

Kronik Stabil Anginalı Olgularda Isosorbid-5-Mononitrat'ın Sistolik Zaman İntervallerine Etkisi*

Jale CORDAN**
Sedat AKSIN***
Meltem CORDAN****

ÖZET

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında 34 kronik stabil anginalı olgu üzerinde yapılmıştır. İsosorbid-5-mononitrat (IS-5-MN) tedavisinden önce ve sonra sol ventrikülün performansı sistolik zaman intervalleri (SZİ) aracılığı ile incelendi. Sonuçta IS-5-MN'in bütün olgularda bozulan sol ventrikül performansının tedavisinde etkin ve tercih edilecek bir nitrat preparatı olduğu kanısına varılmıştır.

SUMMARY

In Chronic Stable Angina Cases the Influence of Isosorbid-5-Mononitrate on the Systolic Time Intervals

The 34 cases with chronic stable angina were studied in the Cardiology Department of Uludağ University Medicine Faculty. Before

* VII. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde tebliğ edilmiş. 26-30 Mayıs 1990, İzmir.

** Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji Anabilim Dalı.

*** Uzm. Dr.; Konur Hastanesi, Bursa.

**** U.Ü. Tıp Fakültesi İntern Öğrenci.

and after the treatment of isosorbid -5- monoritat (IS-5-MN), left ventriculy performance was found by means of Systolic Time Intervals. At the end of this study, it was found that 3x20 mg/day IS-5-MN was a nitrate product which was preferable and effective in all cases, in the treatment of broken left ventriculy performance.

GİRİŞ

Koroner arter hastalıklı olgularda sol ventrikülün bölgesel kontraktilite-sinde sıklıkla düzensizlikler oluşmaktadır¹⁻⁵. Birçok çalışma, nitratların bu düzensizlikleri ortadan kaldıracabileceğini ve hatta tedavi ile iskemik segmentlerin ara sıra normal kontraktilite göstereceğini açıklamıştır. Bu çalışmalar, nitratların nekrotik olmayan hipokinetik miyokardial segmentlerin fonksiyonunu düzelttiğini, fakat nekrotik diskinetik miyokardial segmentlerde etkilerinin olmadığını doğrulamışlardır^{2.5-9-14}.

Sol ventrikülün sistolik fazlarının çeşitli noninvaziv (kansız) ve invaziv (kanlı) yöntemlerle incelenmesi mümkündür. Bu yöntem hastaya zararsız olduğu kadar, yatak başında ciddi komplikasyonlu olgularda bile çok kolay uygulama avantajına sahiptir^{4.8.11.15-17}.

Çalışmamızda elektromekanikal sistol (Q-S₂), preejeksiyon periodu (PEP); sol ventrikül ejeksiyon zamanı (SVEZ) ve PEP/SVEZ oranı değerlerini saptayarak sol ventrikül performansını belirledik. Böylece iskemik ya da eski miyokard infarktüsü nedeni ile az veya çok miktarda kontraktil doku hasarına ya da yitimine uğrayan miyokardiumun IS-5-MN'in 14 günlük monoterapisine verdiği yanıtları araştırdık. Ayrıca çalışmamızla IS-5-MN'in infarktüsü olan ve olmayan kronik stabil anginalı olgularımızda, tercih edilecek bir drog olup olmadığını da saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

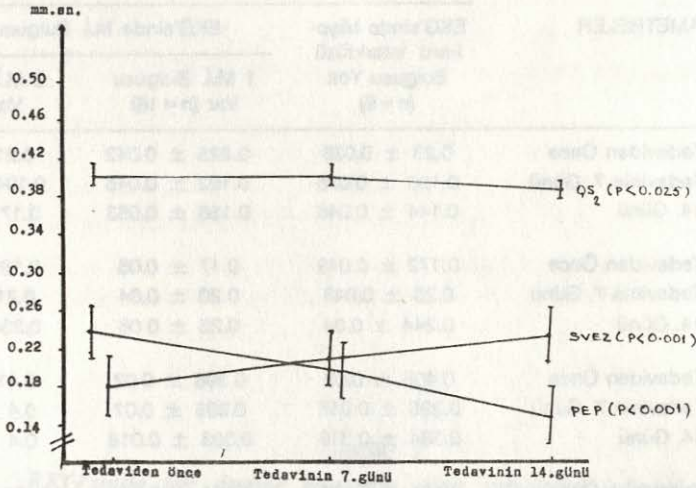
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında "kronik stabil angina" tanısı konulan ve ayaktan tedavi gören yaşları 35-76 (ortalama yaş 52.6) olan 4 kadın, 30 erkek, toplam 34 olgu çalışma kapsamına alınmıştır.

