

AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ SONRASI BAŞLANAN PERİNDOPRİL'İN SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI VE "REMODELİNG"E ETKİLERİ*

EFFECTS OF ADMINISTRATION ON LEFT VENTRICULAR FUNCTIONS AND REMODELING AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Mahmut ŞAHİN, Şule KARAKELLEOĞLU, Engin BOZKURT, Necip ALP
Hüseyin ŞENOCAK Sebahattin ATEŞAL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

*Bu çalışma 1995'de İstanbul'da yapılan XI. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde sunulmuştur.

Özet

Akut miyokard infarktüsü (AMI) sonrası ortaya çıkan ilerleyici sol ventrikül dilatasyonu prognozun en önemli belirleyicisi olan kalp yetmezliğine yol açar. Yapılan birçok çalışmada, AMI sonrası başlanan anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörlerinin sol ventriküde ilerleyici dilatasyonu ve kalp yetmezliğini azalttığı ve surveyi iyileştirdiği gösterilmiştir. ACE inhibitörlerine başlamak için en uygun zamanın ne olduğu tartışmalıdır. Bu çalışmada, kalp yetersizliği bulguları olmayan AMI'lü hastalara infarktüsün ilk 24 saatinde (Grup I, 23 hasta) ve 5 ile 7. günlerinde (Grup II, 23 hasta) başlanan perindopril'in sol ventrikül volümleri ve ejeksiyon fraksiyonu üzerine etkileri kontrol grubu (Grup III, 46 hasta) ile karşılaştırılarak incelendi. Sol ventrikül volümleri ve ejeksiyon fraksiyonu (LV-EF) AMI sonrası 1. ve 3. aylarda prospektif olarak ölçüldü. Grup I ve grup II'de, temel değerlere göre 3. ayda diyastol sonu volümü (EDV) ve atım volümü (SV)'nün anlamlı olarak arttığı, fakat sistol sonu volüm (ESV) ve LV-EF'nda önemli değişiklik oluşmadığı saptandı. Grup III'de EDV ve ESV'de önemli artışlar ve LV-EF'nda anlamlı azalma olduğu tesbit edildi. Bu çalışmanın sonucunda, AMI sonrası erken ve geç dönemde başlanan perindopril tedavisinin sol ventrikül fonksiyonları üzerine yararlı etkiler gösterdiği, fakat AMI sonrası erken dönemde sol ventrikül dilatasyonunu önleyemediği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, Perindopril, Yeniden yapılanma (remodeling)

Summary

Effects of perindopril administration on left ventricular functions and remodeling after acute myocardial infarction Progressive left ventricular dilatation occurs after acute myocardial infarction (AMI), leads to heart failure, and is an important predictor of prognosis. Previous studies have shown that angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor therapy initiated after AMI attenuated left ventricular dilatation and heart failure, and improved survival. The optimal time to begin ACE inhibition is not known. In this study, the effects of perindopril which initiated in first 24 hours (group I, n=23) and 5 to 7 days (group II, n=23) after AMI on left ventricular volumes and ejection fraction (LV-EF) was compared with controls (group III, n=46) were evaluated in patients with AMI and without clinical heart failure. Left ventricular volumes and ejection fraction (LV-EF) were assessed prospectively at 1st and 3rd months after AMI. In the group I and II, according to baseline values at 3rd month, a significant increase was found in the end-diastolic volume (EDV) and in the stroke volume (SV) but there was no significant change in the end-systolic volume (ESV) and in the LV-EF. In the group III, a significant increase was found in the EDV and in the ESV, and a significant decrease was found in the LV-EF. As a result, perindopril treatment initiated early and late after AMI can beneficial effect on left ventricular functions but can not prevent left ventricular dilatation during early period after AMI.

Key words: Acute myocardial infarction, Perindopril, Remodeling

AÜTD 1997, 29:487-490

MJAU 1997, 29:487-490

Giriş

Akut miyokard infarktüsü (AMI) geçiren hastalar artmış kardiovasküler risk ile karşı karşıyadırlar.

Bu riski belirleyen en önemli faktör infarktüs sonrası sol ventrikülün fonksiyonel durumudur (1). Miyokardiyal hasarın başlangıcından kalp

Tablo 1. Sol Ventrikül Volümleri ve Ejeksiyon Fraksiyonu Değişiklikleri

	Temel	3. ay	p=
<i>GRUP I (n = 23)</i>			
EDV (ml)	125 ± 33	142 ± 32	0.004
ESV (ml)	62 ± 29	61 ± 27	0.79
SV (ml)	63 ± 21	78 ± 19	0.005
LV-EF (%)	55 ± 11	58 ± 7	0.18
<i>GRUP II (n = 23)</i>			
EDV (ml)	125 ± 26	136 ± 21	0.004
ESV (ml)	57 ± 13	58 ± 13	0.61
SV (ml)	66 ± 23	75 ± 20	0.02
LV-EF (%)	54 ± 14	55 ± 8	0.71
<i>GRUP III (n = 46)</i>			
EDV (ml)	128 ± 28	138 ± 31	0.0007
ESV (ml)	59 ± 21	65 ± 23	0.0002
SV (ml)	69 ± 21	68 ± 17	0.26
LV-EF (%)	54 ± 10	49 ± 9	0.008

