

Kalp Yetersizliğinde Egzersiz Kapasitesini Düzenleyen Etkenler ve Beta-Reseptör Blokerlerinin Egzersiz Toleransı Üzerindeki Etkileri

Factors Regulating Exercise Capacity in Heart Failure and Effects of Beta- Receptor Blockers on Exercise Tolerance

Önceleri açıklanamaz gibi görünen konjestif kalp yetersizliği tedavisinde beta-blokerlerin kullanımı, iki çalışmaya dayandırılabilir. Whipple, 1962'de hızlı ve sürekli pacing'in kalp yetersizliği oluşturduğunu göstermiştir (1). Kalfelt ve ark. (2) ise farelere kronik noradrenalin infüzyonunun bir kardiyomiyopatik durum oluşturabildiğini gösterdiler. Bu iki bulgu, yüksek kalp atım hızı ile yüksek katekolamin düzeylerini klinik kalp yetersizliği sendromu ile ilişkilendirmiştir. Bin dokuz yüz altmışlı yıllarda kalp yetersizliğinde yüksek katekolamin değerlerinin yetersizlikteki kalbin homeostazını sağlayabilen bir ödünleyici olay olduğu kabul edilmekteydi (3, 4). Ancak, 1960'lı yılların ortalarından başlayarak, artmış adrenalin düzeylerinin yetersizlikteki kalp üzerindeki metabolik yükü arttırabilen gizil olarak zararlı bir durum olduğu öne sürülmeye başlanılmıştır (5, 6).

Kalp yetersizliği tedavisinde ACE inhibitörleri ve beta-bloker tedavisinin yerleşmesinden sonra beta-blokerlerin klinik kullanımları ile ilgili araştırma ve çalışmaların sayısı giderek artmış ve kalp yetersizliği bulgu ve belirtileri üzerindeki etkileri adeta teker teker araştırılmaya başlanılmıştır. Nitekim, günümüzde her hangi bir beta-blokerin, kalp yetersizliği belirtilerini, sol ventrikül fonksiyonunu veya prognozu iyileştirmede, bir diğerine üstünlüğü, üzerinde titizlikle durulan bir araştırma alanıdır. Bu kapsamda olmak üzere beta-blokerlerin özellikle bitkinlik ve egzersiz kapasitesi üzerindeki etkileri, bu ikisi kalp yetersizliğinin önde gelen belirtilerinden olduklarından ve beta-blokerler, negatif inotropik etkileri nedeniyle, hem her hangi bir rehabilitasyon programına katılmamış ve hem de böyle bir eğitim almış hastalarda, fizik yeteneğinin ve rehabilitasyon eğitiminin etkilerini değiştirebileceklerinden, egzersiz eğitimi görmemiş ve görmüş bireylerde değişik beta-blokerlerin etkileri hem tek başına hem de plasebo kontrollü, bazen iki beta-bloker ve hatta bazen üç beta-bloker birlikte, çift kör çalışmalar ile, birbirlerine üstünlükleri ve etki farklılıkları araştırılmış ve değerlendirilmiştir. Hemen hemen bütün çalışmalar, düşük dozlar ile başlanılan ve tolere edilebildiği en yüksek doza çıkılan kap yetersizliği vakalarında beta-blokerlerin, kalp performansını arttığını göstermiştir. Özellikle ejeksiyon fraksiyonu, çoğu

çalışmada iyileşmiş olarak bulunmuştur (7-19). Kont-raktilitte üzerinde de beta-blokerlerin yararlı etkisi vardır (7, 20, 21) ve bu etki yüke bağımlı değildir. Sistolik fonksiyon üzerindeki etkisinden epeyi erken başlayan, diyastolik fonksiyon üzerinde etki yapar (7, 21, 22). Genel olarak kalbin remodelling'i üzerinde etkilidir (23)

Konjestif kalp yetersizliğinin sistolik, diyastolik fonksiyonlar ve remodelling üzerindeki bu yararlı etkilerinin mekanizması, günümüzde bütünü ile kesinliğe kavuşturulamamış, asal etki ile yan etkiler belirlendirilememiş ve ayırt edilememişlerdir. Bu mekanizmalar arasında, anti-iskemik etki (subendokardiyal iskemi azaltılması) (24, 25), miyokard iş yükü/oksijen tüketimi oranının yükseltilmesi (24, 26, 27), renin salgılanmasının azaltılması (28,29), endotelin üretim ve açığa çıkışının azaltılması (30), bozulmuş otonomik dengeyi sağlanması (semptomatik tonusun azaltılması (31, 32) ve parasempatik tonusun yükseltilmesi (33)), katekolaminler üzerine etkisi (34), beta-adrenerjik reseptörlerin up-regülasyonu (7, 35), sayılabilir. İlgili çekici bir özellik reseptör up-regülasyonunun, 3. nesil beta-blokerlerde (carvedilol, bucindolol) görülmemiş olmasıdır (36)).

