

Dilate Kardiyomiyopati Tedavisinde Metoprolol'un Etkileri

EFFECTS OF METOPROLOL IN DILATED CARDIOMYOPATHY

Dr. Ali ERGİN*, Dr. Hatice ŞAŞMAZ*, Dr. Kenan ÖVÜNÇ*, Doç. Dr. Can ÖZER*,
Doç. Dr. Emine KÜTÜK*, Dr. Hadi TUNCER*, Doç. Dr. Nilüfer TARIMCI**, Prof. Dr. Siber GÖKSEL*

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, ANKARA
"Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, ANKARA

ÖZET

D:7afe kardiyomiyopatili 20 hastada selektif beta1 adrenerjik reseptör blokleri olan metoprolol'un ekzersiz performansını ve sol ventrikülün invaziv ve noninvaziv sistolik parametrelerine olan etkileri araştırıldı. 2 hasta ilk 2 ay içinde öldü. 2 hasta kendi istekleri ile çalışmadan çıktı, 4 hasta ise metoprolol'u tolere edemedikleri için çalışmadan çıkartıldı. Tedaviye devam edilen 12 olgunun 6.haftada invaziv, 12.haftada invaziv ve noninvaziv değerlendirmeleri yapıldı. Tedavinin üçüncü ayında tüm olguların NYHA fonksiyonel sınıfları yükseldi (3.4±0.6'dan 1.8±0.5'e, p<0.01). Hastaların hepsinde ekzersiz süresi önemli şekilde uzadı (6.4±2.5 dakikadan 16.8±4.9 dakikaya, p<0.001), maksimal iş yükü kapasitesi arttı (5.3±3.3'den 16.9±4.8'e, p<0.001). İstirahat kalp hızı 90±19'dan 71±14'e (p<0.001) ve efordaki kalp hızı 133±25'den 97±31'e düştü (p<0.05). İstirahat ve efordaki "double product" değerlerinde anlamlı düzelme oldu (p<0.05). Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarından ejeksiyon fraksiyonu 0.32±0.08'den 0.40±0.09'a (p<0.05), fraksiyona! kısalma 0.15±0.04'den 0.19±0.05'e (p<0.05), düzeltilmiş ortalama sirküferensiyal fibril kısalma hızı 0.55±0.11'den 0.69±0.14'e (p<0.05), kardiyak indeks 2.1±0.8'den 2.6±0.5'e (p<0.05) yükseldi. Sistemik vasküler rezistans, sağ atrium ve pulmoner arter basınçlarında anlamlı azalma oldu (p<0.05). Sol ventrikül preejeksiyon/ejeksiyon zamanı oranında önemli düzelme oldu (0.72±0.15'den 0.49±0.08'e, p<0.05). Sistolik ve diyastolik kan basınçlarında, sol ventrikül diyastol sonu çapında ve pulmoner vasküler rezistansda önemli değişme olmadı (p>0.05).

Bu çalışma ile, metoprolol'un dilate kardiyomiyopati tedavisinde olumlu semptomatik ve hemodinamik etkileri olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Metoprolol, Dilate kardiyomiyopati

T Klin Kardiyoloji 1993, 6:122-128

Geiştirme Tarihi: 30.3.1992

Kabul Tarihi: 30.5.1992

Yazışma Adresi: Dr. Ali ERGİN

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği, ANKARA

122

SUMMARY

Metoprolol, a beta1 adrenergic blocking agent, was administered to 20 patients with dilated cardiomyopathy to examine its effect on exercise performance and invasive and non invasive parameters of left ventricular functions. Two patients died in the first two months, two patients left the study without any reasonable excuse, four patients were dismissed because of metoprolol intolerance. Twelve of 20 patients were reevaluated after three months of metoprolol therapy. All of them improved their NYHA functional class (from mean 3.4±0.6 to 1.8±0.5, p<0.01). The duration of symptom limited exercise was significantly prolonged with metoprolol (from 6.4±2.5 minutes to 16.8±4.9 minutes, p<0.001), and work load capacity increased significantly (from 5.3±3.3 to 16.9±4.8, p<0.001). Both the resting and exercise heart rate (from 90±19 beat/min to 71±14 beat/min p<0.001 and 133±25 beat/min to 97±31 beat/min, p<0.05 respectively) and double product were significantly reduced (p<0.05). There was an increase in ejection fraction (from 0.32±0.08 to 0.40±0.09, p<0.05), fractional shortening (from 0.15±0.04 to 0.19±0.05, p<0.05), corrected mean velocity of circumferential fiber shortening (from 0.55±0.11 to 0.69±0.14, p<0.05), cardiac index (from 2.1±0.8 to 2.6±0.5, p<0.05), and a decrease in systemic vascular resistance (p<0.05), right atrium and pulmonary artery pressures (p<0.05). The left ventricular preejection/ejection time ratio improved (from 0.72±0.15 to 0.49±0.08, p<0.05). There was no change in systolic and diastolic blood pressures, left ventricular end diastolic dimension and pulmonary vascular resistance (p>0.05).

