

Enalaprilin Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Refleks Vagal Aktiviteye Etkisi: Olası Prognostik İyileşme

Dr. Kadir GÜRKAN, Dr. Dursun ÜNAL, Dr. Ayşe EMRE, Dr. Hasan SUNAY, Dr. Recep ÖZTÜRK, Dr. Ümit İÇER, Dr. Tanju ULUFER, Dr. Birsen ERSEK, Dr. Aydın ÇAĞIL, Dr. Tezer ULUSOY

Prof Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul

ÖZET

Refleks vagal aktiviteyi yansıtan baroreflaks duyarlılığı (BRS), akut miyokard infarktüsü (AMI) sonrası ölümcül aritmilerin ve kardiyak ani ölümlerin değerli bir prediktörüdür. "Angiotensin converting enzyme" inhibitörlerinin (ACEI) vagal aktiviteyi arttırdığı bilinmekle beraber, AMI sonrası BRS değerleri üzerine olan bilgilerimiz çok sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızda, ACEI'nin AMI geçiren hastaların BRS değerleri üzerine olan etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir. Araştırmaya alınan 15 AMI hastası, trombolitik tedavi gören anterior infarktülüler arasından seçilmiştir. Yatışlarının 3-4. günü hastaların BRS ölçümleri için fenilefrin testi yapıldıktan sonra kura ile seçilen 10 hastaya per oral enalapril 2x5 mg/gün başlanmış, 5 hasta kontrol grubuna alınmıştır. Fenilefrin testi 3 gün sonra tekrarlanmıştır. Enalapril alan grupta ortalama BRS değerleri 5.6 ± 3.6 msn/mmHg'dan 8 ± 4.5 msn/mmHg'ya yükselirken ($p < 0.001$), kontrol grubunda 9 ± 7.5 msn/mmHg'dan 7.4 ± 5.2 msn/mmHg'ya düşmüştür ($p > 0.3$). Ayrıca her iki grubun eş zamanlı ölçümleri arasındaki farklar anlamsızken ($p > 0.2$, $p > 0.3$), enalapril alan grupta ortalama 2.4 ± 1.6 msn/mmHg yükselme ile kontrol grubundaki 1.6 ± 3.6 msn/mmHg düşüş arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$).

Sonuçlarımız, komplikasyonsuz AMI hastalarında enalapril ile, hastane içi yatış süresi içinde, BRS değerlerinin iyileştiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Enalapril, miyokard infarktüsü, refleks vagal aktivite

Akut miyokard infarktüsü (AMI) geçirenlerde parasempatik sistemin baskılandığı daha önceleri de bilinen bir gerçek olmakla beraber ⁽¹⁾ ancak son iki dekaddaki yoğun eksperimental ve klinik çalışmalar, akut miyokard iskemisinde sempatik hiperaktivite-

nin malign ventriküler aritmilere yol açtığını ^(2,3), vagal aktivasyonun antifibrilatuar etkide olduğunu göstermiştir ^(2,4). Nitekim otonom sinir sisteminin akut iskemiye verdiği refleks yanıtın ölçümü olarak alınan ve vagal aktivitenin yansıması olan baroreflaks duyarlılığı (BRS), AMI sonrası erken dönemde düşük değerde bulunmuştur ⁽⁵⁻⁷⁾. Belki de bundan önemlisi, AMI sonrası görülen ölümcül ventriküler aritmilerin ve ani kardiyak ölümlerin otonomik disfonksiyon, yani baskılanmış BRS ile çok kuvvetli korelasyon göstermesidir ^(3,8-13). Bu nedenle günümüzde yoğun çalışmaların konusunu, vagal etkiyi artıracak farmakolojik veya nonfarmakolojik girişimlerin AMI prognozuna etkileri teşkil etmektedir ^(12,13).

"Angiotensin-converting enzyme" inhibitörleri (ACEI), AMI sonrası erken dönemde (3-16. gün) kullanıldıklarında klinik fayda sağlayan ve sürviyi iyileştiren ilaçlardır ⁽¹⁴⁾. Ayrıca bu grup ilaçların sağlıklı kişilerde ⁽¹⁵⁾ ve kalp yetersizliği olanlarda ^(16,17) BRS'ni iyileştirici etkileri gösterilmiştir. Buna mukabil AMI sonrası BRS'e etkileri konusundaki bilgiler çok sınırlıdır ⁽¹⁸⁾. Bu sebeple çalışmamızda bir ACEI olan "enalapril maleat"ın, AMI sonrası erken dönemde, BRS üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma grubumuza Mart-Haziran 1994 tarihleri arasında hastahanemize hiperakut anterior miyokard infarktüsü tanısı ile gelen ve intravenöz 1.5 milyon ünite "streptokinase" tedavisi uygulanan 54 ± 9.5 (35-70) yaşlarında, 13'ü erkek ve 2'si kadın olmak üzere 15 hasta alınmıştır. 70 yaş üzerinde olanlar, elektrokardiyografik olarak transmural infarktü gelişmeyenler, valvüler kalb hastalığı, kar-