Anadolu Kardiyoloji Dergisi'nin bu sayısında yayınlanan "Kalp Yetersizliğinde Bisoprolol Tedavi Etkinliğinin Kardiyopulmoner Egzersiz Testi ile Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmada da beta-blokerlerinin egzersiz kapasitesi üzerine etkileri araştırılmıştır (37)

Kalp yetersizliğinde beta-adrenerjik blokajın kalp fonksiyonu üzerindeki yararlı etkilerinin bitkinlik ve nefes darlığının sınırlandırdığı egzersiz kapasitesi üzerinde de etkili olmaları beklenilmiştir. Ancak, yapılan çalışmaların sonuçları, bu beklentiyi doğrulamamıştır. Metropolol in Dilated Cardiomyopathy çalışmasında (8), egzersiz kapasitesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiş, buna karşılık Merit HF çalışmasının bir alt çalışmasında (38) her hangi bir fark bulunamamıştır. Öyle görünüyor ki, egzersiz kapasitesi üzerinde beta-bloker etkisi ya önemsiz düzeydedir veya hiç yoktur (39). İlk iki çalışmadan elde edilen klinik kanaat, egzersizin durdurulma nedeninin, dispne çok yorgunluk (bitkinlik) olduğudur (25).

Bu durumda, egzersiz kapasitesini "kalp yetersizliği olan hastaların egzersiz kapasiteleri üzerine beta-blokerlerin etkisi" şeklinde dar bir açıdan değil, fakat daha geniş bir bakış açısından değerlendirmek uygun olacaktır.

Bu bitkinliğin nedeni, (40-42), bazı iyi tedavi edilmiş kalp yetersizliği hastalarında egzersiz toleransının büyük ölçüde azalmış olması ve erken kas laktat salgılanmasının kanıtları bulunmasına karşın iskelet kan akımının normal bulunmasının gösterdiği üzere, bir içrek kas metabolizması defekti varlığına bağlanılmıştır.

Gerçekten, etiyojileri ne olursa olsun kronik kalp yetersizliği hastalarında, iskelet kasında işlevsel ve yapısal belirgin anormallikler gözlenmiştir (43-45). Bu değişiklikler arasında mitokondriyon ve fibril boyutlarında değişiklikler, anaerobik metabolizmaya erken bağımlılığa götüren oksidatif ve glikolitik enzimlerde defektler, yüksek enerji fosfat bağlarının aşırı erken tükenmesi, yağ asitlerinin oksidasyonunda defektler ve aminoasit kullanımında bir artış ile birlikte erken aşırı kas içi asitleme sayılabilir.

Benzeri bulgular, solunum kasları üzerinde yürütülmüş çalışmalarda da bildirilmiştir (46-48). Bunlar arasında, iskelet kaslarında olduğu gibi histokimyasal anormallikler, azalmış solunum kası dayanıklılığı, inspiratuvar ve ekspiratuvar güçlerde azalma, erken anaerobik metabolizmayı gösteren solunum kası deoksijenasyonu yer almakta ise de kalp yetersizliği olan hastalarda en değişmez bulgu, karbon dioksit üretimi için düzeltme yapılsa bile, hem dinlenme ve hem de egzersiz sırasında aşırı ventilasyondur. Takipne ve nefes darlığı hissi, sertleşmiş akciğerlerdeki juxta-glomeruler-kapiller reseptörler ile ilgili olabilir (49). Bununla birlikte azalmış akciğer kompliyansı ile dispne derecesi arasında bir bağlantı yoktur (50, 51). Sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda, akciğer ekstrasvasküler sıvıda ve akciğer kan hacminde ancak ufak artmalar olabilir (52). Kalp yetersizliği olanlarda kan gazları egzersizde normaldir (53,54). Solunum, normallere göre artmıştır ve bu nedenle ölü boşluk hacminde artış vardır. Bu farklı solunum biçimi, nefes darlığı hissine katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak, kalp yetersizliği ile birlikte ortaya çıkan, ancak kalbin performansı ile koşutluk göstermeyen periferik iskelet kası ve solunum kasları hastalığı, egzersiz kapasitesinin determinantıdır ve her ne kadar yetersizlikteki kalp üzerinde fevkalade yararlı etkileri olan beta-blokerler, üçüncü nesil beta-blokerlerde dahil olmak üzere, dispne ve özellikle bitkinlik nedeni ile sınırlanan egzersiz kapasitesi üzerinde etkili değildirlir.

