

Trombolitik Tedavi Uygulanan AMI'li Hastalarda Trimetazidin Sol Ventrikül Fonksiyonlarına Etkisi

Uz. Dr. Ayhan BALTAY, Doç. Dr. Rasim ENAR, Uz. Dr. Haşim MUTLU, Uz. Dr. Murat ERSANLI, Prof. Dr. Nuran YAZICIOĞLU

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul

ÖZET

Bu çalışmada streptokinaz (SK) uygulanan 35 akut miyokard infarktüsü (AMI) hastada trimetazidin (TMZ) sol ventrikül fonksiyonları ve infarkt alanına etkisi araştırıldı. 17 hastaya (grup A) gelişte 40 mg TMZ oral olarak verildi ve sonra 3x20 mg/gün devam edildi. Diğer 18 hasta (grup B) kontrol grubu olarak alındı. Hastalara 5. gün, 1. ay ve 3. ayda ekokardiyografi ve radyonüklid ventrikülografi yapıldı. AMI'nin 10. günü her grupta 15'er hastaya koroner anjiyografi uygulandı.

Her iki grupta yaş, cinsiyet, aterosklerotik risk faktörleri ve eski miyokard infarktüsü açısından fark yoktu. Angina başlangıcından SK uygulanana kadar geçen süre grup A'da 3.1 ± 1.5 saat, grup B'de 3.1 ± 1.3 saattir. AMI lokalizasyonları, AMI sonrası ritim, ileti kusurları ve kalp yetersizliği de (grup A %11.7, grup B %5.5) her iki grupta anlamlı farklılık göstermiyordu. Anjiyografik olarak koroner arter hastalığının yaygınlığı da her iki grupta benzer oranlardaydı. Ekokardiyografide ortalama duvar hareketleri skor indeksi grup A'da, erken dönem 6.7 ± 3.4 , 1. ayda 4.1 ± 3.7 , 3. ayda 2.6 ± 2.7 iken grup B'de sırasıyla 4.7 ± 2.3 , 3.2 ± 1.8 , 2.6 ± 2.2 olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Ejeksiyon fraksiyonu radyonüklid ventrikülografi yöntemiyle hesaplandı. Grup A'da anterior infarktüsüli hastalarda, erken dönem %28±13, 1. ayda %31±17, 3. ayda %37±17; grup B'de sırasıyla %29±8, %35±9, %36±9 bulundu. İki grup arasında anlamlı fark yoktu. İnferior infarktüsüli hastalarda grup A'da, erken dönem %46±4, 1. ayda %53±4, 3. ayda %55±1; grup B'de sırasıyla %46±6, %52±5. %53±4 olarak saptandı. Gerek anterior gerekse inferior infarktüslerde EF erken dönem, 1. ay ve 3. ay anlamlı fark göstermedi.

Sonuçta trombolitik tedavi ile birlikte uygulanan TMZ'nin AMI'li hastalarda sol ventrikül fonksiyonları üzerine bir etkisi olmadığı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, streptokinaz, trimetazidin

Trombolitik tedavinin akut miyokard infarktüsü (AMI) mortalitesini %30 azalttığı ve daha az oranda da tüm veya infarkt bölgesindeki ventrikül fonksiyonlarını düzelttiği birçok çalışma ile gösterilmiştir (1-3). Trombolitik tedavi AMI sonrası mortaliteyi en fazla azaltan ve ventrikül fonksiyonlarında en fazla düzelmeye sağlayan bilinen tek tedavi yöntemidir.

Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda tromboliz ile infarkt arterinin açık kalmasına rağmen koroner arterdeki dinamik kan akımı ve yeterli miyokard perfüzyonu arasında belirgin bir ilişki kurulamamıştır. Bu fenomenden inkomplet koroner arter açıklığı, koroner arterin açık olmasına rağmen yetersiz miyokard perfüzyonu, intermitten koroner açıklığı, re-oklüzyon, reperfüzyon hasarı sorumlu tutulmuştur (1).