Alındığı tarih: 5 Nisan 1995
Yazışma Adresi: Dr. Kadir Gürkan, Prof Dr. Siyami Ersek GKD Cerrahisi Merkezi, Haydarpaşa, İstanbul

diyomiyopati, konjestif kalb yetersizliği, diabetes mellitus, kalb dışı ciddi hastalığı (örneğin karaciğer sirozu veya böbrek yetersizliği) olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca yeterli ekokardiyografik kayıt alınamayanlar, atriyal fibrilasyon veya sinuzal aritmisi olanlar, arter basıncı >160/90 mmHg olanlar, antianginal-antiaritmik tedavisinin kesilmesi sakıncalı görülenlerin çalışmaya katılmamaları planlanmıştır. Antiagregan ve antikoagulan tedavinin devamına izin verilmiştir.

Barorefleks duyarlılığının ölçümü: Bütün hastalarda BRS hesaplamaları hastahaneye yatışlarının 3-4. günü, hastalar aç ve yatar pozisyonda iken, ilaçları 5 yıl önce kesildikten sonra yapıldı. Daha sonra kura ile seçilmiş olan 10 hastaya enalapril 2x5 mg oral tedavisi uygulandı, 5 hasta ilaçsız bırakıldı ve 4 gün sonra ölçümler tekrarlandı.

BRS'nin hesaplanmasında Smyth tarafından tarif edilen yöntem kullanıldı (19). Bu amaçla brakial artere yerleştirilen kanül, basınç transduserine bağlandı. Basınç traseleri ve hastanın EKG'si Horizon 2000 Mennen Medical 4 kanallı cihazları ile monitorize edildi. Kalb hızı ve arter basıncı stabil iken, 2 µg/kg fenilefrin intravenöz olarak 5 saniye içinde bolus şeklinde verildi ve arter basıncının 15-40 mmHg yükseltilmesi hedeflendi. >15 mmHg basınç yükselmesi elde edilemediği zaman fenilefrin dozu her seferinde 25µg artırıldı (maksimal doz 3.5 µg/kg). İstenen basınç elde edildiğinde test 3 kez tekrarlandı. Her test arasında, kalb hızı ve arter basıncının bazal değerlere dönmesi ve stabilleşmesi için beklendi. İlaç injeksiyonu öncesi, esnası ve sonrası arter basıncı ve EKG traseleri simultane olarak, 50 mm/sn hızla kaydedildi. Uygun test yanıtlarında, arter basıncının genellikle 10-20 sıklık süren yükselmesi gözlemlendi. Arter basıncı yükselişinin ilk noktasından maksimum noktaya kadar olan basınç ve kalb hızındaki değişimler traseler üzerinden ölçüldü. Her sıklüse ait değerler koordinat ekseninde noktalanarak, basınç ve kalb hızı değişimleri arasında linear regresyon analizi yapıldı. Sadece korelasyon katsayısı >0.80 veya korelasyon anlamlılığı p<0.05 olan sonuçlar alındı ve elde edilen regresyon çizgilerinin eğimleri BRS değeri olarak bulundu (mmHg/msn) (Şekil 1). Sonuçtaki 1-3 değerinin ortalaması da, o olgunun BRS değeri kabul edildi.

Ekokardiyografik tetkik: Hastaların 3-4. yatış günündeki ejeksiyon fraksiyonları (EF) ekokardiyografik olarak saptanmıştır. Hastaların iki-boyutlu ekokardiyografik incelemeleri Vingmed CFM 750 ile yapılmış, apikal 2 ve 4 boşluk görüntülemelerinde diyastol sonu, EKG trasesindeki QRS dalgasının başına tekabül eden görüntü, sistol sonu ise en küçük sol ventrikül kavitesi gösteren görüntü olarak alınmış, bunlara ait sol ventrikül volümleri tek plan-alan yöntemi ile saptanmıştır. Ejeksiyon fraksiyonları "(EF)=(diyastol sonu volümü-sistol sonu volümü)/diyastol sonu volümüx100" formülüne göre cihaz algoritmaları tarafından saptanmıştır.

Hormonal tetkikler: Hastalardan yatar pozisyonda ve fenilefrin öncesinde alınan kan numunelerinden RIA yöntemiyle "plazma renin aktivitesi" (PRA) ve "angiotensin I" tayinleri yapılmıştır. Laboratuvar tetkikleri için örnekler bekletilmemiş ve aynı gün sonuçlar elde edilmiştir.

