

Beta Adrenerjik Reseptör Bloke Edici İlaçlar ve İskemik Kalp Hastalıklarındaki Yeri

Jale Cordan*, Kani Gemici**

ÖZET. 1958 yılından beri tıpta kullanılan beta adrenerjik reseptör bloke edici ilaçlar, son yıllarda özellikle kardiyoloji alanında çok geniş ve yeni kullanım alanları bulmuştur.

Bu yazıda, bu grup ilaçların kardiyolojide ve özellikle Atherosklerotik Kalp Hastalıklarındaki yeri literatür ışığı altında takdim edilecektir.

Anahtar Kelimeler .beta bloker.iskemik kalp hastalığı.

Beta Adrenergic Blockers and The Effects of Ischemic Heart Diseases

SUMMARY. The beta adrenergic receptor blockers, that have been employed since 1958 in medicine, are used in Cardiology.

In this article these drugs are introduced using in Cardiology and especially atherosclerotic coronary disease.

Key Words .beta blockers .ischemic heart diseases.

Yaklaşık 34 yıl önce tıbbın hizmetine sunulmuş olan beta reseptör blokerler, özellikle Kardiyoloji alanında çok aşamalar kaydetmiş ve çok yaygın bir kullanım alanı bulmuştur¹⁻³.

Beta reseptör bloke edici ilaçlar etkilerini; hücre membranları üzerinde bulunan "reseptör" adı verilen özel doku gruplarını etkileyerek yapar.

Bu grup ilaçlar, katekolaminlerin etkilerini kompetisyon yoluyla önlerler (hücre membranı üzerindeki reseptörler, ortamdaki beta bloker katekolamin oranına göre işgal edilirler). Ayrıca "cyclic AMP" yapımını "adenyl cyclase" üzerinden inhibe ederler.

Beta adrenerjik reseptör bloke edici ilaçların farmakokinetik özellikleri şöyle sıralanabilir^{2,4-6}.

a) Kardioselektivite, b) ISI (İntrensek semptomatik aktivite), c) MSA (Membran stabilizan aktivite), d) Biyo yararlılık, e) Klerans, f) Proteine bağ-

lanma, g) Yağda erime, h) Toksik metabolitler, i) Etki süresi, j) Antirenin etki.

1967 yılında Ablool ve arkadaşları beta-reseptör blokerlerin 2 tipi (B₁, B₂) olduğunu göstermişlerdir. Kalpte B₁; damarlarda değişik organlarda farklı dağılıma sahip ve bronş düz kaslarında B₂ reseptörler mevcuttur. Kalpteki B₁ reseptörler atriyum ve ventriküllere etki ederek stimulusun çıkması, iletimi, koroner arterlerde vazodilatasyon, vazokonstriksiyon, bronşlarda genişleme, metabolizmaya etki ile gilojenolizis ve insülin salgılanmasını artırırlar. Öte yandan periferik damarların arteriol ve venüllerinde vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon etki gösterirler^{1,4,7-9}.

Beta blokerlerin bir kısmı çok küçük dozlarda bile sadece beta reseptörleri bloke ederken, bronş ve damar düz kaslarındaki B₂ leri ya hiç ya da çok az bloke ederler. Bu özelliklere, bu ilaçların kardioselektif özellikleri denir. Kardioselektif olanlar; kronik akciğer hastalığı, periferik vasküler hastalıklar ve özellikle insülin tedavisindeki diyabetik hastalıklarda tercihen kullanılır.

* Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD.

** Araş. Gör. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD.

Geliş Tarihi: 20.5.1992

Kabul Tarihi: 25.11.1992

İntrensek sempatikomimetik aktivite özelliği (İ.S.A.) olan beta reseptörlerin kalp yetmezliğine neden olma olasılığının daha az olması, kalp hızını daha az yavaşlatma, kontraktiletiyi deprese etmelerinin daha az oluşu özelliklerindedir.

Tüm beta blokerlerin plazma renin aktivitesini azaltma etkileri vardır (Anti-Renin etki).

Beta reseptörlerin kardiyolojide kullanımı 1968 yılında Hill ve ark. ile başlamıştır. Bu ilaçların kardiyovasküler alandaki başlıca endikasyonları şöyle sıralanabilir^{3,6,10-13}.

1. Atherosklerotik kalp hastalıkları: a) Stable Angina, b) Unstable Angina, c) Myokard İnfarktüsü. 2. Hipertansiyon, 3. Aritmiler, 4. Aort Disseksiyonu, 5. Kardiyomyopatiler: a) Hipertrofik Obstrüktif Kardiyomyopati, b) Konjestif Kardiyomyopati, 6. Dijital Entoksikasyonları, 7. Barlow Sendromu, 8. "QT, intervali" Uzama Sendromu, 9. Fallot tetralojisi, 10. Mitril darlığı, 11. Pulmonalis darlığı ve atrezisi, 12. Nörovejetatif distoni, 13. Erytromelalji, 14. Endotrekale entübasyon esnasında oluşan hipertansiyonlar, 15. Acil kalp cerrahisi, 16. By-pass sonrası, 17. Kardioprotective etki, 18. Vasküloprotective etki.

John, Cruickshank ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarıyla kronik arterlerdeki organik bir lezyon nedeniyle myokarda oksijen taşınmasının azaldığı durumlarda beta blokerlerin myokardın oksijen gereksinimini azaltarak iskemik myokard oluşmasını önlediğini bildirmişlerdir. Akut myokard infarktüsünün seyrinde beta reseptör blokerlerin nekroz alanını daralttığı ve böylece gelişebilecek akut ritim bozukluklarını önlediği, olguların efor toleranslarının arttığı, anginal eşiğin yükseldiği bu olgularda yakın ve uzak prognozu etkilediği, ani ölüm oranını azalttığı da bilinmektedir^{9,11,13}.