We conclude that metoprolol has beneficial symptomatic and hemodynamic effects in patients with dilated cardiomyopathy.

Key Words: Metoprolol, Dilated cardiomyopathy

Turk J Cardiol 1993, 6:122-128

Sol ventrikül dilatasyonu ve konjestif kalp yetmezliği ile karakterize olan kardiyomiyopatili hastalar klasik olarak dijital, diüretik ve vazodilatör ilaçlarla rahatlatılmaya çalışılır (1,2). Sempatik sinir uçlarından salgı-

T Klin Kardiyoloji 1993, 6

nan norepinefrin miyokardiyal beta reseptörleri aktive ederek kalp hızı ve kontraksiyon gücünü artırır (1). Kalp yetmezlikli hastalarda başlangıçta kardiyak fonksiyonların iyileşmesine olumlu katkısı olan artmış nörohümorale cevap uzun dönemde zararlı olmaya başlar (3,4). Dilate kardiyomyopati hastalarda serum norepinefrin düzeyi artar ve bu artış ile yetmezliğin şiddeti ve prognoz arasında önemli pozitif korelasyon vardır (5,6). Artmış olan bu adrenerejik aktivitenin uzun süreli beta bloker tedavi ile baskılanmasının, hastanın semptomlarına, hemodinamik parametrelerine ve yaşam süresine olumlu katkılar yaptığını bildiren çalışmalar yanında (1,2,7-9), olumsuz sonuçlar bildiren araştırmalar da vardır (10,11).

Bu çalışmada kardiyoselektif beta bloker olan metoprolol'un dilate kardiyomyopati hastalarda semptomlar, ekzersiz kapasitesi, sol ventrikül fonksiyonlarının invaziv ve noninvaziv parametreleri üzerindeki etkileri araştırıldı.

MATERYEL VE METOD

Nisan 1991-Ekim 1991 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne başvuran dilate kardiyomyopati [VVHO/ISFC tanımlamasına göre (12)] 20 hasta çalışmaya alındı. 10'u erkek, 10'u kadın olan olgularımızın yaş ortalaması 45±16 (14-70) idi. Semptomatik dönemleri 5-48 (ortalama 32±15 ay) arasında değişiyordu. 6 olguya kardiyak transplantasyon endikasyonu konulmuş ve preoperatif hazırlık tetkikleri tamamlanarak programa alınmıştı. 12 hastanın fonksiyonel sınıfı (NYHA) IV, 7 hastanın III ve 1 hastanın II olarak belirlendi. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, alkol alışkanlığı ve sistemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların hepsinin anamnezinde en az bir defa kalp yetmezliği tablosu ile hastaneye yatırılma hikayesi vardı. Çalışmaya kabul edilen tüm olgulara, metoprolol vermeye başlamadan bir gün önce Balke protokolü kullanılarak treadmill efor testi yapıldı. Efor testinden önce hastalar treadmill üzerinde birkaç dakika süre ile yürütülerek test konusunda eğitildiler. 10-15 dakikalık istirahat süresini takiben "symptom limited" efor testi uygulandı. Devamlı 3 kanal EKG monitörü ile nabız ve EKG değişiklikleri izlenen hastaların her basamaktan sonra kan basıncı ölçüldü. Test, ancak aşırı yorgunluk ve nefes darlığı halinde sonlandırıldı. Hiçbir hastada göğüs ağrısı, kalp hızında önemli artış ve ST anormallikleri nedeniyle test sonlandırılmadı.

Sim 5000 veya Toshiba SSH 65A cihazlarıyla 2.5 veya 3.5 MHz transducer kullanılarak M mode, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik inceleme yapıldı. M mode ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastol sonu (LVEDD) ve sistol sonu (LVESD) çapları ölçülerek, ejeksiyon fraksiyonu (EF), fraksiyonel kısalma (FS) ve ortalama düzeltilmiş sirküferensiyal fibril kısalma hızı (mVcFc) değerleri hesaplandı. İki boyutlu ekokardiyografi ile organik kapak hastalıkları ve sol ventrikül du-

var hareketi bozuklukları araştırıldı. "Pulse wave" Doppler ekokardiyografi ile apikal 5 boşluk kesitte "sample yolum" aort kapağının distaline konularak buradaki akım örneği kaydedildi. Trase üzerinde elektrokardiyografi Q dalgasının başlangıcından aortik akımın başlangıcına kadar geçen süre pre-ejeksiyon süresi (PEP) ve aortik akımın başlangıcından sonlanmasına kadar geçen süre de sol ventrikül ejeksiyon süresi (LVET) olarak hesaplandı. Tüm ekokardiyografik ölçümler 5 defa tekrarlanarak ortalamaları alındı.

