

Saf Mitral Darlığı Olan Hastalarda Digoksin ve Verapamilin Kalp Hızı, Pulmoner Arter ve Pulmoner Wedge Basınçları Üzerine Etkileri

Yard. Doç. Dr. Emrullah BAŞAR, Prof. Dr. Servet ÇETİN, Doç. Dr. Ali ERGİN,
Dr. Namık Kemal ERYOL, Prof. Dr. Ahmet H. KÖKER

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZET

Saf mitral darlıklı 30 hastada digital ve verapamilin kalp hızı, ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner wedge basıncı üzerine etkileri araştırıldı. Onbeş hasta (6 atriyal fibrilasyon, 9 sinüs ritim) digital grubunu, 15 hastada (8 atriyal fibrilasyon, 7 sinüs ritim) verapamil grubunu oluşturdu. Hastalara sağ kateter yapılarak ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner wedge basıncı ve kalp hızları kaydedildi. İlaçlar intravenöz verildikten ve 7 günlük oral tedaviden sonra ölçümler tekrarlandı.

Sinüs ritmindeki hastalarda digoksin ile kalp hızı, ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner wedge basıncında anlamlı değişikliklik olmadı ($p>0.05$). Verapamil grubundaki sinüs ritimli hastalarda kalp hızındaki düşme anlamsız ($p>0.05$), ortalama pulmoner arter basıncındaki düşme anlamlı ($p<0.05$) bulunurken, pulmoner wedge basıncı intravenöz ilaçtan sonra anlamsız ($p>0.05$) oral tedaviden sonra anlamlı ($p<0.05$) düşüş gösterdi.

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda digoksinle kalp hızındaki düşme anlamlı ($p<0.05$) bulunurken ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner wedge basıncındaki düşme anlamsızdı ($p>0.05$). Atriyal fibrilasyonlularda verapamil ile kalp hızında ve ortalama pulmoner arter basıncında düşme istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.05$). Pulmoner wedge basıncında ise intravenöz ilaçtan sonra anlamlı düşme olurken ($p<0.05$) oral tedaviden sonraki azalma daha da belirgindi ($p<0.01$).

Bu sonuçlarla, saf mitral darlıklı hastalarda hastanın ritmi ister atriyal fibrilasyon isterse sinüs ritmi olsun verapamilin kalp hızını, pulmoner arter ve pulmoner wedge basıncını azaltmada digoksinde daha etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Digoksin, mitral stenozu, pulmoner arter basıncı, verapamil

Alındığı tarih: 26 Ekim 1993

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Emrullah Başar, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 38039-Kayseri

Mitral darlığı romatizmal kalp hastalıkları içinde en sık görülen hastalıktır ve gelişmekte olan ülkelerde hala ciddi bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir (1). Mitral stenozunun kesin tedavisi cerrahi veya balonla valvuloplasti yapılarak olmakla birlikte, hastaların operasyondan önceki dönemlerinde, operasyonu kabul etmeyenlerde veya operasyon için kontrendikasyon bulunanlarda, hastaların semptomlarını azaltmak için geleneksel olarak kullanılan ilaç digital preparatlarıdır. Sinüs ritminde olan mitral stenozlu hastalarda digital preparatlarının olumlu etkisi bulunmazken (2), atrial fibrilasyonlu vakalarda ventrikül hızını yavaşlatarak faydalı etkisi vardır. Ancak bu vakalarda bile digital preparatlarının hemodinamik olarak belirgin bir etkiye sahip olup olmadığı belli değildir.