Erken ve uygun trombolitik ajan kullanımı, reperfüze miyokardın korunması bugün üzerinde durulan en önemli konulardır. Son Gusto çalışması hızlandırılmış tPA'nin en etkili ajan olduğunu göstermiştir (5). Miyokardın korunmasında ise iskemik hücrenin ölümünü azaltmak için kalsiyum antagonistleri ve β -blokerler, serbest O₂ radikalleri oluşumunu inhibe eden veya hızla katabolize eden ajanlar ve lökosit agregasyonunu inhibe eden ilaçlar denenmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda superoksit dismutase (6), allopurinol (7), adenosin (8), perfluoro chemicals (9) gibi maddelerin reperfüzyon hasarını azalttığı gösterilmiştir.

Son yıllarda trimetazidin (TMZ) de aşırı serbest O₂ radikalleri oluşumunu engellediği ve hücre asidozunu önlediğine dair çalışmalar mevcuttur (10-12). Biz de bu çalışmamızda trombolitik tedavi uy-

Alındığı tarih: 18 Şubat, revizyon 18 Nisan 1994
Yazışma adresi: Uz. Dr. Ayhan Baltay, İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki-İstanbul

gülenen AMİ'li hastalarda TMZ'nin erken dönemde AMİ alanına ve sol ventrikül fonksiyonlarına etkisini araştırdık.

MATERYEL ve METOD

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde akut miyokard infarktüsü (AMI) tanısıyla intravenöz streptokinaz (SK) uygulanan 35 hasta üzerinde yapıldı. SK uygulanan hastalar Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) kriterlerine göre seçildi (13). SK 1/2 saatte 1.5 milyon Ü. infüzyon şeklinde verildi. Hastalardan 17'sine (grup A) gelir gelmez oral 40 mg trimetazidin (TMZ) verildi ve sonra 3x20 mg/gün olarak devam edildi. Diğer 18 hasta (grup B) kontrol grubu olarak alındı. Ayrıca tüm hastalara aspirin 300 mg/gün ve heparin perfüzyonu 4-6 gün süre ile (aPTT normalin 2-2.5 katı olacak şekilde) uygulandı.

Hastalara ilk 5 gün içinde sol ventrikül fonksiyonları ve bölgesel duvar hareketlerini değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi ve radyonüklid ventrikülografi (RNV) yapıldı. Ekokardiyografide duvar hareketleri skor indeksi Kan ve ark. kriterlerine göre yapıldı (14). Parasternal uzun ve kısa aks, apikal 3 ve 4 boşluklu görüntülerde kalp 13 bölgeye ayrıldı. Duvar hareketleri (normal:0, hipokinezi:+1, akinezi:+2, diskinezi:+3, anevrizma:+4, hiperkinezi:-1) olarak skorlandı. Tüm segmentlerdeki skor toplamı skor indeksi olarak alındı.

Aynı tetkikler AMİ'nin 1. ve 3. ayında tekrarlandı. Grup A ve B'den 15'er olmak üzere toplam 30 hastaya AMİ'nin 10. gününde koroner anjiyografi yapıldı. İstatistiksel değerlendirmeler Wilcoxon, eşlendirilmiş Student t testi, Mann Whitney U testi ve X² testine göre yapıldı.

BULGULAR

Tablo 1'de grup A ve B'deki hastaları yaş, cinsiyet, aterosklerotik risk faktörleri, eski angina ve geçirilmiş miyokard infarktüsü açısından karşılaştırdık. Gözlemlendiği gibi iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptamadık. AMİ lokalizasyonları ve ağrının başlangıcından SK uygulanana kadar geçen süre de grup A (3.1±1.5 saat) ve B'de (3.1±1.3 saat) anlamlı bir farklılık göstermiyordu (Tablo 2). AMİ sonrası ritm, ileti kusurları ve kalp yetersizliğini karşılaştırdığımızda, supraventriküler aritmiler grup A'da 2 hastada (%11.7), grup B'de 3 hastada (%16.6), ventriküler aritmiler sırasıyla 8 (%47) ve 6 (%33.3) hastada, A-V bloklar 2 (%11.7) ve 1 (%5.5) hastada, sağ dal bloku 1 (%5.8) ve 2 (%11.1) hastada mevcuttu.