Olguların hepsine sağ kalp kateterizasyonu ve 30 yaşın üzerindeki koroner arter hastalığını ekarte etmek için koroner anjiyografi yapıldı. Femoral yoldan perkütan olarak yerleştirilen Swan-Ganz termodyüsyon kateteri ile pulmoner kapiller pozisyonuna kadar ilerletilip basınç kayıtları alındı ve Abbott marka 3300 model "Cardiac Output Computer" cihazı kullanılarak termodyüsyon tekniği ile kardiyak output ölçüldü.

Genel durumlarına göre; 14 hastaya dijital, diüretik ve vasodilatör, 4 hastaya dijital ve diüretik ve 2 hastaya dijital ve vasodilatör tedavi verildi. Tüm hastalar yatırılmadan önce de dijitalize durumdaydı ve düzensiz olarak diüretik kullanıyorlardı. 14 olgu ilave olarak vazodilatör ilaç alıyordu, invaziv ve noninvaziv incelemeler yatışın 8-10. günleri arasında yapıldıktan sonra metoprolol 10 mg/gün başlandı. İki günde bir 10 mg doz artırıldı. Her doz arttırmından sonra 2 saat süreyle bradikardi, hipotansiyon, klinik dekompenzasyon yönünden izlendi. Maksimal 100 mg/gün dozuna ulaşıncaya kadar bu şekilde doz arttırımına devam edildi. Sistolik kan basıncının 90 mmHg'nin altına veya kalp hızının 55/dak.'nın altına düşmesi halinde doz yükseltilmesinden vazgeçildi. Maksimal doza (100 mg/gün) ulaşıldıktan sonra hastalar taburcu edildi. Üç ay süreyle metoprolol bu dozda devam edildi. Bu dönemde hastaların kullandıkları diğer ilaçlarda doz arttırımı yapılmadı ve yeni ilaç ilave edilmedi. Hastalar tedavinin 6. haftasında kontrole çağrılıp, ekokardiyografik ölçümler ve önceki protokol ile efor testi yapıldı. Üç ayın sonunda hastalar tekrar hastaneye yatırılarak invaziv ve noninvaziv değerlendirmeler tekrarlandı.

Metoprolol tabletler Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümünde GMP (Good Manufacturing Practice - iyi imalat Tekniği) kurallarına uygun olarak her biri 20 mg metoprolol tartarat içerecek şekilde ve direkt basım tekniği ile çentikli olarak hazırlandı. Tabletlerin tüm fizikofarmosotik kontrolleri yapıldıktan sonra klinikte kullanıldı. Metoprolol tartarat Eczacıbaşı A.Ş.'den saf toz halinde temin edildi.

İstatistik değerlendirme Ankara Üniversitesi Biostatistik Bölümünde eşleştirilmiş t testi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 20 olgudan ancak 12'si çalışmayı tamamlayabildi. Diğer 8 olgunun ikisi tedavinin 40 ve 60. günleri öldü (Evlerinde öldüğü için ölüm nedenleri saptanamadı), iki olgu tedavinin 30 ve 40. gün-

Tablo 1. Çalışmayı tamamlayan (12 olgu) ve tamamlayamayan (6 olgu) olguların invaziv ve noninvaziv parametrelerin karşılaştırılması

	Çalışmayı Tamamlayan n:12	Çalışmayı Tamamlayamayan n:6	P
Yaş	43±17	41 ±17	>0.05
Semp. Süre (ay)	30H6	25±14	>0.05
MYHAFonk. Sınıf	3.4±0.6	3.2±0.7	>0.05
Sis. Bas. (mmHg)	115±12	120±13	>0.05
Dias. Bas. (mmHg)	77±11	82±6	>0.05
Nabız (vuru/dak)	90±19	94±15	>0.05
LVEDD (cm)	6.6±1.3	6.4±1.1	>0.05
LVESD (cm)	5.5±1.3	5.6±1.5	>0.05
EF (%)	32±8	30±8	>0.05
FS (%)	15±4	14±5	>0.05
mVcfc (clrc/sec)	0.55±0.11	0.53±0.10	>0.05
LVET (saniye)	0.21±0.02	0.22±0.02	>0.05
PEP/LVET	0.72±0.15	0.69±0.13	>0.05
RA (mean mmHg)	6.5±3.0	7.5±4.2	>0.05
PA (mean mmHg)	24±9	26±10	>0.05
PCWP (mean mmHg)	14±9	15±8	>0.05
CI (lt/dak/m ²)	2.1 ±0.8	2.2±0.8	>0.05
SVR (dyn sn/cm ²)	2403H604	2280±1540	>0,05
PVR (dyn sn/cm ²)	140±94	144±102	>0.05
istirahat DP (mmHg dak ⁻¹)	10851±2079	10446±1793	>0.05
Eğim %0, Hız 3 km/h			
Sis. Bas. (mmHg)	119±14	115±20	>0.05
Dias. Bas. (mmHg)	79±10	75±14	>0.05
Nabız	133±25	128±28	>0.05
DP (mmHg dak ⁻¹)	15868±3249	14998±3408	>0.05
iş Yüğü (-Maks. Eğim %)	5.3±3.3	5.0±3.5	>0.05
Efor süresi (dak).	6.4±2.5	5.8±2.2	>0.05