yetersizliği oluşuncaya kadar geçen dönemde ventrikülde oluşan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler yeniden yapılanma (remodeling) olarak tanımlanır. AMI sonrası kalp yetersizliği gelişmesi infarktüsün yaygınlığı, infarktüsün sahasının genişlemesi ve sol ventriküler "remodeling" ile direkt ilişkilidir. İnfarktüs bölgesinde esas olarak infarktüs "ekspansiyonu" gelişirken, infarktüs dışı sahalarda "hipertrofi" ile birlikte "dilatasyon" ortaya çıkmaktadır. Sol ventrikül genişledikçe şeklide değişmekte ve elipsoidal görünümün yerine daha fazla "sferik" olmaktadır. Sol ventrikülün dilatasyonu ile sistolik ve diyastolik duvar gerilimi artarak, ilave ventriküler dilatasyona sebep olmakta ve böylece bir "fasid daire" oluşmaktadır (2-4). AMI sonrası sağkalım, sol ventrikül diyastol sonu (EDV) ve sistol sonu (ESV) volümleri ile ters, ejeksiyon fraksiyonu (LV-EF) ile doğru orantılıdır. Yakın zamanlarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, AMI sonrası sol ventrikül dilatasyonu, miyokardiyal "remodeling" ve kalp fonksiyonları üzerine angiotensin converting enzim (ACE) inhibitörlerinin yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir(5-10). Bu yararlı etkiler "remodeling" in önlenmesi ve nörohümorale aktivasyonu inhibe etmelerinin yanında, ventriküler aritmiler ve ani ölüm riskini azaltmaları ile de ilişkilidir (5-10). ACE inhibitörlerine başlamak için ideal zamanlama hususunda tam bir görüş birliği yoktur. Erken (ilk 72 saatte) başlanmasını önerenlerle, geç (5. günden sonra) başlanmasını önerenlerin haklı gerekçeleri vardır (11). Bu çalışmada, klinik ve ekokardiyografik olarak kalp yetersizliği bulguları olmayan AMI'li hastalarda, infarktüsün ilk 24 saatinde veya 5-7. günlerinde başlanan perindopril'in sol ventrikül volümleri ve LV-EF üzerine kısa dönem etkileri, ACE

inhibitörü almayan hastaların bulguları ile karşılaştırılarak incelendi.

Materyel ve Metod

Çalışmaya Mayıs 1993 ile Aralık 1994 tarihleri arasında ilk defa anterior AMI tanısıyla yatırılan, klinik olarak stabil, kalp yetersizliği bulguları olmayan, ekokardiyografik olarak ölçülen sol ventrikül EF > %40, yaş ortalaması 54 ± 8 yıl olan 3'ü kadın toplam 92 hasta alındı. Hastaların 23'üne (1'i kadın) ilk 24 saat içinde (grup I, yaş ortalaması 55 ± 7 yıl), 23'üne 5-7. günlerde (grup II, yaş ortalaması 54 ± 9 yıl) standart tedavilerine (beta bloker, nitrit, aspirin, heparin) ilaveten 2 mg/gün perindopril başlandı ve standart tedavi (beta bloker, nitrit, aspirin, heparin) alan 2'si kadın 46 hasta (grup III) ile bu iki grubun bulguları karşılaştırıldı. Grup I'den 3, grup II'den 4 ve grup III'den 6 hastaya infarktüsün ilk 6 saati içinde trombolitik tedavi uygulanmıştı. Hastalar, hastaneye kabulde, 1. ve 3. aylarda klinik ve ekokardiyografik olarak değerlendirildi. Ekokardiyografik muayene, sol yan yatış pozisyonunda parasternal ve apikal yaklaşımlarla, Toshiba SSH-160 ekokardiyografi cihazı ve 2.5 mHz PSF-25 DT elektronik transducer kullanılarak yapıldı. M-mode ve 2-D ekokardiyografik kayıtlardan sol ventrikül diyastol sonu çapı (EDD), sistol sonu çapı (ESD), diyastol sonu volümü (EDV), sistol sonu volümü (ESV), atım volümü (SV) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçüldü.