Sol dal bloku grup A'da 2 hastada (%11.7) mevcutken grup B'de 1 (%5.5) hastada mevcuttu (Tablo 3). AMİ'nin erken komplikasyonları gruplar arasında

Tablo 1. Grup A ve B'deki hastaların bazı özellikleri

	Grup A TMZ (+) n=17	Grup B TMZ (-) n=18	p
Yaş	50.8±9.8	53.1±9.1	>0.3
DM	3 (%17.6)	2 (%11.1)	>0.5
HT	5 (%29.4)	5 (%27.7)	>0.5
Sigara	12 (%70.5)	12 (%66.6)	>0.5
Hereditate	7 (%41.1)	8 (%44.4)	>0.5
T. kolesterol	229±29	248±60	>0.2
Eski MI	3 (%17.6)	2 (%11.1)	>0.5
Eski AP	7 (%41.1)	10 (%55.5)	>0.5

Tablo 2. Grup A ve B'deki hastaların infarktüs lokalizasyonlarına göre dağılımı ve geliş ağrı süresi

AMI lokalizasyonu	Grup A TMZ (+) n=17	Grup B TMZ (-) n=18	p
Anterior	10 (%58.8)	7 (%38.8)	>0.3
İnferior	6 (%35.2)	10 (%55.5)	>0.3
Anterior+İnferior	1 (%5.8)	1 (%5.5)	>0.3
Geliş ağrısı (saat) ort: 3.1±1.5	ort: 3.1±1.5	ort: 3.1±1.3	>0.5

Tablo 3. Grup A ve B'de AMİ sonrası komplikasyonlar

AMI sonrası aritmi	Grup A TMZ (+) n=17	Grup B TMZ (-) n=18	p
SVA	2	3	>0.5
VA	8	6	>0.7
A-V bloku	2	1	>0.6
Dal blokları			
RBBB	1	2	>0.5
LBBB	--	1	
Sol kalp yetersizliği	2	1	>0.5
Ölüm	--	--	

SVA: supraventriküler aritmi, VA: ventriküler aritmi, RBBB: sağ dal bloku, LBBB: sol dal bloku.

anlamlı fark göstermiyordu (p>0.5). Her iki grupta tek damar hastalığı grup A'da %33.3, grup B'de %26.6, iki+üç damar hastalığı grup A'da %60, grup B'de %66.6 ve LMCA hastalığı grup A'da ve B'de %6.6 olup anlamlı bir fark göstermiyordu (p>0.5, p>0.5) (Tablo 4).

İnfarktitan sorumlu arter grup A'da 4 hastada (%26.6) tam tıkalıyken grup B'de 5 hastada (%33.3) tam tıkalıydı. İnfarkt arterinin 10. gündeki açıklığı iki grup arasında anlamlı değildi. Grup A ve B'de infarktitan sorumlu arterde >%70 lezyon 6 hastada (%40) mevcuttu. <%70 lezyon ise grup A'da 5 has-

Tablo 4. Grup A ve B'deki hastaların tutulan damar sayısına göre dağılımı

Tutulan damar sayısı	Grup A TMZ (+) n=15	Grup B TMZ (-) n=15	p
I damar	5	4	>0.5
II + III damar	9	10	>0.2
LMCA	1	1	

LMCA: sol ana koroner arter.

Tablo 5. Grup A ve B'de infarktın sorumlu arterde açıklık

İnfarkt arteri	Grup A TMZ (+) n=15	Grup B TMZ (-) n=15	p
%100	4	5	>0.5
>%70	6	6	
<%70	5	4	>0.25

tada (%33.3), grup B'de 4 hastada (%26.6) idi (Tablo 5). İnfarkt arterinin durumu da gruplar arasında anlamlı fark göstermiyordu ($p>0.5$).