LVEDD: Sol Ventrikül Diastol Sonu Çapı, LVESD: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, FS: Fraksiyonel Kısalma, mVcF_c: Ortalama Sirküferensiyel Fibril Kısalma Hızı (düzeltilmiş), LVET: Sol Ventrikül Ejeksiyon zamanı, PEP: Preejeksiyon Zamanı, RA: Sağ Atrium, PA: Pulmoner Arter, PCWP: Pulmoner Kapiller Uç Basıncı, CI: Kardiyak indeks, SVR: Sistemik Vasküler Rezistans, PVR: Pulmoner Vasküler Rezistans, DP: Double Product

lerinde herhangi bir neden olmaksızın ilacı bıraktı. Bir hasta tedavinin birinci haftasında aşırı halsizlik ve baş dönmesi olduğu için, iki hasta 30 ve 45. günlerde yetmezlik tablosu ağırlaştığı için çalışmadan çıkartıldı. Bir hastada 50 mg/gün dozuna ulaşıldığında halsizlik, yorgunluk başladı, buna rağmen bu dozda devam eden hasta 60. günde şikayetlerinin daha da artması üzerine çalışmadan çıkartıldı.

Çalışmayı tamamlayan 12 olgu ile, ilacı tolere edemeyen 4 ve ölen 2 olgunun invaziv ve noninvaziv parametreleri arasında farklılık bulunmadı (Tablo 1).

Tedavinin 6. haftasında istirahat ve efordaki (eforun 1. adımı) nabız ve "double product" değerlerinde anlamlı düşme oldu (Tablo 2). Sistolik ve diastolik ve kan basınçlarında anlamlı değişme görülmedi. Maksimal iş yükü kapasitesi ve efor süresinde anlamlı artış saptandı (p<0.01 ve p<0.01, Tablo 2). EF, mVcF_c (düzeltilmiş mVcF), PEP/LVET, istirahattaki nabız sayısı, maksimal iş yükü ve efor süresinde ilk 6 haftada görülen anlamlı iyileşme, 6. hafta ile 12. hafta arasında da ista-

tistik' olarak anlamlı şekilde düzelerek devam etti. FS, LVET, efordaki kalp hızı ve istirahat ve efordaki "double product" değerlerinde ilk 6 hafta içinde görülen anlamlı düzelmeye, 6-12. haftalar arasında değişmeden devam etti.

Üçüncü ayın sonunda 12 olgunun ortalama fonksiyonel sınıfı (NYHA) 3.4±0.6'den 1.8±0.5'e yükseldi (p<0.01). Sistolik ve diastolik kan basıncı, pulmoner vasküler rezistans (PVR) ve pulmoner kapiller uç basıncında (PCVVP) tedavi başlangıcı ve sonu değerleri farklı bulunmadı (p>0.05). İstirahat kalp hızı 90±19'dan 73±17'ye (p<0.001), efordaki kalp hızı 133±25'den 97±31'e (p<0.05), LVESD 5.5±1.3 cm'den 5.1±1.0 cm'e, sistemik vasküler rezistans (SVR) 2403±1604'den 1692±529 (p<0.05), PEP/LVET 0.72±0.15'den 0.49±0.08'e (p<0.001), sağ atrium (RA) ortalama basıncı 6.5±3.0 mmHg'den 4.1±2.9 mmHg'ye, pulmoner arter (PA) ortalama basıncı 24±9 mmHg'den 20±9 mmHg'ye düştü (p<0.05). Sol ventrikül EF %32±8'den %40±9'a mVcfc 0.50±0.11 circ/sn'den

Tablo 2. Dilate kardiyomiyopatili olgularda tedaviye başlamadan, tedavinin 6. ve 12. haftasındaki noninvaziv sonuçlar

	Başlangıç	p	6. Hafta	p	12. Hafta	p*
Nfıbbı(vur/dak)	90±19	<0.01	74±15	<0.05	71 ±14	<0.001
İİSt. iat. (mmHg)	115±12	>0.05	113±14	>0.05	117±17	>0.05
Dias. Bas. (mmHg)	77±11	>0.05	73±12	>0.05	75±13	>0.05
istirahat DP (mmHg dak-1)	10851*2079	<0.05	8465±1985	>0.05	8881±2653	<0.05
Eğim %0, Hız 3 km/h						
Nab« (vuru/dak)	133±25	<0.05	101±23	>0.05	97±31	<0.05
ŞJşt. Bas. (mmHg)	119±14	>0.05	122±16	>0.05	119±18	>0.05
Dias. Bas. (mmHg)	79±10	>0.05	78±11	>0.05	75±13	>0.05
DP (mmHg dak-1)	15868*3249	<0.05	13002±2566	>0.05	12570±3523	<0.05
İş Yüğü (-Maka, Eğim%)	5.3±3.3	<0.01	13.0±2.9	<0.05	16.7±4.8	<0.001
Efor Süresi (dak)	6.4±2.5	<0.01	13.8±3.1	<0.05	16.8±4.9	<0.001
LVEDD (cm)	6.6±1.3	>0.05	6.6±1.4	>0.05	6.4±1.1	>0.05
LVESD (cm)	5.5±1.3	>0.05	5.4±1.2	>0.05	5.1±1.0	<0.05
EF (%)	32±8	<0.05	36±7	<0.05	40±9	<0.05
FS (%)	18*4	<0.05	17±4	>0.05	19±5	<0.05
mVcfe (çirc/ses)	0.55±0.11	<0.05	0.65±0.12	<0.05	0.69±0.14	<0.05
LVET (saniye)	0.21 ±0.02	<0.05	0.26±0.03	>0.05	0.27±0.03	<0.05
	0.72±0.15	<0.05	0.58±0.10	<0.05	0.49±0.08	<0.001