Digital preparatlarının mitral stenozlu hastalarda pulmoner arter basıncı üzerine etkisini araştırarak az sayıda çalışma (2) yapılmış olmasına karşılık, literatürde kalsiyum kanal blokerleri ile digital preparatlarının etkisini karşılaştıran çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle saf mitral darlıklı hastalarda digital ve verapamil kalp hızı, pulmoner arter basıncı ve pulmoner kapiller basıncı üzerine olan etkilerini karşılaştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

MATERYEL ve METOD

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji servisinde yatırılarak takip edilen, başka bir hastalığı bulunmayan 30 saf mitral darlıklı hastada gerçekleştirildi. Mitral stenoz tanısı fizik muayene, M-mode, D-mode ve Doppler ekokardiyografi ile kondu. Başka bir kapak lezyonu bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların almakta olduğu bütün ilaçlar 3 gün süreyle kesildi. İlk 15 hasta verapamil grubuna, sonraki 15 hastada da digoksin

grubuna alındı. Kateter odasına alınan hastalar yatar pozisyonunda 15 dakika bekletildikten sonra basilik ven yoluyla hastalara sağ kateter yapıldı. Kalp hızı, ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner wedge basıncı kaydedildikten sonra 10 mg verapamil (Isoptin) veya 0.8 mg deslanoside (cedilanid) intravenöz olarak verildi. Verapamil grubunda 15 dakika sonra, cedilanid grubunda ise yarım saat sonra kayıtlar tekrar edildi.

Daha sonra hastalar oral tedaviye alındı. Verapamil grubundaki hastalar günde 3 kez 80 mg verapamil, digital grubundaki hastalar günde bir kez 0.25 mg digoxin aldı. Bir hafta sonra sağ kateter tekrar edildi ve kalp hızı, ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner wedge basıncı kaydedildi. Her grup kendi arasında sinüs ritminde olanlar ve atriyal fibrilasyonu olanlar olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Tedaviden önceki kalp hızı, ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner wedge basıncı ile intravenöz tedaviden sonraki değerler ve bir hafta sonraki değerler karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde iki eş arasındaki farkın anlamlılık testi kullanıldı.

BULGULAR

Verapamil grubundaki 15 hastadan 12'si kadın, 3'ü erkek, digoxin grubundaki 15 hastadan 8'i kadın, 7'si erkekti. Yaş ortalaması verapamil grubunda 40 ± 8.7 yıl, digoksin grubunda 38 ± 6.3 yıl idi.

Verapamil grubundaki hastalardan 8'inde atrial fibrilasyon, 7'sinde sinüs ritmi vardı. Digoxin grubunda ise 6 atriyal fibrilasyon, 9 sinüs ritminde hasta vardı. Hastaların intravenöz ve oral tedaviden sonraki kalp hızı, ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner wedge basıncı değerleri Tablo 1 ve 2'de gösterildi.

Digoksin grubunda; sinüs ritminde olan hastaların kalp hızında, ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner wedge basıncında anlamlı değişiklik olmadı ($p > 0.05$), atriyal fibrilasyonlu hastalarda ise ilaçtan önceki kalp hızı ile 30 dakika sonraki kalp hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p > 0.05$), 7 gün sonraki kalp hızında düşme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner wedge basıncında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Verapamil grubunda; sinüs ritmindeki hastaların kalp hızında anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p > 0.05$). Ortalama pulmoner arter basıncı anlamlı olarak azaldı ($p < 0.05$). Pulmoner wedge basıncında intravenöz uygulamadan sonra anlamlı düşme meydana gelmezken ($p > 0.05$), 7. günde anlamlı düşme oldu ($p < 0.05$).

Tablo 1. Sinüs ritimdeki hastalarda başlangıç, intravenöz ve oral tedaviden sonraki HR, PAP ve PWP değerleri

	Digoxin grubu			Verapamil grubu		
	HR	PAP	PWP	HR	PAP	PWP
Başlangıç	92±19	48±24	32±11	93±19	52±17	44±10
İntravenöz	85±15	41±16	29±9	89±19	44±13	33±10
7 gün sonra	86±13	44±19	30±9	84±9	41±13	28±7

HR: kalp hızı (atım/dakika), PAP: ortalama pulmoner arter basıncı (mmHg), PWP: pulmoner wedge basıncı (mmHg).

