücre içine iyon girişinin artmasına neden olur (2,19). Adrenalin'in hakim etkisi beta₂-reseptörler üzerinde görülür. Selektif olmayan beta-adrenerjik reseptör blokerler adrenalin'in bu etkisini bloke ederler.

Kısaca, ikincil korunma çalışmaları, beta-adrenerjik reseptör blokerlerin: 1) Noradrenalin'in ileti sistemi üzerine olan olumsuz etkisini önleyerek ve 2) adrenalinin hücreye K⁺ girişini etkileyerek, birlikte disritmilerin ve ani aritmik ölümlerin gelişmesini engellediklerini göstermektedir. Bu ilaçların infarktüs tekrarını azaltma etkisini, disritimleri kontrol altına alması ile açıklamak mümkün değildir.

KARDİYOVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesinde trombositler önemli rol oynarlar (2). AMİ'ü, intima-daki ateroskleroz plakları üzerinde trombosit trombus tıkaçlarının gelişmesi ile oluşan bir olaydır. Propranolol'un trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve trombositlerin kollajen'e yapışmasını engellediği gösterilmiştir (2, 20). Tüm beta-adrenerjik reseptör blokerlerin akut iskemik olaylarda ve stres sırasında mikrosirkülasyonda artan trombosit agregasyonunu normalleştirdikleri bilinmektedir (2).

İnfarktüs prognozunu etkileyen en önemli faktörlerden birisi, miyokardın metabolik sunu-istem dengesinin bozulmasıdır. Bu dengeyi, enerji tasarrufu sağlayan bir çok ilaç ile düzenlemek mümkündür. Miyokardın metabolik sunu-istem dengesi bozuk iken, sempatik aktivitenin artması ve artmış olarak devamı, durumu daha da ağırlaştırır ve bir koroner arter tıkanması olmadan da AMİ'ü gelişmesine ortam hazırlar (2). Miyokardın enerji tasarrufu ve metabolik sunu-istem dengesi, beta-adrenerjik reseptör blokerler ile sağlanabilir.

Bu ilaçların diğer bir etkisi de, Tromboxane A₂ sentezini inhibe etmesidir (22). Tromboxane A₂ 'nin, fibrinolitik sistem (2), renin yapımı (2), hemoglobinin

0, 'den ayrılması (2) ve hücre lizozimlerinin stabilizasyonu (2) üzerine önemli etkileri vardır.

İLAÇ SEÇİMİ

İkincil korunmada Timolol'un (2 x 10 mg/günde) (2), Metoprolol'un (2 x 100 mg/günde), Propranolol's (180-240 mg/günde) ve Pindolol'un (2 x 10 mg/günde) (2), kısaca tüm beta-adrenerjik reseptör blokerlerin kalb koruyucu (cardioprotective) etki özelliği bulunduğu kanıtlanmıştır. Eğer bu ilaçlar, ikincil korunma amacı ile verilecek ise, hastanın klinik durumuna uygun farmakolojik özellikteki ilaç saptanarak; AMI'ünü takiben bir kaç gün içinde uygulanmaya başlanmalıdır, özel bir neden varsa, tedaviye AMI'ünün erken döneminde başlamalı ve 6-24 ay süre ile devam edilmelidir (2, 23).

HASTA SEÇİMİ

Araştırmacıların çoğu, beta-adrenerjik reseptör blokerlerde kalbi koruyucu önemli bir etki özelliğinin bulunduğu inanmaktadır. Bu ilaçların, bir kontrendikasyon yok ise (soğuk ekstremite sendromu, bitkinlik, uyku bozukluğu, korkulu rüyalar, bronkospazm, kalb yetmezliği, ağır bradikardi) uygulanmasında yarar vardır.

Hasta seçiminde geniş çapta pahalı araştırmalara gerek yoktur. Klinik bazı kriterler (röntgen, ekzersiz test, dinamik EKG) gerekli faydalı bilgileri sağlayabilir. Radioisotop teknik ile E.F. (ejection fraction) ölçümü ve sol ventrikül performans tayini, erken prognoz hakkında yararlı bilgiler verebilir. E.F. % 35'ten az olan hastalarda mortalité oranı çok yüksektir (2).

Röntgende, kardiyomegali ve pulmoner konjestiyon saptanmayan ve kardiyotorasik oran normal bulunan hastalarda 1 yıllık mortalité % 5 kadardır (2).

EKG'de, devamlı taşikardisi olmayan ve belirgin S-T segment deviasyonu bulunmayan hastalarda 1 yıllık mortalité % 2 kadardır. Bu hastalar, beta-adrenerjik reseptör bloker profilaksisinden fazla etkilenmezler.

Dinamik EKG, infarktüs sonrası aynı hastada dahi değişik sonuçlar vermektedir. 430 hastalık bir seride, bir veya daha fazla ventriküler taşikardi atağı saptanan hastalarda 1 yıllık mortalité oranı % 38 bulunmuştur (25). Ventriküler taşikardi, miyokard hasarı bulunan hastalarda sık gelişir. Ancak, diğer risk faktörleri kontrol altına alındığında, ventriküler taşikardi ataklarının mortaliteyi arttıran güçlü bir risk faktörü olmadığı da anlaşılmış bulunmaktadır. AMI'ü geçirmiş ve daha hastahane de iken kompleks ventriküler ektopiler saptanmış bulunan hastalarda 3 yıllık mortalité oranı çok yüksek bulunmuştur (2).