DP: Double Product, LVEDD: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, LVESD: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, FS: Fraksiyonel Kısalma, mVcf: Ortalama Sirküferenşyal Pbril Kısalma Hızı (düzeltilmiş), LVET: Sol Ventrikül Ejeksiyon Zamanı, PEP: Preejeksiyon Zamanı.

*: Başlangıç ile 12. hafta için

6.6.8*0,14 eirc/an'ye, FS %15±4*den 19±5'e yükseldi (p<0.08), LVET 0.21±0.02 sn'den 0.27±0.03 sn'ye uzadı (p<0.001). Tüm olgularda ortalama efor süresi uzadı (9.4*2.5 dak.'dan 16.8*4.9 dak.'ya, p<0.001), maksimal iş yükü kapasitesi (maksimal eğim %) 5.3±3.3'den 16.7±4.8'e yükseldi (p<0.001). Miyokardiyal oksijen tüketiminin önemli bir göstergesi olan "double product değeri" de istirahat ve %0 eğim ve 3 km/saat hızda (eforun 1. adımı) önemli şekilde düzeldi (p<0.05, Tablo 3).

TARTIŞMA

Dilate kardiyomiyopatide beta bloker ilaçları ilk kullanan araştırmacıların amacı istirahattaki taşikardiyi baskılayarak hemodinamik düzelmeye sağlamaktı (13). Daha sonraları, istirahat karp hızı ne olursa olsun hastaların tedaviden yararlandığı gözlemlendi (2). Sempatik aktivasyon hissi normal, hem de yetmezlikteki kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etki yapar. Bununla beraber, kronik konjestif kalp yetmezliğinde miyokard beta adrenerjik stimülasyona refrakter hale gelir (10,14,15). Bu durumun nedeni, beta adrenerjik reseptörlerde önemli (%50-70) "down regulation" (16-18) ve inhibe edici "Guanin Nucleotide Binding Protein G" nin aktivasyonunun artması (9,21) veya stimüle edici Protein G'nin baskılanmasından kaynaklanabilir (22). Son zamanlarda bu proteinlerin kardiyovasküler hastalıklardan rolleri gösterilmiştir (23). Kalp yetmezliğinin derecesi ile beta reseptör sayısının azalması arasında pozitif bir korelasyon vardır (24). Pekçok çalışmada uzun süreli

metoprolol tedavisi sonunda -selektif beta1 bloker- beta reseptör yoğunluğunun artarak normal kişilerdeki değere yakın bir seviyeye yükseldiği "up regulation"- ve katekolamin stimülasyonuna kontraktıl cevabın arttığı gözlemlenmiştir (7,25,26).

Kronik olarak artmış katekolaminler miyokard hücrelerine direkt toksik etki yaparak -transsarkolemmal kalsiyum akışını ve hücre içi kalsiyumu artırarak- miyokardiyal hasara neden olup kalp yetmezliğini artırabilir (3,7). Farmakolojik dozlarda katekolamin infüzyonu yapılan kişilerde fokal miyokardiyal nekrozlar gösterilmiştir (37).

Kronik kalp yetmezliğinde kardiyak output düşük olmasına rağmen miyokardın metabolik yükü artmıştır. Miyokardın aerobik fonksiyonlarının gerilemesi mitokondrilerde ATP sentezini azaltır (7). Bu enerji açığı negatif protein sentezine yol açarak miyokardiyumu katabolik duruma sokar. Uzun süreli metoprolol tedavisi ile miyosit çapında artma görülmüş ve bu durum ilacın olumlu metabolik etkisine bağlanmıştır (7). Beta bloker tedavi kalp hızı ve kan basıncını düşürerek miyokardın oksijen ihtiyacını azaltır (28).