İstatistiksel analiz: Değerler ortalama ± standart hata olarak verildi. İstatistiksel 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 analysis ile yapıldı, $p < 0.05$ fark anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Her 3 grubunda temel klinik ve demografik bulguları, konvansiyonel tedavi rejimleri ve infarkt lokalizasyonları benzerdi. Hastalar arasında diyabet, hipertansiyon, sigara, obezite gibi risk faktörleri ve preinfarktüs anginanın varlığı açısından anlamlı fark yoktu. Birinci aydan sonra açık tedavi gereken kalp yetersizliği gelişmesi üzerine grup I'den 2 hasta, grup III'den 2 hasta; revaskülarizasyon yapılan grup III'den 2 hasta; reinfarktüs gelişen grup III'den 2 hasta, grup II'den 1 hasta; hipotansiyon nedeniyle grup II'den 1 hasta ve eksitus nedeniyle grup III'den 2 hasta olmak üzere toplam 12 hasta daha sonraki takiplerden çıkarıldı. Üç aylık takip sonunda perindopril alan hastalarda ölüm olmazken, grup III'den 2 hastanın kardiyak nedenlerle öldüğü tesbit edildi. Klinik kalp yetmezliği ve reinfarktüs gelişmesi açısından, perindopril ve plasebo grupları arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Temel değerlere göre, grup I ve II'de EDV ve SV'ün anlamlı olarak arttığı, ESV ve LV-EF'nda anlamlı değişme olmadığı; buna karşılık, grup III'de EDV ve ESV'ün anlamlı olarak arttığı, SV'ün değişmediği, LV-EF'nun anlamlı olarak azaldığı saptandı (Tablo 1). Perindopril alanlar (grup I ve II) ile almayanların (grup III), ventrikül volümleri ve LV-EF'nda temel değerlere göre 3. ayda ortaya çıkan fark ortalamaları arasında varyans analizi yapıldığında SV ve EF'ları arasında anlamlı fark olduğu ($p = 0.01$, $p = 0.04$); diğer parametreler arasındaki farkın anlamsız olduğu saptandı. Aynı testle perindopril alan hastaların alt gruplarının (grup I ve grup II) karşılaştırılması yapıldığında sol ventrikül volümleri ve LV-EF'ları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tartışma

AMI sonrası ventrikül volümlerinde ortaya çıkan akut ve uzun süreli artış kötü prognozun en iyi göstergeleridir ve istatistiki olarak koroner arter hastalığının yaygınlığından ve ejeksiyon fraksiyonundan daha önemli bulunmuştur (4, 12, 13). İnfarktüs sonrası erken ve geç prognoz üzerine trombolitik ajanlar, aspirin ve beta blokerlerin olumlu etkileri ortaya konmuştur (14). Günümüzde ACE inhibitörlerinin benzer etkiler gösterip göstermedikleri araştırılmakta olup, yapılan geniş katılımlı birçok çalışmada umut verici sonuçlar elde edilmiştir (6, 15-17). ACE inhibitörlerinin, Q dalgalı miyokard

infarktüsünde iskemik alanlara koroner kan akımını artırarak, preload ve afterload üzerine etkileri ile ventrikül duvar gerilimini azaltarak infarkt ekspansiyonu ve "remodeling"i önlediği, lokal renin anjiotensin sistemini inhibe ettiği, dolayısıyla erken ve geç dönemde sol ventrikül genişlemesi ve kalp yetmezliği gelişmesini engellediği ileri sürülmüştür (2, 5, 13). Renin-anjiotensin sistemi, AMI sonrası ilk 72 saatte aktive olduğu için ACE inhibitörleri ile tedaviye enfarktüs sonrası erken dönemde başlanmasının daha yararlı olduğunu ileri süren çalışmalar (18, 19) yanında, geç dönemde (ortalama 20 gün sonra) başlanan tedavinin de yararlı bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (8). Bu çalışmada biz, AMI sonrası verilen perindoprilin erken dönemde de kardiyak mortalite ve sol ventrikül fonksiyonları üzerine yararlı etkiler gösterdiğini, ilk 24 saatte başlanması ile 5-7. günlerde başlanmasının klinik yararını değiştirmediğini, ancak sol ventrikül dilatasyonu üzerine erken dönemde etkilerinin ACE inhibitörü almayan hastalara göre üstünlüğü olmadığını saptadık. Ventriküler remodeling ilerleyici ve kötü sonuçları uzun dönemde ortaya çıkan bir durum olduğundan, AMI sonrası başlanan ACE inhibisyon tedavisinin yararlı etkilerinin ortaya konması için daha uzun süreli takip gerektiği sonucuna varıldı.

Kaynaklar

1. Sharpe N. Myocardial infarction and heart failure: The common ground. *Circulation* 1993; 87: 1037-39
2. Lamas GA, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: Clinical course and beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am Heart J* 1991; 121: 1194-1202
3. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87:755-63.
4. 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.
5. Massie BM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as cardioprotective agents. *Am J Cardiol* 1992; 70: 101-5,
6. 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

7. 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.
8. 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.
9. Foy SG, Crozier IG, Turner JG, et al. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the "PRACTICAL" study). *Am J Cardiol* 1994; 73: 1180-1186
10. Bonaduce D, Marciano F, Petretta M, et al. Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 108-113
11. Hall AS, Tan LB, Ball SG. Inhibition of ACE/kininase-II, acute myocardial infarction and survival. *Cardiovascular Research* 1994; 28: 190-8
12. Vaughan DE, Pfeffer MA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cardiovascular remodeling. *Cardiovascular Research* 1994; 28: 159-65
13. 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.
14. 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
15. 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; 342:821-28.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Bonarjee VVS, 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; 72:1004-9.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Mahmut ŞAHİN

İhlas Tıp Merkezi

Armutlu Meydanı, Hamam Sok. No:2

Çekirge / Bursa