Olgularımıza 3x20 mg/gün dozunda IS-5-MN kullanarak tedaviden sonra ölçümler belli aralıklarla tekrar edilmiştir.

Bu amaçla Hawlet-packard 15140 EKG/phono sistem₃ ve 21050 4/B Transdüserler ve frekans cevapları 1-20 olan filtreler kullanılmıştır.

Çalışmamızda kronik stabil anginalı olgularda karotidogram, fonokardi-yogram ve elektrokardiyogramın simültan traselerinde total elektromekanikal

sistol (Q-S₂); sol ventrikül ejeksiyon zamanı (SVEZ); preejeksiyon periodu (PEP); PEP/SVEZ oranı tedavi öncesi ve tedaviden sonra 7. gün, 14. gün ayrı ayrı ölçümleri yapılarak değerlendirilmiştir (Tablo: I). Bu değerler arasındaki ilişkiler Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik: 1

Kronik stabil anjinalı infarktüssüz 9 olgumuzda, tedavi öncesi 7. gün ve 14. gün PEP, SVEZ, QS₂ parametrelerinde görülen grafiker değişim

Elde edilen traselerde sistolik zaman intervalleri aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir.

a) Total elektromekanik sistol (Q-S₂), b) Sol ventrikül ejeksiyon zamanı (SVEZ), c) Preejeksiyon periodu (PEP), d) PEP/SVEZ.

Bulunan değerlerin herbiri kendi aralarında karşılaştırılarak istatistik olarak t-student testi ile anımlandırılmıştır.

BULGULAR

Tablo I'de 3x20 mg/gün IS-5-MN kullanan 32 olgumuzda tedaviden önce, tedavinin 7. gününde sistolik zaman intervallerinin ortalama değerleri ve standart sapmalar takdim edilmiştir.

PREEJEKSİYON PERİODU (PEP): Miyokard infarktüsü olmayan 9 olgu ve EKG sinde tek damar tutulumu olan miyokard infarktüsü 16 olguda tedavi öncesi ve tedavinin 14. gününde görülen ortalama PEP değerleri arasında istatistiksel açıdan çok anlamlı bir azalma vardır (P < 0.001) (Tablo: I).

Tablo: I - Bütün Olgularımızda Tedaviden Önce ve Tedavinin 7-14. Günü Ortalama Değerler ve Standart Sapmalar

PARAMETRELER	KRONİK STABİL ANGINA			
	EKG'sinde Miyokard İnfarktüsü Bulgusu Yok (n=9)	EKG'sinde M.İ. Bulgusu Var		
		1 M.İ. Bulgusu Var (n=16)	2 M.İ. Bulgusu Var (n=7)	
PEP (m.sn)	Tedaviden Önce	0.23 ± 0.036	0.225 ± 0.042	0.21 ± 0.05
	Tedavinin 7. Günü	0.196 ± 0.038	0.192 ± 0.045	0.194 ± 0.037
	14. Günü	0.144 ± 0.046	0.158 ± 0.053	0.17 ± 0.035
SVEZ (m.sn)	Tedaviden Önce	0.172 ± 0.049	0.17 ± 0.05	0.187 ± 0.05
	Tedavinin 7. Günü	0.20 ± 0.043	0.20 ± 0.04	0.21 ± 0.05
	14. Günü	0.244 ± 0.04	0.23 ± 0.06	0.234 ± 0.05
QS ₂ (m.sn)	Tedaviden Önce	0.406 ± 0.02	0.398 ± 0.02	0.41 ± 0.02
	Tedavinin 7. Günü	0.395 ± 0.016	0.395 ± 0.02	0.4 ± 0.026
	14. Günü	0.384 ± 0.019	0.383 ± 0.018	0.4 ± 0.018
PEP/ SVEZ	Tedaviden Önce	1.471 ± 0.571	1.521 ± 0.718	1.28 ± 0.572
	Tedavinin 7. Günü	0.056 ± 0.427	1.013 ± 0.44	0.99 ± 0.33
	14. Günü	0.627 ± 0.263	0.777 ± 0.4	0.756 ± 0.268

İki damar tutulumu olan miyokard infarktüsülü 7 olguda 14. ve 7. günde saptanan değerler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (P < 0.05; P < 0.05; P < 0.05).

SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON ZAMANI (SVEZ): İnfarktüssüz 9 olgu ve tek damar MI lı 16 olguda tedaviden önce, tedavinin 14. gününde SVEZ değerleri arasında istatistiksel açıdan çok anlamlı artma olduğu saptanmıştır (P < 0.001). İki damar tutulumlu MI lı 7 olguda 7. günde 14. güne göre az anlamlı bulunmuştur (P < 0.05; P < 0.01; P < 0.01).

TOTAL ELEKTROMEKANİK SİSTOL ZAMANI (Q-S₂): Bütün olgularımızda tedavi öncesine göre 7. günlerde görülen azalmalar istatistiksel yönden anlamlı bulunmamıştır. MI sız 9 olgu ve tek damar tutulumlu 16 olguda 14. günlerde görülen Q-S₂ azalması istatistiksel olarak düşük derecede anlamlı bulunmuştur (P < 0.02; P < 0.01).

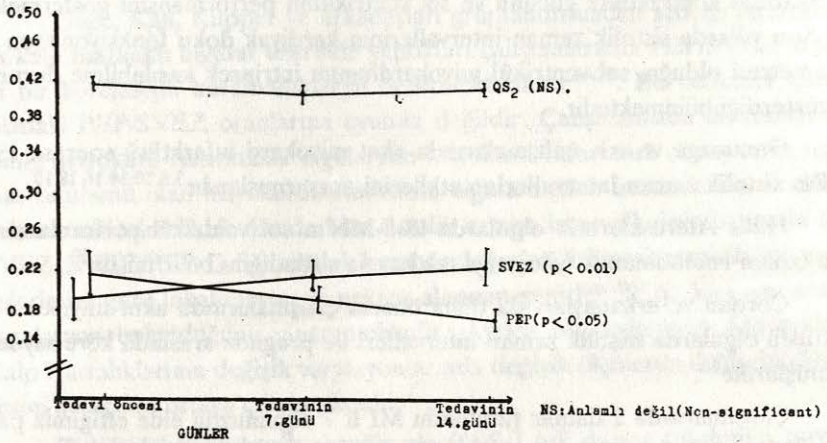
PREEJEKSİYON PERİODU (PEP/SVEZ) SOL VENTRİKÜL EJEKSİYON ZAMANI: MI olmayan 9 olguda tedavi öncesine göre 7. ve 14. günlerde PEP/SVEZ azalması istatistiksel açıdan çok anlamlı bulunmuştur (P < 0.001).

Kronik stabil anginalı 32 olguda, PEP, SVEZ; Q-S₂; PEP/SVEZ interval-

lerine ait tedavi öncesi, 7. gün, 14. gün ortalama değerleri arasındaki ilişkiler Grafik 1, 2, 3, 4'te gsterilmiřtir.

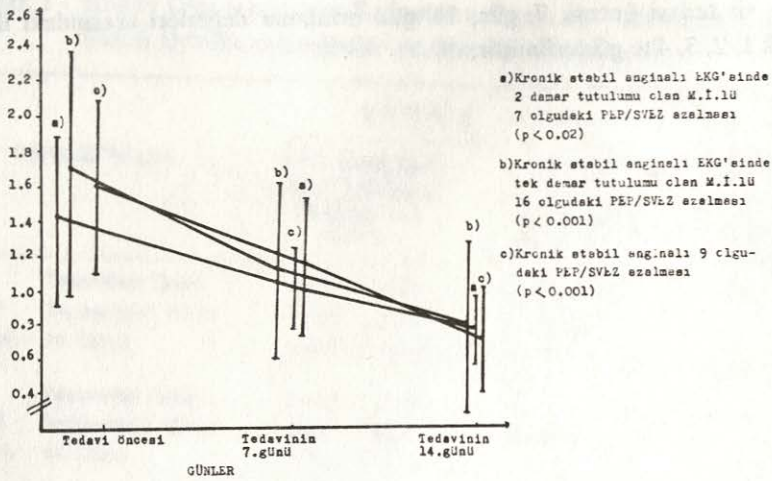
Grafik: 2

EKG'sinde tek damar tutulumu olan miyokard infarktüsli 16 kronik stabil anginal olgumuzda, tedavi öncesi, tedavinin 7. günü ve 14. gününde PEP, SVEZ, QS_2 parametrelerinde görülen grafiker değişim