Dr. Ahmet Birand
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Em.Öğr.Üyesi
Adana

Kaynaklar

1. Whipple GH, Sheffield LT, Woodman EG, Theophilis C, Friedman S. Reversible heart failure due to rapid stimulation of the normal heart. *Proc N Engl Cardiovasc Soc* 1962; 20:39-40.
2. Kallfelt B, Waldenström A, Hjalmarson A. Effects of adrenaline in vivo on protein synthesis, mechanical performance and sensitivity to ischemia in the perfused heart. *J Mol Cell Cardiol* 1977;9:383-98.
3. Spann JF Jr, Sonnenblick EH, Cooper T, Chidsey CA, Willman VL, Braunwald E. Cardiac norepinephrine stores and the contractile state of heart muscle. *Circ Res* 1966; 19: 317-25.
4. Chidsey CA, Braunwald E. Sympathetic activity and neurotransmitter depletion in congestive heart failure. *Pharmacol Rev* 1966;18:685-700.
5. Chidsey CA, Weinbach EC, Pool PE, Morrow AG. Biochemical studies of energy production in the failing heart. *J Clin Invest* 1966;45:40-50.
6. Katz AM. Biochemical defects in the hypertrophied and failing heart: deleterious or compensatory? *Circulation* 1973; 47:1076-9.
7. Waagstein F, Caidahl K, Wallentin I, et al. Long term beta blockade in congestive cardiomyopathy. Effects of acute and chronic metoprolol treatment followed by withdrawal and readmission of metoprolol. *Circulation* 1989;80:551-63.
8. Waagstein F, Bristow MR, Svedberg K, et al. For the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342: 1441-6.
9. Fischer MI, Gottlieb S, Plotnick GD, et al. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:943-50.
10. Andersson B, Caidahl K, Waagstein F. Recovery from left ventricular asynergy in ischemic cardiomyopathy following long term beta blockade treatment. *Cardiology* 1994;85:14-22.
11. Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction with congestive heart failure. *Circulation* 1996;73:503-10.
12. Pollock SG, Lystash J, Tedesco C, et al. Usefulness of bucindolol in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;66:603-7.
13. Woodley SL, Gilbert EM, Anderson JL, et al. Beta-blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991;84:2426-41.
14. Paolisso G, Gambardella A, Marazzo G et al. Metabolic and cardiovascular benefits deriving from beta adrenergic blockade in chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1992;123:103-10.