İstatistiksel analiz: Bütün sonuçlar ortalama değer ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Aynı grupta iki ölçüm arasındaki farkların anlamlılığın değerlendirilmesinde ve iki grubun değerlerinin kıyaslanmasında t testi (iki eş arasındaki farkın önemlilik testi ve iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi) kullanılmıştır. p<0.05 değerleri anlamlı fark olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastaların yaş, EF, hemodinamik bulguları, BRS değerleri ve hormonal plazma düzeyi sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. 2'si kadın olan toplam 15 hasta, 54±10 (35-70) yaşlarındadır. Enalapril verilen 10 hastanın ortalama yaşı 53±10 iken kontrol grubu oluşturan 5 hastanın ortalama yaşı 55±10'dur (p>0.7). İki grubun EF'ları da birbirine çok yakın değerlerde saptanmıştır (%42±7.1, %41.6±7.1, p>0.9).

BRS analizi: Fenilefrin verilmesiyle hastalarda hiçbir yan etki gözlenmemiştir. 15 hastanın 3-4. gün bakılan ortalama BRS değerleri 6.8±5.1 mmHg/msn'dir. Kontrol grubundaki 5 hasta için bu ortalama değer 9±7.5 mmHg/msn iken enalapril tedavisi grubuna alınan 10 hasta için 5.6±3.6 mmHg/msn'dir. (p>0.2) (Şekil 2). 7-8. günlerde bakılan ikinci BRS değerleri ortalaması, kontrol grubunda 7.4±5.2 mmHg/msn bulunurken, 2x5 mg enalapril tedavisi uygulanan ikinci grupta 8±4.5 mmHg/msn olarak saptanmıştır (p>0.8). Buna mukabil kontrol grubunun birinci ve ikinci BRS ortalamaları arasındaki farklar anlamsız iken (p>0.3), enalapril alanlardaki BRS yükselmesinin (5.6±3.6'dan 8±4.5 mmHg/msn'ye) ileri derecede anlamlı olduğu gözlenmiştir (p<0.001). Öte yandan her iki gruptaki BRS değerlerindeki değişimler kıyaslandığında, kontrol grubundaki ortalama "-1.6±3.6 mmHg/msn" değişime karşı enalapril alanlarda ortalama "2.4±1.6 mmHg/msn" artış tesbit edilmiştir ve bu da anlamlı bir farktır (p<0.01).

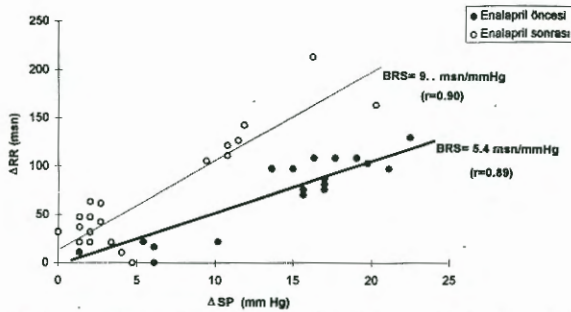
Hastaların hemodinamik bulguları incelendiğinde, fenilefrin öncesi sistolik arter basınçları, fenilefrin sonrası RR intervalleri, arter basıncı yükselmeleri hem iki grup arasında, hem de her iki grubun birinci ve ikinci ölçümleri arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (Tablo 1). Bu parametrelerin, ayrıca hasta yaşları, EF ve hormon değerlerinin BRS ile regresyon analizleri yapıldığında da aralarında anlamlı korelasyon tesbit edilmemiştir.

Tablo 1. Anterior AMI geçiren 5 kontrol ölçüsü ile enalapril tedavisi uygulanan 10 olgunun klinik, hemodinamik, BRS ve hormon değerleri

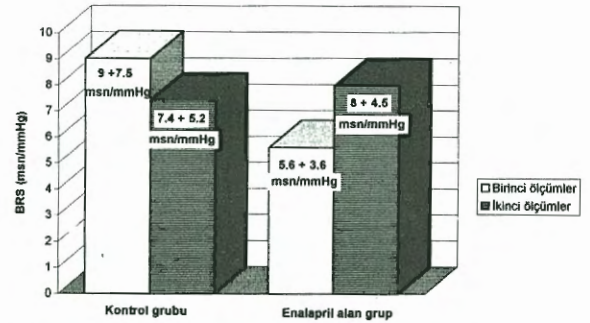
No	Yaş	EF	İlk ölçümler (kontrol grubu)						İkinci ölçümler (kontrol grubu)						
			SP	RR	ΔP*	BRS	PRA	ANG	SP	RR	ΔP	BRS	PRA	ANG	DBRS
1	47	37	108	630	19	5.1	3.2	39	118	758	16	8.5	1.9	24	3.4
2	50	38	118	1119	15	19.7	4.7	59	120	1195	23	14.8	3.9	51	-4.9
3	70	33	129	853	33	1	7.4	72	138	735	27	1.4	5.8	662	0.4
4	45	50	104	895	15	13.5	5.7	48	95	930	19	8.7	1.2	36	4.8
5	63	50	129	828	17	5.8	2.1	25	127	745	23	3.7	4.4	55	2.1
m	55	41.6	118	865	19.8	9	4.6	48.6	120	873	22	7.4	3.4	45.6	1.6
ss	10	7.1	11	156	7	7.5	1.9	16.2	16	176	4	5.2	1.7	13.8	3.6