Grafik: 3

Kronik stabil anginal, EKG'sinde 2 damar tutulumu olan miyokard infarktüsli 7 olgumuzda; tedavi öncesi, tedavinin 7. ve 14. günü PEP, SVEZ, QS_2 parametrelerinde görülen grafiker değişim



Grafik: 4

Kronik stabil anginalı 32 olgumuzda tedavi öncesi, tedavinin 7. günü ve 14. günü PEP/SVEZ de görülen grafiker değişim. Bütün olgularımızda sol ventrikül performansının 14 günlük 3x20 mg IS-5MN tedavisi sonucu anlamlı derecede iyileştirilmesi

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Aterosklerotik olgularda PEP; SVEZ; Q-S₂ değerleri ve PEP/SVEZ oranı miyokardial kontraktilite gücünü ve sol ventrikülün performansını göstermektedir. Son yıllarda sistolik zaman intervallerinin kardiyak doku fonksiyonunun bir parametresi olduğu, sol ventrikül miyokardiumun intrinsek kasılabilme durumunu gösterdiği bilinmektedir.

Gammage ve ark. çalışmalarında akut miyokard infarktüsü sonrası, IS-5-MN'in sistolik zaman intervallerine etkilerini araştırmışlardır^{3.6.10.14.16.18.19}.

Hillis Aterosklerotik olgularda IS-5-MN'in sol ventrikül performansında arzu edilen hemodinamik iyileşmeyi tek başına sağladığını belirtmiştir²⁰.

Cordan ve arkadaşları da daha önceki çalışmalarında akut miyokard infarktüslü olgularda sistolik zaman intervalleri ile prognoz arasında korelasyonlar bulmuşlardır¹⁶.

Çalışmamızda 2 damar tutulumlu MI lı 7 olgumuzda elde ettiğimiz parametreler ve tedavi öncesine göre 14. günde aldığımız yanıt, infarkt alanının genişliğinin prognozu olumsuz etkilediği ve sol ventrikül performansını önemli ve anlamlı olarak bozduğunu göstermektedir. 3x20 mg/gün IS-5-MN ile sol ventrikül performansında saptadığımız anlamlı iyileşme (P < 0.02), drog'un prognozu olumlu etkilediği ve sürviyi uzattığını göstermektedir. Bu bulgular Hillis, Cordan ve ark. neticelerini desteklemektedir^{20.16}.

Anginalı 9 olgumuzda tedavi öncesi PEP/SVEZ bulgularımız sol ventrikül performansının bozulduğunu göstermektedir. Bu da iskemik miyokardda görülen diskinesinin sistolik zaman intervalleri ile kanıtlanabilen bir ifadesidir.

Pepine ve Hirzel'in bulgularına göre tedaviden 4 hafta sonra PEP/SVEZ oranının çok azaldığı saptanmıştır. Çalışmamızdaki PEP/SVEZ değerleri 2 hafta sonra ölçülmüştür ve neticeler Pepine ve Hirzel'in neticeleri ile paralellik göstermektedir^{21,22}.

PEP/SVEZ oranının performansını değerlendirmede çok değerli bir kriter olduğu IS-5-MN'in kısa süreli bir tedavi sonrasında sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkili bir drog olduğu neticesi çıkmaktadır^{3,10,13,14,22-24}.

Neuhaus ve arkadaşlarının, MI'lı olgularda IS-5-MN'in PEP ve PEP/SVEZ üzerine etkisi konulu çalışmasında, sol ventrikül disfonksiyonu olan olgularda PEP'de anlamlı bir uzama saptamışlardır²⁴. Çalışmamızda PEP/SVEZ intervalindeki tedavi öncesi 7. gün ve 14. gün saptanan ortalama değerlerimizdeki azalmalar tek damar tutulumlu 16 olguda ve MI geçirmemiş 9 olguda çok anlamlı bulunmuştur ($P < 0.001$). İki damar tutulumlu MI'lı 7 olguda ise daha az anlamlı bulunmuştur ($P < 0.02$). Bulgularımız Bergbauer, Arnim, Frishman ve Neuhaus'un bulgularını desteklemektedir^{25-27,24}.