American Multicenter Postinfarction Research Group (26) tarafından infarktüsün klinik risk kriterleri araştırılmıştır.

— Hasta kalbinin infarktüs öncesi fonksiyonel durumu,

— AMI'ü döneminde akciğer kaidelerinde yaygın railerin duyulması,

— E.F.'in % 40 veya daha az bulunması ve

— Saatte 10 veya daha fazla ventriküler ektojik vuruların bulunması mortaliteyi etkileyen bağımsız önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Beta-adrenerjik reseptör blokerlerin, AMI'ü geçirmiş hastaların % 20'sinde kontrindike, % 30'unda ise gereksiz olduğu belirlenmiştir. Geri kalan % 50 hasta da ise, ikincil korunma için daha iyi ilaç/ilaçlar bulununcaya kadar, beta-adrenerjik reseptör blokerlerin uygulanması gerekli ve yararlıdır.

KAYNAKLAR

1. Snow PJD: Effect of propranolol in myocardial infarction, *Lancet*, 2 : 551, 1965.
2. McLeod A., and D Chamberlain: Beta-adrenoseptor antagonists: Developments in pharmacology and therapy. *Progress in Cardiology*, ed. Yu PN and JF Goodwin, Lea and Febiger, 1985.
3. Braunwald E and PR Maroko: The reduction of infarct size—an idea whose time (for testing) has come. *Circulation*, 50 :206, 1974.
4. Winkle RA, et al.: Antiarrhythmic drug effect assessed from ventricular arrhythmia reduction in the ambulatory electrocardiogram and treadmill test: Comparison of propranolol, procainamide and quinidine. *Am. J. Cardiol.*, 42 :473, 1978.
5. Ryden L, et al.: A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N. Engl. J. Med.*, S08 : 614, 1983.
6. Lichten E, et al.: Effect of propranolol on ventricular arrhythmia. The beta-blocker heart attack trial experience. *Circulation*, 67 (6 part 2) : 5, 1983.
7. Roland JM, et al.: Effect of beta-blockers on arrhythmias during six weeks after suspected myocardial infarction. *Br. Med. J.*, 2 : 518, 1979.
8. Yusuf S, et al.: Reduction in infarct size, arrhythmias and chest pain by early intravenous beta-blockade in suspected myocardial infarction. *Circulation*, 67 (6 part 2), 132, 1983.

9. Norris RM et al.: Treatment of acute myocardial infarction with propranolol. Further studies on enzyme appearance and subsequent left ventricular function in treated and control patients with developing infarcts. *Br. Heart J.*, 43 : 617, 1980.
10. McIlmoyle L, et al.: Early intervention in myocardial ischemia. *Roc. Brit. Cardio. Soc.* Dec, 1981.
11. Jurgensen HJ, et al.: Limitation of myocardial infarct size in patients less than 66 years treated with alprenolol. *Br. Heart J.* 45 : 583, 1981.
12. The International Collaborative Study Group: Reduction of infarct size with the early use of timolol in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 310 : 9, 1984.
13. Norris RM, et al.: Protective effect of propranolol in threatened myocardial infarction. *Lancet*, 2 :907, 1978.
14. Gold HK, RC Leinbach and PB Maroke: Propranolol induced reduction of signs of ischemic injury during acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 38 : 689, 1976.
15. Bleifeld W, et al.: Infarct size estimated from serial serum creatin phosphokinase in relation to left ventricular hemodynamics. *Circulation*, 55 : 303, 1977.
16. Furberg CD, and RL Bell: Effect of beta-blocker therapy on recurrent nonfatal myocardial infarction. *Circulation*, 67 (6, part 2) 1-83, 1983.
17. Yusuf S, et al.: Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trial. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 27 : 335, 1985.
18. Duke M: Thiazide-induced hypokalemia. Association with acute myocardial infarction and ventricular fibrillation, *JAMA*, 239 :43, 1978.
19. Rosa RM, et al.: Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. *N. Engl. J. Med.*, 302 :431, 1980.
20. Weksler BB, M GiUick and J Pink: Effect of propranolol on platelet function. *Blood*, 49 : 185, 1977.
21. Half JI: Role of blood platelets in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 43 : 1197, 1979.
22. Campbell WB, et al.: Anti-platelet activity of beta-adrenergic antagonists: Inhibition of thromboxane synthesis and platelet aggregation in patients receiving long-term propranolol treatment. *Lancet*, 2 : 1382, 1981.
23. Julian DG, et al.: Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet*, 1 : 1142, 1982.
24. Battler A, et al.: The initial chest x-ray in acute myocardial infarction. Prediction of early and late mortality and survival. *Circulation*, 61 : 1004, 1980.
25. Bigger JT, PM Weld and LM Rolnitzky: Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia (three or more complexes) detected with ambulatory electrocardiographic recording in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 48 :815, 1981.
26. Multicenter Postinfarction Research Group, Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 309 : 331, 1983.