No	İlk ölçümler (enalapril öncesi)								İkinci ölçümler (enalapril sonrası)							
	SP	RR	ΔP*	BRS	PRA	ANG	SP	RR	ΔP	BRS	PRA	ANG	DBRS			
1	62	43	114	777	21	5.4	2.8	43	128	543	25	6.3	8.2	108	0.9	
2	47	42	134	944	30	2.8	2	32	137	798	34	3.6	4.3	58	0.8	
3	49	41	124	931	35	4.9	2.8	26	115	1141	15	9.1	5	80	4.2	
4	67	266	122	833	26	2.6	3.6	51	132	857	24	4.9	2.5	41	2.3	
5	50	39	95	819	22	5.6	3.4	49	108	798	27	8.8	7.5	60	3.2	
6	51	44	144	967	27	1.8	1.9	35	149	961	34	2	6.1	76	0.2	
7	35	50	110	1058	26	11.7	6.9	58	110	1117	28	15.8	9.2	94	4.1	
8	56	46	101	828	16	10.4	5.3	48	105	828	15	11.4	10.3	88	1	
9	62	34	130	780	24	7.4	4.5	59	126	906	21	10.2	10.4	113	2.8	
10	49	55	120	963	18	3.6	2.7	30	125	1005	18	7.9	7.8	74	4.3	
m	53	42	144	890	24.5	5	3.6	43.1	124	895	24	8	7.1	79.2	2.4	
ss	10	7.1	21	95	5.8	3.6	1.7	10.9	14	193	7	4.5	21.8	21.8	1.6	

SP: Sistolik arter basıncı (mmHg), RR: RR intervali (msn), ΔP: fenilefrin sonrası arter basıncındaki maksimal yükselme (mmHg), BRS: barorefleks duyarlılığı (msn/mmHg), PRA: plazma renin aktivitesi (ng/ml), ANG: angiotensinojen (pg/ml), ΔBRS: AMI'nün 3-4 ve 7-8. günlerinde ölçülen BRS arasındaki fark, m: ortalama değer, ss: standart sapma.



Şekil 1. AMI hastalarında enalapril öncesi ve sonrası fenilefrin testiyle BRS hesaplanması.



Şekil 2. Enalapril alan hastalarda ve kontrol grubunda ortalama BRS değerleri.

Plazma renin aktivitesi, angiotensin I düzeyleri: PRA, her iki BRS ölçümü öncesinde ortalama olarak kontrol grubunda sırasıyla 4.6 ± 1.9 ng/ml, 3.4 ± 1.7 ng/ml ($p > 0.3$), enalapril alan grupta sırasıyla 3.6 ± 1.7 ng/ml, 7.1 ± 2.6 ng/ml ($p < 0.0006$) değerlerindedir. Her iki grubun ilk değerleri arasında anlamlı fark yokken ($p > 0.1$), enalapril sonrası ikinci grubun değerleri anlamlı olarak yükselmiştir ($p < 0.02$). Benzer şekilde angiotensin I ortalama değerleri de kontrol grubunda iki ölçüm arasında anlamlı farklılık ifade etmezken (48.2 ± 16.2 pg/ml, 45.6 ± 13.8 pg/ml, $p > 0.7$), enalapril alan grupta anlamlı şekilde yükselmiştir (43.1 ± 10.9 pg/ml, 79.2 ± 21.8 pg/ml,

$p < 0.0007$). Yine her iki grubun ilk ortalama değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken ($p > 0.4$), enalapril sonrası ikinci grup değerleri anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.02$).