Ekokardiyografide duvar hareketleri skor indeksi erken dönem, grup A'da ort. 6.7 ± 3.4 , grup B'de ort. 4.7 ± 2.3 ; 1. ayda 4.1 ± 3.7 ve 3.2 ± 1.8 ; 3. ayda 2.6 ± 2.7 ve 2.6 ± 2.2 idi. Duvar hareketleri skor indeksi dönemlere göre gruplar arasında anlamlı fark göstermiyordu ($p>0.5$). Her iki grupta kendi içinde erken döneme göre 1. ve 3. ay skor indeksleri anlamlı olarak düzelmişti ($p<0.05$). Anterior ve inferior infarktüsleri ayrı ayrı incelediğimizde, grup A'da anterior infarktüslerde skor indeksini erken dönem 7.9 ± 3.7 , grup B'de 6 ± 1.9 ; 1. ayda 5.5 ± 3.8 ve 4.7 ± 1.2 ; 3. ayda 3.6 ± 2.9 ve 4.6 ± 1.6 bulduk. Grup A'da inferior infarktüslerde skor indeksi erken dönem 4.5 ± 1 , grup B'de 3.8 ± 2.2 ; 1. ayda 1.6 ± 1.9 ve 2.1 ± 1.4 ; 3. ayda 1.2 ± 1.7 ve 1.3 ± 1.7 idi. Anterior ve inferior AMI'lerde de duvar hareketleri skor indeksi dönemlere göre de aralarında anlamlı fark göstermiyordu ($p>0.5$).

Radyonüklid ventrikülografide ejeksiyon fraksiyonlarına (EF) baktığımızda, grup A'da anterior infarktüslerde erken dönem $\%28\pm 13$, grup B'de $\%29\pm 8$; 1. ayda $\%31\pm 17$ ve $\%35\pm 9$; 3. ayda $\%37\pm 17$ ve $\%36\pm 9$ idi. İnferior infarktüslerde grup A'da erken dönem $\%46\pm 4$, grup B'de $\%46\pm 6$; 1. ayda $\%53\pm 4$ ve $\%52\pm 5$; 3. ayda $\%55\pm 1$ ve $\%53\pm 4$ bulundu. EF an-

terior ve inferior AMI'lilerde erken dönem, 1. ve 3. ayda gruplar arasında anlamlı fark göstermiyordu ($p>0.5$). Buna karşılık EF her iki grupta 3. ayda erken döneme göre anlamlı artış göstermişti ($p<0.05$, $p<0.05$).

TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalarda trimetazidinin hücrel anti iskemik bir etkisi olduğu ancak hemodinamik parametreleri etkilemediği bildirilmiştir (15-16). Kimyasal formülü 1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-piperazin dihydrochloride'dir. İlaç gastrointestinal sistemden süratle absorbe olmakta (t max: 1.8 ± 0.7 saat) ve 48 saat içinde %80'den fazlası idrarla itrah edilmektedir. Yarılanma ömrü kısmen kısadır (t 1/2: 6.0 ± 1.4 saat).

TMZ ile yapılan çalışmalar çok fazla olmayıp az sayıda denek içermektedir. Lavachy ve ark. (11) TMZ verilen fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada NMR ile iskemik hücrede asidozun azaldığını göstermişler, Maridenneau ve ark. (12) ise insan alyuvarları üzerindeki çalışmalarında TMZ'nin serbest O₂ radikallerini azaltarak hücreyi koruduğuna dikkat çekmişlerdir. Fabiasi ve ark. (17) koroner bypass operasyonu yapılan 19 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada TMZ verilen grupta reperfüzyon hasarının azaldığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise SK uygulanan AMI'li 35 hastada TMZ verilen grupla kontrol grubu arasında AMI sonrası ritm, ileti kusurları ve kalp yetersizliği açısından anlamlı fark saptamadık. AMI'nin 1. ve 3. ayında erken döneme göre bölgesel duvar hareketleri skor indeksine baktığımızda her iki grup arasında anlamlı bir fark bulmazken, her iki grupta kendi içinde erken döneme göre 1. ve 3. ay duvar hareketleri skor indeksinde belirgin bir düzelme olduğunu gördük ($p<0.05$).