15. Wisenbaugh T, Katz I, Davies J, et al. Long term (three months) effects of a new beta-blocker nebivolol on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1094-100.
16. Metra M, Nardi M, Giubbini R, et al. Effects of short- and long-term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1678-87.
17. Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, et al. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic or ischemic cardiomyopathy. Bucindolol investigators. *Circulation* 1994;89:1632-42.
18. Olsen SI, Gilbert EM, Renlung DG, et al. Carvedilol improves left ventricular functions and symptoms in chronic heart failure: a double blind randomized study. *Am J Coll Cardiol* 1995;25:1225-31.
19. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL et al. Double blind placebo-controlled study of long-term efficacy of carvedilol in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1995;92:1499-506.
20. Eichhorn EJ, Heech CM, Barnett JH, et al. Effects of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized double blind placebo controlled study. *Am J Coll Cardiol* 1994;24:1310-20.
21. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Crag RM, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. *Circulation* 1990;82:473-83.
22. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. *Am J Coll Cardiol* 1995;25:1154-61.
23. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Fritz-Hansen T, Larsson HB, Hildebrandt PR. Antiremodelling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2072-80.
24. Andersson B, Blomström-Lundqvist C, et al. Exercise hemodynamics and myocardial metabolism during long-term beta-adrenergic blockade in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1067-9.
25. Andersson B, Hamm C, Persson S, et al. Improved exercise hemodynamic status in dilated cardiomyopathy after beta-adrenergic blockade treatment. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1397-404.
26. Eichhorn EJ, Heech CM, Barnett JH, et al. Effects of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized double-blind placebo controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1994;1310-20.
27. Eichhorn EJ, Bedotto JB, Crag RM, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on myocardial function and energetics in congestive heart failure. *Circulation* 1990;82:473-83.
28. Holmer SR, Henstenberg C, Mayer B, et al. Marked suppression of renin levels by beta-receptor blocker in patients treated with standard heart failure therapy: a potential mechanism of benefit from beta-blockade. *J Intern Med* 2001;249:167.
29. Bohm M. Therapy of chronic heart failure with beta-blockers. *Z Kardiol* 1996;85 Suppl 7:11-21.
30. Garlich CDE, Zhang H, Mugge A, et al. Beta-blockers reduce the release and synthesis of endothelin-1 in human endothelial cells. *Eur J Clin Invest* 1999;29:12-6.
31. Ohlstein EH, Arlth AJ, Storer B, et al. Carvedilol inhibits endothelin-1 biosynthesis in cultured human coronary artery endothelial cells. *J Moll Cell Cardiol* 1998;30:167-73.
32. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996;94:2817-25.
33. Lotze U, Kaeplinger S, Kober A, et al. Recovery of the cardiac adrenergic system after long term beta-blocker therapy in idiopathic dilated cardiomyopathy; Assessment by increase in myocardial 123I metaiodobenzylguanidine uptake. *J Nucl Med* 2001;42:49-54.
34. Nemanich JW, Veith RC, Abrass IB, Stratton JR. Effects of metoprolol on rest and exercise cardiac function and plasma catecholamines in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:843-8.
35. Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, et al. Increased receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989;79:483-90.
36. Gilbert EM, Olsen SL, Renlung DG, et al. Beta-adrenergic receptor regulation and left ventricular function in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71 (Suppl); 23C-9C.
37. Terzi S, Ünal Dayı S, Akbulut T, ve ark. Kalp yetersizliğinde bisoprolol tedavi etkinliğinin kardiyopulmoner egzersiz testi ile değerlendirilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 4: 313-8.
38. Gullestad L, Manhenke C, Aarsland T, et al. Effect of metoprolol CR/XL on exercise tolerance in chronic heart failure - a substudy of the Merit-HF Trial. *Eur J Heart Failure* 2001;3:463-8.
39. Maurer M, Katz SD, La Manca J, et al. Dissociation between exercise hemodynamics and exercise capacity in patients with chronic heart failure and marked increase in ejection fraction after treatment with beta-adrenergic receptor antagonists. *Am J Cardiol* 2003;91:356-60.
40. Sullivan MJ, Knight D, Higginbotham MB, et al. Relati-

- on between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* 1989;69: 769-81.
41. Wilson JR, Martin JL, Schwartz D, et al. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure. Role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* 1984; 1079-87.
 42. Drexler H, Hayoz D, Munzel T, et al. Endothelial function in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;126: 761-4.
 43. Minotti JR, Johnson EC, Hudson TH, et al. Skeletal muscle response to exercise training in congestive heart failure. *J Clin Invest* 1990; 86:751-8.
 44. Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 21: 1101-6.
 45. Hambrecht R, Fiehn E, Yu JT, et al. Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 29: 1067-73.
 46. Meyer K, Westbrooke S, Schwaibold M, et al. Cardiopulmonary determinants of functional capacity in patients with heart failure compared with normals. *Clin Cardiol* 1996; 19: 994-8.
 47. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: Intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988;77: 552-9.
 48. Mancini DM, Henon D, La Manca J, et al. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995;91;320-9.
 49. Paintal AS. Mechanism of stimulation of type J pulmonary receptors. *J Physiol* 1969;203:511-32.
 50. Frank RN, Cugel DW, Caensler EA, Ellis LB. Ventilatory studies in mitral stenosis. *Am J Med* 1953;15:60-75.
 51. Heyward GE, Knott JMS. The effect of lung distensibility and respiratory work in mitral stenosis. *Br Heart J* 1955;17:303-11.
 52. Austin SM, Schreiner BF, Shah PM et al. Acute effects of pulmonary vascular distending pressure on pulmonary volume and pulmonary extravascular fluid volume in man. *Circulation* 1976;53:356-63.
 53. Rubin SA, Brown HV, Swan HJC. Arterial oxygen transport in chronic myocardial failure at rest, during exercise and after hydralazine treatment. *Circulation* 1982; 66:143-8.
 54. Lipkin DP, Canepaw AR, Stephens MR et al. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J* 1986;55:439-45.