TARTIŞMA

AMI sonrası ani ölüm-otonom sinir sistemi ilişkisi: AMI sonrası ilk yıl mortalite %5-15 arasında bildirilmektedir (20). Bu ölümlerin yarıdan fazlası ilk 6 ayda olmakta ve yine yarıdan fazlasında haberci semptomlar olmamaktadır (21). Bunun yanında bu ani ölümlerin ekseriyetinde, ventriküler fibrilasyona

giden ventriküler taşiaritmiler sorumlu bulunmuştur (22-23). Ölümcül taşiaritmilerin oluşum modeli komplekstir. AMI sonrası ani ölümlerle ilgilenilen ilk yıllarda geliştirilen elektrojenik teori, son zamanlarda modifiye edilmiştir (24). Buna göre ventriküler ektopik atımlar, strüktürel anormalliğin (iskemik doku) değişik fonksiyonel faktörler ile kararsız yapıya dönüşmesi sonucu ölümcül karakter kazanmaktadır. Bu faktörler günümüzde tamamen aydınlatılamamıştır. Öte yandan Schwartz ve Stone'un 1980'li yılların başlarında yaptıkları deneysel çalışmada, köpeklerde AMI sonrası ventriküler fibrilasyon genезisi veya önlenmesinde, akut iskemiye karşı oluşan otonomik refleks yanıt primer faktör olarak bulunmuştur (25). Nitekim daha sonraki deneysel ve klinik çalışmalarda da kalb hızı otonomik kontrolün analizi, AMI sonrası prognoz tahmininde kıymetli bulgular vermiştir (9-11).

Bilindiği gibi kalb hızı hem sempatik, hem de parasempatiklerin sinus düğümü üzerine olan etkileriyle modüle edilmektedir. Sempatik stimülasyondaki değişikliğin aksine parasempatik uyarana yanıt çok daha hızlı olmaktadır. Salınan asetilkolinin etkisi, ortamda bulunan asetilkolinesteraz'ın tesiriyle hızla sonlanmaktadır. Neticede kalb hızının vurudan vuruya vagal regulasyonu mümkün olmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar, otonom sinir sisteminin iki kolu arasındaki dengenin değerlendirilmesinde vagal aktivitenin ölçümüne yönelmişlerdir.

Bu amaçla iki ana yaklaşım söz konusudur: 1) Vagal aktivitenin kalb hızı üzerine olan tonik etkisinin her vurudaki kalb hızı değişkenliği (heart rate variability, HRV) ile kontrolü, 2) Otonom refleks yanıtlarının kontrolü (özellikle BRS).

HRV'nin düşük bulunması, AMI sonrası hem aritmik olaylarla, hem de kardiyak ani ölümlerle çok kuvvetli korelasyon göstermektedir (12,26-28). Nitekim geç potansiyeller, ejeksiyon fraksiyonu, holter monitordeki kompleks ventriküler aritmiler ve HRV ile yapılan çalışmada en kuvvetli ani ölüm prediktörü olarak HRV bulunmuştur (29-30).

AMI sonrası BRS-HRV'nin prognostik önemi: HRV tonik vagal aktiviteyi, yani devamlı parasempatik tonusu yansıtırken, BRS dinamik refleks vagal aktiviteyi yansıtmaktadır (2). Tonik arter basıncının

vagal aktiviteyle kontrolünü sağlayan karotis sinusu reseptörleri afferan ufak çaplı A lifleri ve myelinsiz C lifleriyle impulslarını yollarken, dinamik basınç değişikliklerine karşı refleks olarak vagal aktivite değişimi, afferan büyük çaplı A lifleri ile impulslarını göndermektedir ve bu iki reseptörün stimuluslara yanıtı farklı olmaktadır (31). Dolayısıyla Bigger'in AMI geçirenlerde HRV ve BRS arasında ancak zayıf bir korelasyon saptanması şaşırtıcı olmamalıdır (32).

Yapılan elektrofizyolojik diğer bir çalışmada BRS, HRV'den daha duyarlı ve özgül aritmi prediktörü olarak saptanmıştır (33). Yeni bir klinik çalışmada ise HRV değil, fakat sadece BRS infarkt geçiren hastalarda ventriküler aritmi prediktörü olarak saptanmıştır (34). Ayrıca deneysel çalışmalarda infarkt öncesi HRV değerleri AMI sonrası ölümcül ventriküler aritmileri öngördüremezken (27), AMI öncesi BRS düşüklüğü bu öngörmeyi sağlamıştır (10). Cerati'nin çalışmasında da ventriküler fibrilasyona eğilimli kedilerde, iskemi esnasında tek bir kardiyak vagal lifin ateşlemesi, ventriküler fibrilasyona dirençli kedilerden daha az olmuştur (35). Sonuçta refleks vagal aktivite değerlendirilmesi (BRS), AMI sonrasında daha kuvvetli prognostik kriter gibi görülmektedir.