AMI lokalizasyonlarına göre anterior ve inferior infarktüsleri ayrı ayrı incelediğimizde de her iki grupta duvar hareketleri skor indeksinde anlamlı fark saptamadık. Sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için RNV ile EF tayin edildi. TMZ kullanılan grupta kontrol grubuna göre ilacın sol ventrikül fonksiyonları üzerine belirgin bir etkisini saptamadık.

Bunun muhtemel sebepleri olarak tromboliz esnasında ilacın yeterli kan düzeyine erişmemiş olmasını, diğer ilaçlarla olan etkileşimi, ilacın etkisizliğini düşündük. Ancak ilaç oral olarak süratle emilmektedir ve ilk doz önerilenin iki katı verilmiştir. Trombolitik ajanın verilmesiyle tromboliz de hemen olmamaktadır. Ayrıca Fabiasi ve ark. (17) ilacın i.v. formu ile yaptıkları bir çalışmada TMZ verilen grupta verilmeyen grup arasında "stroke work index" açısından anlamlı fark bulmamışlardır.

Sonuçta TMZ'nin SK uygulanan AMI'li hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarına etkisi olmadığına karar verdik. Ancak henüz vaka sayısı azdır. Bu konudaki çalışmaların artmasıyla daha net bir netice almak mümkün olacaktır. Halen 400 merkezde 15.000 hasta üzerinde yürütülen European Multicenter Investigation Project (EMIP-FR) çalışması sonuçlandırıldığında bu konuya daha çok ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nel Infarto Miocardio (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1:871, 1986
2. ISAM Study Group: A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM). *N Engl J Med* 314:1465, 1986
3. Van de Werf F, Arnold AER: Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function and survival in acute myocardial infarction. *Br J Med* 297:1374, 1988
4. Lincoff AM, Topol E: Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 87:1792, 1993
5. The Gusto investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 329:673, 1993
6. Ambrosio G, Becker LC, Hutchins GM, et al: Reduction in experimental infarct size by recombinant human superoxide dismutase: Insights into the pathophysiology of reperfusion injury. *Circulation* 74:1424, 1986
7. Müller DW, Topol EJ: Reperfusion in acute myocardial infarction. WW Parmley, K Chatterjee (eds). *Cardiology Vol 2, Chap 11 p.15*, 1989
8. Babbitt DG, Virmani R, Forman MB: Intracoronary adenosine administered after reperfusion limits vascular injury after prolonged ischemia in the canine model. *Circulation* 80:1388, 1989
9. Bajaj AK, Cobb MA, Virmani R, Gray JC, et al: Limitation of myocardial reperfusion injury by intravenous perfluorochemicals: Role of neutrophil activation. *Circulation* 79:645, 1989
10. Renaud JF: Internal pH, Na and Ca regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1:677, 1988
11. Rossi AN, Lavancy J: Antiischemic effects of trimetazidine: P-NMR spectroscopy study in the isolated rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 4:812, 1990
12. Maridonneau PI, Harpey C: Trimetazidine protects the human red blood cell against oxygen free radical damage. *Cardiovasc Drugs Ther* 4:818, 1990
13. Verstraete M: Thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Circulation* 82(Suppl II):96, 1990
14. Kan G, Visser CA, Koolen JJ, et al: Short-and long-term predictive value of admission wall motion score in acute myocardial infarction: A cross-sectional echocardiographic study of 345 patients. *Br Heart J* 56:422, 1986
15. Sellier P: Chronic effects of trimetazidine on ergometric parameters in effort angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 4:822, 1990
16. Kober G, Buck T, Sievert H, Walbracht C: Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: Effects of trimetazidine. *Eur Heart J* 13:1109, 1992
17. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, et al: Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 33:486, 1992