Tablo 2. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda başlangıç, intravenöz ve oral tedaviden sonra HR, PAP ve PWP değerleri

	Digoxin grubu			Verapamil grubu		
	HR	PAP	PWP	HR	PAP	PWP
Başlangıç	102±19	39±9	27±7	126±19	42±15	29±8
İntravenöz	93±20	37±7	26±7	90±9	31±11	21±7
7 gün sonra	86±8	36±8	26±6	85±11	30±8	17±6

HR: kalp hızı (atım/dakika), PAP: ortalama pulmoner arter basıncı (mmHg), PWP: pulmoner wedge basıncı (mmHg).

Verapamil grubunda atriyal fibrilasyonlu olan hastalarda kalp hızında ilaçtan 15 dakika ve 7 gün sonra meydana gelen azalma istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı idi ($p < 0.001$). Ortalama pulmoner arter basıncındaki değişiklikler de anlamlı bulunurken ($p < 0.05$), pulmoner wedge basıncı hem ilaçtan 15 dakika sonra hem de 7 gün sonra anlamlı olarak azaldı (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.01$). Yedi gün sonraki düşüş intravenöz uygulamaya nazaran daha fazlaydı.

TARTIŞMA

Mitral darlığın kesin tedavisi, uzun yıllar, cerrahi olarak daralmış olan kapak alanının genişletilmesi veya kalsifik kapaklarda kapak replasmanı ile yapılmaktaydı. Cerrahiye tek kontrendikasyonun aktif romatizmal kardit olduğu bildirilmektedir (3). Son yıllarda kapalı mitral balon valvüloplastisi cerrahiye alternatif olarak kullanılmakta (4), hatta cerrahi riskin yüksek olduğu vakalarda tek seçenek olarak görülmektedir (5). Bazı yazarlara göre ilaç tedavisi, kapak alanını değiştirmediği için, bakteriyel en-

dokardit veya akut eklem romatizması nüksünü önlemeye yönelik olmalıdır (6,7). Saf mitral darlıklı hastalarda semptomlar genellikle kardiyak debi azalması veya sağ ventrikül yetmezliğinden ziyade pulmoner venöz hipertansiyona bağlıdır (8). Mitral stenozlu hastalarda kalp hızında artma nedeniyle pulmoner venöz basınç artar ve semptomlar ortaya çıkar (7,9). Mitral kapak alanı ve diyastolün süresi diyastol sırasında sol ventriküle kanın geçişini etkileyen önemli iki faktördür (10). Diyastol süresi kısaltıldıkça kanın geçişi de azalır. Angel ve ark. (9) atropinle kalp hızını anlamlı derecede artırdıkları mitral stenozlu hastalarda kardiyak indeksteki hafif artışa karşılık pulmoner wedge basıncı ve mitral gradientte ileri derecede bir artış olduğunu ve hastaların semptomatik hale geldiğini gösterdiler.

Efor sırasında pulmoner wedge basıncının artmasına bağlı olarak mitral stenozlu hastalar semptomatik olurlar. Bundan dolayı da pulmoner kapiller basıncı önem kazanır. Bizim çalışmamızda sinüs ritmindeki hastalarda digitalle pulmoner wedge basıncında değişiklik olmazken, verapamil alanlarda 7 günlük oral tedavi sonrasında pulmoner wedge basıncı anlamlı olarak düştü. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda da pulmoner wedge basıncında digitalle anlamlı değişiklik olmazken verapamille hem intravenöz kullanımdan hem de oral kullanımdan sonra anlamlı düşme oldu.

Beiser ve ark. (2) sinüs ritmindeki mitral stenozlu hastalara oubain verdiklerinde kardiyak indeksin değişmediğini, pulmoner arter basıncında değişiklik olmadığını ve periferik vasküler rezistansta artış olduğunu gösterdiler. Egzersiz toleransında herhangi bir değişiklik olmadığı için sinüs ritmindeki hastalarda digital kullanımının yerinin olmadığını rapor ettiler (2). Ahuja ve ark. (11) hem sinüs ritmindeki hem de atriyal fibrilasyonlu hastalara digoxin, verapamil ve metoprolol vererek subjektif düzelleme ve total iş kapasitesi yönünden karşılaştırdılar.