AMI sonrası BRS değişiklikleri: AMI sonrası BRS, hastaların %75'inde baskılanır (10). Birkaç ay sonra bu değerler infarkt öncesi değerlerine yaklaşır, bazı hastalarda ise daha uzun süre düşük kalır (6). Osculati'nin daha yeni bir çalışmasında ise AMI sonrası 10. günde hastaların çoğunda BRS değerleri kontrol değerlerine yaklaşmaktadır (7). Bu nedenle çalışmamızda enalapril'in BRS üzerine etkileri incelenirken kontrol ölçümlerinde 7-8. günlerin açılmaması planlanmıştır.

AMI sonrası vagal aktivite neden baskılıdır sorusuna gelince, genellikle tercih edilen hipotez kardiyokardiyak sempatovagal refleks ile izah edilendir (13,36). Nedbe dokusu ile geometrisi değişen kalpte, sempatik duyu sinirlerinin uçlarındaki distorsiyona sekonder olarak sempatik afferan liflerin aktivitesinde artış gözlenir. Bu da kardiyak efferen vagal aktiviteyi azaltmaktadır. Gerçekten de sempatik afferan deşarjın artması sinus düğümüne yönelen vagal tonus ile çatışmakta (36), sempatik afferanların kesilmesi BRS'ni yükseltmektedir (35). Sonuçta,

azalmış vagal aktivite artmış sempatik aktiviteyi, dolayısıyla artmış kalp işi ve oksijen tüketimini, azalmış koroner kan akımı ve fibrilasyon eşliğini işaret etmektedir (13). Bu nedenle AMI sonrası baskılanmış BRS'nin ventriküler taşiaritmiler ve kardiyak ani ölümler ile kuvvetli korelasyon göstermesi (3,8-13), şaşırtıcı olmaması gereken bir tespittir.

BRS'ni değiştirmeye yönelik müdahaleler: Günümüze kadar AMI sonrası sempatovagal balansı iyileştirici tedavi, sempatik aktivitenin etkisizleştirilmesi için beta blokerlere dayanmıştır. Hatta bu amaçla deneysel bir seride sol servikal sempatektomi uygulanmıştır (37). Her ikisi de AMI sonrası süriyi artmış, ani ölümleri azaltmıştır. Bunlara alternatif veya tamamlayıcı strateji olarak parasempatik tonusun artırılması düşünülebilir (38). Nitekim Vanioli, direkt vagal stimülasyonla AMI'li köpeklerde ventriküler fibrilasyon eşliğini yükseltmiştir (4).

Vagal aktivasyonu artırmak üzere ilk denen ilaçlar muskarinik agonistlerdir. "Oxotremorine", antiaritmik olarak kullanıldığında, I. grup antiaritmiklerin etkili olmadığı olgularda "amiodarone" ve beta blokerlere benzer şekilde ventriküler fibrilasyonu önlemiştir (39-40). Ayrıca "methalocine", "scopolamine" ile ve kolinesteraz inhibitörleri olan "edrophonium", "neostigmine" gibi ilaçlarla da olumlu sonuçlar bildirilmiştir (3,40-42).

ACEI ile BRS etkileşimi: Mancina, esansiyel hipertansiyonlularda katropil'den sonra BRS'nde iyileşme saptamıştır (43). Daha sonra bu etki sağlıklı kişilerde ve konjestif kalp yetersizliği olanlarda da onaylanmıştır (15-17).

Çalışmamızdaki AMI hastaları, ilk ölçümlere etkileri azaltmak için sadece anterior infarkt geçirenler ve trombolitik tedavi görenler arasından seçilmiştir (4,9). Total hasta grubumuzun değerlerine bakıldığında, akut infarktın 3. günündeki 6.8 ± 5.1 msn/mmHg değerinin daha öncekilerle uyumlu olduğunu söyleyebiliriz (4,9). Buna mukabil Bonaduce, AMI hastalarında 3×25 mg/gün kaptopril tedavisi ile BRS'de benzer günlerde %68'lik iyileşme sağlarken (18), bizim çalışmamızda 2×5 mg enalapril ile %43 artış sağlanmıştır. Fakat bu artış da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

Ayrıca BRS değerlendirmelerinde spontan iyileşmenin etkilerini (7) azaltmak için, ilaç etkinliğini araştırmadaki ikinci ölçümler 10. gün öncesine kaydırılmıştır. Nitekim kontrol grubunda ikinci BRS ölçümleri ilk ölçümlere göre iyileşme göstermezken, enalapril alan gruptaki iyileşmeler hem kontrol grubuna göre, hem de aynı grubun ilk değerlerine göre anlamlı olarak daha fazla olmuştur. Çalışmamızda görülen diğer bir sonuç da hastaların BRS değerlerinin gerek kortrol grubunda, gerek enalapril alanlarda ejeksiyon fraksiyonları, kalb hızı ve kan basınçları ile korele etmemesidir. Bu bulgularımız da daha öncekileri teyit etmektedir (9,11,18).