Wayne'nin akut MI lı olgularda PEP süresince bulunduğu uzama, çalışmamızdaki kronik stabil anginalı tek ve iki damar tutulumlu MI lı olgularımızdaki bulgulara paralellik göstermektedir¹⁷.

Gage, Kan, Kupper ve arkadaşları gruplandırılmadan sadece Aterosklerotik kalp hastalıklı olgular üzerinde yaptıkları çalışmalarında PEP/SVEZ arasında iyi bir korelasyon kuramadıklarını belirtmektedirler²⁸⁻³⁰. Bu neticeler çalışmamızdaki PEP/SVEZ oranlarına uyumlu değildir. Çalışmamızda iki damar tutulumlu Miyokard Infarktüsülü olgulardan Miyokard Infarktüsü olmayan ve tek damar tutulumlu olan Miyokard Infarktüsülü olgulara göre istatistik olarak daha az anlamlı neticeler aldık. Bu da bize sistolik zaman intervallerinin hepsinin (PEP, SVEZ, SVEZ/PEP Q-S₂) mutlak beraber değerlendirilmesi gerekliliğini ve neticelerimize göre lokalizasyon ve nekroz alanının genişliği ile performans arasında korelasyon bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca bu değerlerin Aterosklerotik Kalp Hastalıklarının değişik varyasyonlarında değişik ölçülerde değişebildiği neticesini de açıkça ortaya çıkarmaktadır.

Total elektromekanik sistolün de (Q-S₂) tek damar tutulumlu miyokard infarktüsülü olgularda tedavi öncesine göre kısaldığı gözlenmiştir²⁴⁻³⁰.

SONUÇLAR

1- Kronik stabil anginalı olgularda bozulan sol ventrikül performansı ve sol ventrikül sistol fazları (PEP, SVEZ, PEP/SVEZ ve Q-S₂), sistolik zaman in-

tervalleri ölçüm yöntemi ile invaziv yöntemler kadar çok hassas olarak ve hasta başında değerlendirilebilirler.

2- IS-5-MN'in 3x20 mg/gün dozunda 14 günlük monoterapi esnasında sol ventrikül performansında bariz düzelme saptanmış ve neticeler istatistiksel açıdan çok anlamlı bulunmuştur ($P < 0.001$).

KAYNAKLAR

1. JOHN, D.: Chronic Ischemic Heart Disease. Braunwald. W., Saunders Company, Washington, 1988, p. 1314-1367.
2. SELWYN, A.P., BRAUNWALD, E.: Ischemic Heart Disease. Harrison's. Principles of Internal Medicine. I. MC. Graw-Hill Book Company. Newyork, 1987, p. 975-993.
3. GAMMAGE, M.D., MURRAY, R.G., LITTLER, W.A.: IS-5-MN in the treatment of left ventricular failure following acute myocardial infarction. Eur. J. Clin. Pharmacology (Suppl.) 29: 634-643, 1986.
4. HURST, W., ROBERT, C.S.: Heart. Seventh Edition. Mc Graw-Hill Information Company, Washington, 1990, p. 2063-2072.
5. ELDON, R.S., OTTO, A.S., KINGME, I., BELANKIE, I.: Mechanism of action of nitrates. Am. J. Med. 6: 14-21, 1990.
6. PERKER, J.D.: Nitrate therapy in stable angina pectoris. N. Engl. J. Med. 28: 1635-1642, 1989.
7. RABINOWITZ, B., KATZ, A., SHOTAN, A., NEUFELD, H.N.: Isosorbide-5-Mononitrate infusion in acute and chronic left heart failure. Eurp. Heart J. 8 (Suppl.): 39, 1988.
8. CHESEBRO, J.H., RITMANN, E.L., FAYE, R.L.: Regional myocardial wall thickening response to nitroglycerin. Circulation. 57: 5, 1978.
9. ABRAHAMS, J.: Nitrates. Medical Clinic of North America. Vol. 72, 1: 1, 1988.
10. RABINOWITZ, B., Hd. H. CHOURAGUI, P.: Hemodynamic effect of oral isosorbide-5-mononitrate and dinitrate in ischemic heart failure. Clin. Cardiology. p. 603-608, 1987.
11. BENCHIRNOL, A.: Non Invasive Diagnostic Technique in Cardiology. The Williams and Wilking Comp., Baltimore, 1977.
12. GIBSON, D.G.: Abnormal left ventricular wall movement during early systole in patients with angina pectoris, British Heart Journal. 40: 758, 1988.