Dilate kardiyomiyopatili hastaların büyük çoğunluğu ventriküler fibrilasyon, embolik nedenlerle kaybedilmektedir. Plazma norepinefrin düzeyi ile ventriküler ektopik aktivite sıklığı arasında direkt ilişki vardır (29). Plazma norepinefrin düzeyi yüksek olan yetmezlikli olguların prognozu daha kötüdür (6). Pekçok çalışma beta blokerlerin koroner arter hastalığında ani ölümleri -aritmeye

Tablo 3« Diata kardiyomyopatili olgularda başlangıç ve metoprolol tedavisinin 3. ayında noninvasiv ve invaziv parametreler

	Me'oprptol Öncesi (n:12)			MMficmiuLaaniası (m121			P
	Ortalama	Min.	Maks.	Ortalama	Min.	Maks,	
Yaş	43±17	14	70				
Semp.Süresi (ay)	30±16	5	48				
NYriA Fonk. Sınıf	3.4±0.6	2	4	1.8±0.5	1	3	<0.01
Sts.Bas. (mmHg)	115±12	90	130	117±17	90	140	>0.05
Dias.Bas. (mmHg)	77±11	60	90	75±13	60	100	>0.05
Nabız (vuru/dak)	90±19	60	131	71±14	48	93	<0.001
LVEDD (cm)	6.8±1.3	4.7	9.2	6.4±1.1	4.5	8.5	>0.05
LVESD (cm)	5.8±1.8	3.8	8.2	5.1±1.0	3.7	7.4	<0.05
EF (%)	S2±8	22	39	40±9	26	55	<0.05
FS %)	15±4	10	28	19±5	12	29	<0.05
mVcfc (circ/sec)	0.55±0.11	0.34	0.78	0.69±0.14	42	96	<0.05
LVET (saniye)	0.21 ±0.02	0.18	0.26	0.27±0.03	0.23	0.35	<0.001
PEP/LVET	0.72±0.15	0.57	1.00	0.49±0.08	0.37	0.64	<0.001
RA (mean mmHg)	6.5*3.0	1.0	12	4.1 ±2.9	2.0	10	<0.05
PA İr.ean mmHg)	24±9	11	44	20±9	12	42	<0.05
PCWP (mean mm Hg)	14±9	6	43	15±6	8	30	>0.05
CI (lt dak/m ²)	2.1 ±0.8	0.6	3.4	2.6±0.5	1,8	3.9	<0.05
SVR (dyn sn/cm ^{ms})	2403±1604	1290	7040	1692±529	1196	2636	<0.05
PVR (dyn sn/cm ²)	140±94	33	320	174±91	77	367	>0.05
istirahat DP (mmHg dak ¹)	1085±2079	5580	13200	8881±2653	4320	13160	<0.05
EŞim%0, Hız 3 km/h							
Sis. Bas. (mmHg)	119±14	90	140	119±18	90	140	>0.05
Dias. Bas. (mmHg)	79±10	60	90	75±13	60	100	>0.05
Nabız	133±25	93	188	97±31	18	138	<0.05
DP (mmHg dak ¹)	15868±3249	11160	21560	12570±3523	7110	19320	<0.05
iş Yüğü (-Maks.Eğim %)	5.3±3.3	0.0	9.0	16.7±4.8	6.0	21.0	<0.001
Efor Süresi (dak)	6.4±2.5	2.0	10.0	16.8±4.9	7.0	22.0	<0.001

LVEDD: Sol Ventrikül Diastol Sonu Çapı, LVESD: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, FS: Fraksiyona! Kısılma, mVcfc: Ortalama Sirküferensiyel Fibril Kısılma Hızı (düzeltilmiş), LVET: Sol Ventrikül Ejeksiyon Zamanı, PEP: Preejeksiyon Zamanı, RA: Sağ Atrium, PA: Pulmoner Arter, PCVYP: Pulmoner Kapiller Uç Basıncı, CI: Kardiyak indeks, SVR: Sistemik Vasküler Rezistans, PVR: Pulmoner Vasküler Rezistans, DP: Double Product.

bağlı- azaltıldığını göstermiştir (30-32). Bu ilaçların fibrilasyon riskini azaltıcı etkileri, ayrıca, hayvan deneyleri ile de kanıtlanmıştır (33).

Beta blokerler plazma renin aktivitesi ve preganglionik norepinefrin salınımını bloke ederler (27). Olgularımızda, sistemik vasküler rezistansta saptanan anlamlı düşme de muhtemelen metoprolol'un bu etkilerine bağlıdır. Çünkü, hastalarımızda takip dönemi içinde vazodilatör ilaç dozu artırılmadı, ayrıca metoprolol'un vazodilatör etkisi yoktur (7). Kalp yetmezliğinde artmış arteriyel ve venöz vazokonstriksiyon sistemik vasküler rezistansta ve sol ventrikül doluş basıncında artmaya sebep olarak kalbin yükünü daha da artırır. Bu durumda, artmış sempatik aktivitenin beta adrenerjik blokerlerle baskılanması yetmezlikteki kalp için olumlu bir yaklaşım olacaktır (3).