Sinüs ritminde digital ile subjektif düzelmeye olan total iş kapasitesindeki değişikliğin ise istatistiksel olarak anlamsız olduğunu gösterdiler. Atriyal fibrilasyon bulunan mitral stenozlu hastalarda, digitalle subjektif düzelleme ve total iş kapasitesindeki artış, verapamil ve metoprolola göre belirgin şekilde daha azdı (11). Mitral stenozunda ventrikül girişinde direnç oluşturarak (12) ve izometrik relaksasyon sı-

rasında özellikle serbest duvarda hareket bozukluğu nedeniyle (13) diyastolik fonksiyon bozukluğu oluşmaktadır. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunda digitalin olumsuz etkisi nedeniyle, mitral stenozlu hastalarda digital kardiyak hemodinami üzerine olumsuz etkide bulunabilir.

Ayrıca mitral stenozlu hastalarda egzersiz sırasında radyonükleid ventrikülografi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının normal, sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının bozukluğu nedeniyle (14) digitalin kullanılmasıyla sol ventrikül fonksiyonları üzerine olumlu bir etkisi beklenmemelidir. Giuffrida ve ark. (8) ise propranolol ile kalp hızını düşürdükleri mitral stenozlu hastalarda pulmoner wedge basıncı ve mitral gradientin anlamlı olarak düştüğünü gösterdiler. Klein ve ark. (10) ise mitral stenozlu hastalarda atenolol ile hem istirahat hem de eforda kalp hızının kontrol altına alınarak efor süresinin uzadığını rapor ettiler.

Bu çalışmalarda efor kapasitesinin uzamasındaki önemli faktörlerden biri kalp hızının kontrol altına alınarak sol atriyumdaki basınç yükselmesinin önlenmesidir. Bu nedenle mitral stenozlu hastaların medikal tedavisinde kalp hızını kontrol etmek önemli bir yer tutar. Bizim çalışmamızda verapamil ve digoksinin kalp hızını kontrolü gözönüne alınır; digitalin sinüs ritmindeki hastalara etkisinin olmadığı, verapamilin ise kalp hızında düşme yapmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değişikliğin olmadığı görüldü. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda ise verapamildeki düşüş digitale göre daha anlamlıydı.

Mitral stenozlu hastalarda pulmoner arter basıncının düşürülmesi sağ ventrikül performansını düzeltebilir (15). Bizim vakalarımızda sinüs ritmindeki hastalarda verapamil ile ortalama pulmoner arter basıncında anlamlı düşüş olurken, digital grubunda ortalama arter basıncında anlamlı düşme olmadı. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda digital ile pulmoner arter basıncında değişiklik olmazken verapamil grubunda anlamlı düşme oldu. Pulmoner arter basıncında anlamlı düşmenin olması bu grup hastalarda sağ ventrikül performansında düzelleme meydana getirerek efor süre ve kapasitesini artırabilir.

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda her iki ilacın da kalp hızını düşürmesine karşılık digital grubunda pul-

moner arter basıncı ve pulmoner wedge basıncının düşmemesi digitalin pozitif inotropik etkisi ve arterlerde yaptığı vazokonstrüksiyona bağlı olabilir. Kalp hızındaki düşmeyle oluşabilecek olumlu etkiler pozitif inotropik ve vazokonstrüktör etki ile nötrleşmiş olabilir. Verapamil ise hem bilinen negatif inotropik ve vazodilatör etkisiyle, hem de kalp hızını azaltarak ortalama pulmoner arter basıncını ve pulmoner wedge basıncını düşürmüş olabilir. Verapamil sinüs ritmindeki hastalarda kalp hızını değiştirmediği halde, ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner wedge basıncı üzerinde olumlu etkileri negatif inotropik ve vazodilatör etkisine bağlı olabilir.