13. WEISSLER, A.M.: Non Invasive methods for left ventricular performance in man. *Am. J. of Cardiology*. 34: 111, 1984.
14. BRAUNWALD, E., RUTHERFORD, I.D.: Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium", *Am. J. Cardiology*. 8, 1467-1470, 1988.
15. WEISSLER, A.M., HARRIS, W.S., SHOENFELD, C.D.: Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation*, 57: 149, 1988.
16. CORDAN, J., YENİGÜN, M., AYDINLAR, A.: Arteriosklerozda sistolik zaman intervalleri, *Bursa Tıp Fak. Dergisi*, 3: 279-287, 1981.
17. WAYNE, H.M.: Serial apekscardiogram, phonocardiogram and carotid tracing in myocardial infarction. *Circulation (Suppl. I)*. 6: 203, 1988.
18. COHN, P.F., BROWN, E.J., WYNNE, J., HOLLMAN, B.L., ATKINA, H.L.: Global and regional left ventricular ejection fraction abnormalities during exercise in patients with silent myocardial ischemia. *Am. J. of Cardiology*. 1: 931-933, 1989.
19. SEIPEL, L., BRELTHART, G.: Postischemic ventricular dysfunction, *Circulation* 66: 1146-1149, 1989.
20. HILLIS, W.S., HORNING, R.S., SANDLER, M.A.: Pharmacodynamic study of the action of isosorbide-mono-nitrate in acute myocardial infarction. *Eur. Heart. J.* 8 (Suppl. I): 60-67, 1987.
21. PEPINE, C., FELDMAN, R.L., LUDBROCK, P.: Left ventricular dyskinesia reversed by nitroglycerin: a manifestation of silent myocardial ischemia. *Am. J. Cardiology*. 58: 38-42, 1988.
22. HIRZEL, H.D., STOFFEL, D., KRAYENBÜHL, H.: Koronaren, langzeitschutz durch nitrate. *Herzund Kreislauf*. 10, 54, 1988.
23. BRAUNWALD, E., KLONER, R.A.: The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66: 1146-1149, 1982.
24. NEUHAUS, R., JOHNNEN, R., VYDRA, L., SOLBACH, C.: Comparative clinical Trial of IS-5-MN and sustained-release ISDN in Ischaemic heart Disease. *Pharmatherapeutica*, 4: 486, 1986.
25. BERGBAUER, M., SABIN, G.: The Effects of Isosorbide-5-Mono-nitrate on Left Ventricular Function Assessed by Systolic Time Intervals. In *Mononitrates*. Ed. Cohn J.N. Springer-Verlag, Berlin, 288-291, 1985.
26. ARNIM, T., ERATH, A.: Nitrates for acute myocardial Ischaemia. *Am. J. Cardiol.*, 61: 15-18, 1986.
27. FRISHMAN, W.H., TEICHER, M.: Anti-anginal drug therapy for myocardial ischemia. *Am. Heart. J.* 114: 140-147, 1987.

28. GAGE, J.E., HESS, O.M., MURAKAMI, T.: Vasoconstriction of stenotic coronary arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris: Reversibility by nitroglycerin. *Circulation* 73: 865-8876, 1986.
29. KAN, G., SLOOS, R., VISSER, C.A., DURRER, D.: Serial left ventricular volume and ejection fraction in acute and cronic myocardial infarction. *Circulation*. 66 (Suppl. II): 89, 1982.
30. KUPPER, W., BLEIFELD, W., HANRATH, P., MATHEY, D., EFFERT, S.: Left ventricular haemodynamics and function in acute myocardial infarction: Studies during the acute phase and late recovery. *Am. J. Cardiol.* 40: 900-5, 1988.

Prof. Dr. Jale CORDAN
U.Ü. Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
BURSA