Metoprolol'u tolere edemeyen dört hasta ile ölen iki hastanın invaziv ve noninvaziv parametreleri ile tedaviye devam eden hastalarındaki farklı değildi. Engel-

meer ve ark. (1) semptomatik iyileşmeyi hastaların çoğunda ilk üç ayda, maksimai iyileşmeyi 6±3 ayda, Swedberg ve ark. (2) ise ilk 1-3 ay yararlı etkilerin gözlemlendiğini, maksimai düzelmelerin 7+6 ayda sağlandığını bildirmişlerdir. Bir aylık dönemde olumlu etkiler görülmeyen İkrım ve ark.'nın (10) çalışmalarında ise olguların %70'i alkolik kardiyomyopati idi. Çalışmamızda ise ilk 6 hafta içinde olumlu değişme görülmeyen noninvaziv parametrelerde 6 haftadan sonra da bir değişme olmadı. Ancak, ilk 6 haftada EF, mVcf., PEP/LVET, istirahat kalp hızı, maksimai iş yükü ve efor süresinde görülen anlamlı artış, 6-12. haftalar arasında da devam etti. Tüm olgularımızda, NYHA fonksiyonel sınıflarında önemli düzelmeler görüldü. Bu durum literatürdeki oranlardan daha yüksek olup, hasta seçimindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Leung ve ark. (3) 12 olgunun 7'sinde, Engelmeier ve ark. (1) 20 olgunun 14'ünde, Svvedberg ve ark. 22 olgunun 13'ünde semptomatik iyileşme bildirmişlerdir. İstirahat ve ekzer-

siz testinin 1. adımında kalp hızı ve "double product" değerleri anlamlı şekilde düştü. Kalp hızındaki azalma ile EF, FS ve diğer parametreler arasında bir ilişki bulunmadı. Sistolik ve diastolik kan basınçlarında önemli değişme gözlenmedi. Beta blokerlerin beklenen hipotansif etkilerinin bu olgularda gözlenmemesi, beta adrenerek reseptör yoğunluğundaki artış -"up regulation"-nodeayift sis-iolik kontraksiyic-nun daha kuvvetli olması ve bu artmış kontraksiyon gücünün sistolik kan basıncını yükseltebileceği şeklinde yorumlanmaktadır (7,25). Ekokardiyografik olarak saptadığımız sol ventrikül sistolik fonksiyonlarındaki iyileşmeye ek olarak Cİ ve RA ve PA basınçlarında önemli düzelmeler görüldü. PVR'da literatürle uyumlu olarak bir değişme saptanmadı (7,8). PCWP'da anlamlı bir düşme olmaması takip süresinin kısa olmasından kaynaklanabilir. Çünkü, beta blokerlerin dilate kardiyomiyopati tedavisindeki olumlu etkileri uzun dönemde artarak devam etmektedir (7). Fowler ve ark. (34) kalp transplantasyonu endikasyonu konulmuş hastalarda beta bloker tedaviyi talere edebilen 10 olgunun 4'ünde EF'nin normal düzeye çıktığını ve transplantasyon endikasyonunun kalmadığını bildirmişlerdir. İzlediğimiz 12 olgunun 5'ine transplantasyon endikasyonu konulmuştu (aynı endikasyonu alan 6. hasta liacı tolere edemedi). Bunlardan bir hastada EF %32'den %55'e yükseldi. Tüm olgularda maksimal iş yükü ve efor süresinde tedavi öncesi değerlerin yaklaşık en az iki katı artış sağlandı. Bulgularımız pekçok çalışma ile uyumlu olmakla birlikte (1,3,7,8,24), olgularının %70'i alkole bağlı kardiyomiyopati (10) ve olgularının %40'ı önemli koroner arter hastalığı olan (11) çalışmalardan farklı bulundu. İskemik kardiyomiyopatide beta bloker tedavisine olumlu cevap alınamaması, bu hastalardaki beta reseptör "down regulation" inin dilate kardiyomiyopatilerde olduğundan daha az olmasından kaynaklanabilir (14).

Hastalarımızdan düzelmelerin klasik tedaviye eklenen beta blokerden kaynaklandığı ortadadır. Swedberg ve ark. (2), ile VVaagstein ve ark. (7) benzer gruplarda yürüttükleri çalışmalarında beta blokeri kesince hastaların büyük çoğunluğunda yetmezliğin arttığı, beta blokeri tekrar başlayınca durumun düzeldiği gösterilmiştir.