Sonuç olarak; sinüs ritmindeki hastalarda digitalin kalp hızı, pulmoner arter basıncı ve pulmoner wedge basıncı üzerine olumlu bir etkisinin bulunmadığı, verapamilin ise intravenöz kullanımdan sonra kalp hızını ve pulmoner wedge basıncını düşürmese bile pulmoner arter basıncını düşürdüğü, oral tedaviden sonra ise kalp hızında, pulmoner arter basıncında ve pulmoner wedge basıncında anlamlı azalma meydana getirdiği gözlenmiştir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda ise; digitalle kalp hızı düşmesine rağmen pulmoner arter basıncı ve pulmoner wedge basıncında değişikliğin olmadığı, verapamil grubunda kalp hızının digitale göre daha iyi kontrol edildiği, ilave olarak pulmoner arter basıncı ve pulmoner wedge basıncında anlamlı düşüş olması nedeniyle verapamilin digitale göre bariz bir üstünlüğünün olduğu gözlenmiştir.

Ayrıca mitral stenozunda oluşan sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğu da verapamilin digitalden daha etkili olmasına neden olabilir. Bu bulgularla hem sinüs ritimli hem de atriyal fibrilasyonlu saf mitral darlıklı hastalarda verapamilin digitalden daha etkili olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Braunwald E: Valvular heart disease. E Braunwald (ed). Heart Disease. 4th edition. WB Saunders Company Philadelphia, 1992. p.1007
2. Beiser GD, Epstein SE, Stampter M, et al: Studies on digitalis: XVII Effects of ouabain on the hemodynamic response to exercise in patients with mitral stenosis in normal sinus rhythm. N Engl J Med 278:131, 1968
3. Bozer AY: Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi. Cilt 2, Ay-yıldız Matbaası, Ankara 1985. s. 790
4. Tuzcu EM, Block PC, Palacios IF: Comparison of early versus late experience with percutaneous mitral balloon valvuloplasty. J Am Coll Cardiol 1:1121, 1991
5. Lefevre T, Bonan R, Serra A, et al: Percutaneous mitral valvuloplasty in surgical high risk patients. J Am Coll Cardiol 17:348, 1991
6. Rackley CE, Edwards JE, Karp RB: Mitral valve disease. JW Hurst (ed). The Heart Seventhed McGraw-Hill Inf Serv Comp New York, 1990. p.820
7. Sokolow M, McIlroy MB, Cheitlin MD: Valvular heart disease. Clinical Cardiology Fifth eds. Prentice-Hall International Inc New Jersey 1990. p.377
8. Giuffrida G, Bonzani G, Betocchi S, et al: Hemodynamic response to exercise after propranolol in patients with mitral stenosis. Am J Cardiol 44:1076, 1979
9. Angel J, Domingo E, Soler-Soler J, Anivarro I: Hemodynamic evaluation of stenotic cardiac valves: I. Effect of ventriculography and atropin on mitral stenosis. Cathet Cardiovasc Diagn 11:115, 1985
10. Klein HO, Sareli P, Schamroth CL, et al: Effects of atenolol on exercise capacity in patients with mitral stenosis with sinus rhythm. Am J Cardiol 56:598, 1985
11. Ahuja RC, Sinha RK, Saran RK, et al: Digoxin or verapamil or metoprolol for heart rate control in patients with mitral stenosis. A randomised cross-over study. Int J Cardiol 25:325, 1989
12. Grossman W: Diastolic function and heart failure: an overview. Eur Heart J 11 (Suppl C)2, 1990
13. Hui KK, Lee PK, Chow JSF, Gibson DG: Analysis of regional left ventricular wall motion during diastole in mitral stenosis. Br Heart J 50:231, 1983
14. Johnston DL, Kostuk WJ: Left and right ventricular function during symptom-limited exercise in patients with isolated mitral stenosis. Chest 89:186, 1986
15. Wroblewski E, James F, Spann JF, Bove AA: Right ventricular performance in mitral stenosis. Am J Cardiol 47:51, 1981