ACEI'nin BRS'ni iyileştirme mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Eksperimental çalışmalar angiotensin II'nin vagolitik etkisinin olduğunu ve kalb hızının baroreflaks kontrolünü azalttığını göstermiştir (46,47). Üstelik atriyal natriüretik faktörün normal gönüllülerdeki BRS testlerinde bradikardik yanıtı sebep olması, bir angiotensin II antagonisti olmasıyla bağdaştırılmaktadır (48). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bir ACEI olan lisinopril ile yaşlı hipertansiflerde BRS yükselmeleri, plasebo alan gruba göre ve aynı derecede kan basıncını düşüren nifedipine alan gruba göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur (45). Yani vagal aktivite artışı, sadece hemodinamik etkiyle izah edilememektedir.

Çalışmamızda enalapril'in angiotensin II düzeyini ne derecede etkilediğini irdelenmemiştir. Öte yandan enalapril alanlarda beklendiği gibi PRA ve angiotensin I düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. Bu da muhtemelen angiotensin II yapımının suprese olmasındadır. Enalapril alan grupta kan basıncı ve RR intervallerinin anlamlı olarak değişmemesi, ACEI inhibitörlerinin tonik vagal aktiviteden ziyade dinamik refleks aktiviteyi, hemodinamik iyileşmeden ziyade santral etki yoluyla modifiye ettiğini düşündürmektedir.

Klinik sonuçlar: Günümüzde ACEI, AMI sonrası ilk günler hariç kullanıldıklarında (3-16. günler) sol ventrikül yeniden şekillenmesine, hastalığın sürişine olumlu katkıları olduğuna inanılan ilaçlardır (14). Antiaritmik ve antiiskemik etkileri ise tam olarak kanıtlanamamıştır. Öte yandan Pahor'un retrospektif olarak yaptığı değerlendirmede, ACEI'nin

16 çalışmadan 10'unda antiaritmik etkide olduğu, 8 çalışmadan 4'ünde de kardiyak ani ölümleri azalttığı ifade edilmiştir (49). Bonaduce'un çalışmasında "kaptoprilin", bizim çalışmamızda "enalaprilin" dinamik refleks vagal aktiviteyi artırması, ACEI'nin AMI sonrasında kullanılmaları için yeni düşünceler ortaya koymaktır. ACEI'nin AMI sonrası yüksek risk grubuna giren düşük BRS değerli (<3 msn/mmHg) hastalara uzun vadede olan etkileri, aterosklerotik damarlarda kolinerjik vazospazm tehlikesi, vagal aktivite artışının bradiaritmileri potansiyalize edebilmesi araştırma ve tartışmaya açık konulardır.

KAYNAKLAR

- Schneider RA, Costiloe JP:** Relationship of sinus arrhythmia to age and its prognostic significance in ischemic heart disease. *Clin Res* 1965; 13:1219
- Schwartz PJ, Priori SG:** Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. Zipes DP, Jalife J, (eds). *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia. WB Saunders Co. 1990; 330-43
- Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E:** Autonomic nervous system and sudden cardiac death: experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85(Suppl. I):177
- Vanoli E, De Ferrari G, Stramba-Badiale M, Hull SS Jr, Foreman RD, Schwartz PJ:** Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991; 68:1471-81
- Imauzumi T, Takeshita A, Makino N, et al:** Impaired baroreflex control of vascular resistance and heart rate in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1984; 52:418-21
- Schwartz PJ, Zaza A, Pala M, Locati E, Beria G, Zanchetti A:** Baroreflex sensitivity and its evaluation during the first year myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986; 12:629-36
- Osculati G, Grassi G, Giannattasio C, et al:** Early alterations of the baroreceptor control of heart rate in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 81:939-48
- Billman GE, Vanoli E, Schwartz PJ:** Baroreflex control of heart rate: A predictor of sudden cardiac death. *Circulation* 1982; 66:874-80
- LaRovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ:** Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988; 78:816-24
- Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, et al:** Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78:969-79
- Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, et al:** Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67:129-37
- Kjellgren O, Gomes A:** Heart rate variability and baroreflex sensitivity in myocardial infarction. *Am Heart J* 1993; 125:204-15
- Vanoli E, Adamson PB:** Baroreflex sensitivity: methods, mechanisms, and prognostic value. *PACE* 1994; 17:434-45
- Beckwith C, Munger MA:** Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on ventricular remodeling and survival following myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 1993; 27:755-66
- Ebert TJ:** Captopril potentiates chronotropic baroreflex responses to carotid stimuli in humans. *Hypertension* 1985; 7:602-6
- Voght A, Unterberg C, Kreuzer H:** Acute effects of the new angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril on hemodynamics and carotid sinus baroreflex activity in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1987; 59:149D-54D
- Flapan AD, Nolan J, Neilson J, Ewing DJ:** Effect of captopril on cardiac parasympathetic activity in chronic cardiac failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69:532-35
- Bonaduce D, Petretta M, Morgano G, et al:** Effects of converting enzyme inhibitor on baroreflex sensitivity in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:587-93
- Smyth HS, Sleight P, Pickering GW:** Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. *Circ Res* 1969; 24:109-21
- The Multicenter Postinfarction Research Group.** Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1983; 309:331-6
- Moss AJ, DeCamilla J, David HB:** Cardiac death in the first 6 months after myocardial infarction: potential for mortality reduction in the early posthospital period. *Am J Cardiol* 1977; 39:816-20
- Kemp FC, Josephson ME:** Cardiac arrest recorded on ambulatory electrocardiograms. *Am J Cardiol* 1984; 53:1577-82
- Rapaport E:** Sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1988; 62:31-61
- Myerburg RJ, Kessler KM, Bassett AL, Castellanos A:** A Biological approach to sudden cardiac death: structure, function and cause. *Am J Cardiol* 1989; 63:1512-6
- Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL:** Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with a healed myocardial infarction. An experimental fibrillation for sudden cardiac death. *Circulation* 1984; 69:790-800
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ and The Multicenter Postinfarction Research Group.** Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-62
- Hull SS, Evans AR, Vanoli E, et al:** Heart rate variability before and after myocardial infarction in conscious dogs at high and low risk of sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:978-85
- American College of Cardiology Cardiovascular Technology Assessment Committee.** Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:948-50
- Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J:** Comparison of the predictive cha-

racteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68:434-9

30. Farrel TG, Basir Y, Cripps T, et al: Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:867-97

31. Seagard JL, Hopp FA, Drummond HA, Van Wynsberghe DM: Selective control of two types of carotid sinus baroreceptors to the control of blood pressure. *Circ Res* 1993; 72:1011-22

32. Bigger TJ, LaRovere MT, Steinman RJ, et al: Comparison of baroreflex sensitivity and heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1511-8

33. Farrell TG, Paul V, Cripps TR, et al: Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83:945-52

34. Hohnloser S, Klingenhöben T, van de Loo A, Hablawetz E, Just H, Schwartz PJ: Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Circulation* 1994; 89:1068-73

35. Cerati D, Schwartz PJ: Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death. *Circ Res* 1991; 65:1389-401

36. Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM: A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circ Res* 1973; 32:215-20

37. Schwartz PJ, Motolese M, Pollavini G, et al: Surgical and pharmacological antiadrenergic interventions in the prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circulation* 1985; 72 Suppl III:III-358

38. Sneddon JF, Bashir Y, Ward DE: Vagal stimulation after myocardial infarction: accentuating the positive. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1335-7

39. Ferrari GM, Vanoli E, Curcuruto P, et al: Prevention of life-threatening arrhythmias by pharmacologic stimulation of the muscarinic receptors with oxotremorine. *Am Heart J* 1992; 124:883-890

40. De Ferrari GM, Salvati P, Grossoni M, et al: Pharmacologic modulation of the autonomic nervous system in the prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:283-90

41. De Ferrari GM, Mantica M, Vanoli E, Hull SS Jr, Schwartz PJ: Scopolamine increases vagal tone and vagal reflexes in patients after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1327-34

42. De Ferrera N, Bonaduce D, Abete P, et al: Role of increased cholinergic activity in reperfusion induced ventricular arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1987; 21:279-85

43. Mancica G, Parati G, Pomidossi G, et al: Modification of arterial baroreflexes by captopril in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1982; 85:167-73

44. Odemuyiwa O, Farrell T, Staunton A, et al: Influence of thrombolytic therapy on the evolution of baroreflex sensitivity after myocardial infarction. *Am Heart J* 1993; 125:285-91

45. Egan BM, Fleissner MJ, Stepniakowski K, et al: Improved baroreflex sensitivity in elderly hypertensives on lisinopril not explained by blood pressure reduction alone. *J Hypertens* 1993; 11:1113-20

46. Guo GB, Abboud FM: Angiotensin II attenuates baroreflex control of heart rate and sympathetic activity. *Am J Physiol* 1984; 246:H80-9

47. Lumbers ER, McCloskey DI, Potter EK: Inhibition by angiotensin II of baroreceptor evoked activity in cardiac vagal efferent nerves. *J Physiol* 1979; 294:69-80

48. Volpe M, Lembo G, Condorelli G, et al: Converting enzyme inhibition prevents the effects of atrial natriuretic factor on baroreflex responses in humans.

49. Pahor M, Gambassi G, Carbonin P: Antiarrhythmic effects of ACE inhibitors a matter of faith or reality? *Cardiovasc Res* 1994; 28:173-82