Sonuç olarak, bir yıllık mortalitenin %21-51 (9,24) olduğu dilate kardiyomiyopatili olgularda beta bloker tedavi, hem klinik hem de miyokardiyal fonksiyonlarda önemli düzelmeler sağlamaktadır. Yetmezliğin derecesi ile sağlanan iyileşme arasında ilişki yoktur. Mevcut bilgilerimizle hangi hastanın beta bloker tedaviyi tolere edebileceğini veya tedaviye en iyi cevabı verebileceğini invaziv ve noninvaziv yöntemlerle belirlemek mümkün değildir. Bu nedenle, dilate kardiyomiyopatili olgulara klasik tedaviye ek olarak, tolere edebildikleri sürece, titre edilerek beta bloker başlanması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Ertgeimeier RS, O'Connel JB, Walsh R, et al. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985; 72:536-46.
2. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1980; 44:117-33.
3. Leung WH, Lau CP, Wong CK, et al. Improvement in exercise performance and hemodynamics by labetalol in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990;119:884-90.
4. Francis QS, Goldsmith SR, Olivari MT, et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984; 101:370-5.
5. Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978; 41:233-38.
6. CohnJN, LevineTB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311:819-25.
7. Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, et al. Long term beta blockade in dilated cardiomyopathy: effects of short- and long- term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. *Circulation* 1989; 80:551-83.
8. Gilbert EM, Anderson JL, Derichman D, et al. Long-term beta blocker vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: A double-blind, randomized study of bucindofol versus placebo. *Am J Med* 1990; 88:223-9.
9. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta receptor blockade. *Lancet* 1979; 1:1374-76.
10. Ikram H, Fitzpatrick D. Double-blind trial of chronic oral beta blockade in congestive cardiomyopathy. *Lancet* 1981; 2:490-2.
11. Currie PJ, Kelly MJ, McKenzie A, et al. Oral beta-adrenergic blockade with metoprolol in chronic severe dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:203-9.
12. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44:672-3.
13. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, et al. Effect of chronic beta adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37:1022-36.
14. Bristow MR, Anderson FL, Port D, et al. Differences in beta adrenergic neuro-effector mechanisms in ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84:1024-39.
15. Murphree SS, Saffitz JE. Distribution of beta adrenergic receptors in failing human myocardium. *Circulation* 1989; 79:1214-25.

16. Binstow MR, Ginsburg R, Fowler M, et al. Beta1 and beta2 adrenergic receptor subpopulations in normal and failing human ventricular myocardium: Coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta1 receptor down regulation in heart failure. *Circ Res* 1986; 59:297-309.
17. Brodde OE, Schuller S, Kretsch R, et al. Regional distribution of beta adrenoceptors in the human heart: Coexistence of functional beta1 and beta2 adrenoceptors in both atrial and ventricles in severe congestive cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8:1235-42.
18. Bristow MR, Ginsburg R, Minoble W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205-11.
19. Neumann J, Schmitz W, Scholz H, et al. Increase in myocardial Gi proteins in heart failure. *Lancet* 1988; 2:936-7,
20. Böhm M, Giershik P, Jakobs KH, et al. Localization of a "postreceptor" defect in human dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 64:812-14.
21. Stiles GL. Adrenergic receptor responsiveness and congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 67:13C-17C.
22. Ransnas LA, Hjalmarson A, Insel PA. Dilated cardiomyopathy associated with an impaired activation of the stimulatory G protein, G_s, by GTP in heart membranes (abst.) *Circulation* 1988; 78 (suppl II):178-83.
23. Insel PA, Ransnas LA. G-proteins and cardiovascular disease. *Circulation* 1988; 78:1511-17.
24. Anderson JL, Lutz JR, Gilbert EM, et al. A randomized trial of low-dose beta blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985; 55:471-5.
25. Heilbrunn SM, Shah P, Valentine HA, et al. IriGrgaŞe! beta reseptor density and improved hemodynamic response to ceteholamine stimulation during chronic metoprolol therapy (abst). *Circulation* 1986; 74(Suppl II): 11-310.
26. Fowjgr MD, Bristpvf MB,. Rat|gflajg for beta alffnjrgig blocking drugs in caridoiflybBathy. *Am 4 GSfdiBl 1Ş!Ş; 55:1Şgg-124j. **»--/-<---,*
27. Charlap S, Lichstein E- Frishman WH. Beta adrenergic blocking drugs in faa treatment of congestive heart failure. *Med Clin North Am* 1989; 73:373-85.
28. Waagstein F, Hjalmarson A, Swedbfrg K, et al. ŞefŞ blocker in dilated cordiornypathiaj: They work- Eyr Hfart J 1983; 4(suppl A): 17-21.
29. Dargie HJ, Cleland JGF, Leckje VJ, et al. Relation to arrhythmia and electrolyte abnormalities to survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987; 75:98-107.
30. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304:801-7.
31. Beta Blocker Heart Attack Study Group. The beta blocker heart attack trial. *JAMA* 1981; 246:2073-4.
32. Ryden L, Ariniego R, Amman K, et al. A double, WW trial of metoprolol in acute myocardial infarction: effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1983; 308:614-8.
33. Anderson JL, Rodler HE, Green LS. Comparative effects of beta adrenergic blocking drugs on experimental Y?OtFi&llif fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1983; 51:1196-1202.
34. Fowler MB, Bristpw MR, Laser, JA, et a). Beta bjggker therapy in severe heart failure (abst). *Circulation* 1984; 70 (Suppl 11): 11-112.