Beta blokerler nitritlerle beraber kullanıldıklarında etkilerinin daha da arttığı gösterilmiştir. Beta reseptör blokerlerin iskemik kalp hastalıklarında: 1. Kalp hızını önemli derecede azaltmak (Negatif chronotropic etki), 2. Sistolik kan basıncını düşürmek "Tensiontime" indeksini azaltmak, 3. Myokardın fibril kontraksiyon velositesini yavaşlatmak (Negatif inotropic etki) gibi önemli etkileri vardır^{2,4,7,9}.

Atherosklerozun çok anlamlı bir risk faktörü olan hipertansiyonlu olgularda beta reseptör blokerlerin kullanımı oldukça eskidir. Özellikle yüksek reninli esansiyel hipertansiyonlarda bütün antihipertansif ilaçlara üstünlük göstermektedir^{11,12,14}.

Özellikle diyabetik iskemik kalp hastalığının birlikte olduğu olgularda kardioselektif beta blokerler tercih edilmelidir. Kan şekerinin hipoglisemik değerlere düşmesi, iskelet kaslarındaki glikojenoliz bozukluğuna bağlıdır ve fiziksel kapasitede oldukça büyük bir azalma olduğunu düşündürür. Bundan dolayı, özellikle hipertansiyonlu gençlerin tedavisiyle

koruyucu ve rehabilitatif çalışma yapabilecek veya işlerine devam edebilecek fizik kondüsyona ihtiyacı olan bütün hastalar için kardioselektif beta blokerler tavsiye edilmelidir¹⁵⁻¹⁷.

Beta blokerlerin trombosit agregasyonunu önleyici etkileri ile hemoglobin-oksijen aktivitesine tesir ederek dokulara oksijen transportunu kolaylaştıran etkileri olduğu bilinmektedir.

Norris, Binkhars da yaptıkları çalışmalarla beta blokerlerle tedavi edilen hipertansif hastalarda akut myokard infarktüsünün daha az oranda olduğu bildirilmektedir. Akut myokard infarktüslerinde sempatik sinir sistemi stimülasyona uğradığı için katekolaminler artarak taşikardiye ve myokardın oksijen tüketiminin artışına neden olarak nekroz alanı genişler. İşte bu olgularda nekroz alanının daraltılması için beta blokerlerin kullanılması artık günümüzde kardiyoloji kliniklerinde rutin hale gelmiştir^{1-4,7,10}.

Ayrıca akut myokard infarktüsü esnasında katekolaminlerin lipolitik etkisi ile gelişen yüksek plazma serbest yağ asidi konsantrasyonlarının beta bloker kullanımı ile normal seviyelere indiği, böylece serbest yağ asitlerinin neden olduğu aritmilerin de önlediği söylenebilir^{10,13,17}.

Az hareket etmesi gereken kronik hastalar, beta bloker tedavisi altında egzersize iyi tahammül edeceklerdir. Genellikle bu hastalarda beta-blokerler, antihipertansif ve antiaritmik etkileriyle oksijenlenmeyi artırarak performansı yükseltirler^{17,18}.

Beta blokerlerin uzun süre kullanılıp kesilmesi esnasında ortaya çıkan sendrom da gözden kaçmamalıdır. Ani ilaç kesiminden sonra bu olgularda görülen semptomların sıklığı şöyledir: % 35 Unstable Angina, % 15 akut myokard infarktüsü ve % 20 ani ölüm, % 30 ventriküler aritmiler. Komplikasyonlar ilacın kesilmesinden 1. ve 21. günlere rastlar. Ensidansı % 6-50 civarındadır¹⁹.

Netice olarak, kullanım alanı çok yönlü olan beta blokerlerin kardiyolojide çok geniş ve çok anlamlı yeri olduğu, iskemik kalp hastalıklarında prekordial ağrı ile kendini gösteren klinik tablolarda etkili olduğu gibi ani ölümleri ve erken aritmileri önlediği ve böylece iskemik kalp hastalıklarının mortalite ve morbiditesinin primer ve sekonder önlenmesinde rolü olduğu gerçektir²⁰⁻²³. Bu grup ilaçların aterosklerozun yakın ve uzak prognozunda çok etkili ilaçlar olduğu söylenmelidir.

Prof. Dr. Jale CORDAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD
Tel. No: 4428400
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Ablool B, Borg KO, Carlsson E, Johnson G: A Survey of the pharmacological properties of metoprolol in animals and man. *Acta Pharmacol. Toxicol* 36 Suppl 5: 7-23, 1975.
2. Johnson G, Regard GG: Clinical pharmacokinetics of beta-adrenoceptor blocking drugs. *Clinical Pharmacology* 1: 233-263, 1976.
3. Skinner C, Gaddie T: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new transdermal delivery system for beta-receptors. *British J Clin Pharmacology* 31: 6, 1991.
4. Stenberg J, Wasir HS, Amery A, Sannested R: Risk factor modulation with new generation vazodilating beta-blocker. *Am Heart Journal* 121, 3, 1991.
5. Hauns S, Stoker JB, Sreeharen N: Transport of beta-blockers and calcium antagonists by diffusion in cat myocardium. JB, Sreeharen N: Transport of beta-blockers and calcium antagonists by diffusion in cat myocardium J. *Cardiovasc. Pharmacology*, 17, 3: 1990.
6. Borer JS, Comerford MB, Sowton E: Assesment of metoprolol, a cardioselective beta-blocking agent, during chronic therapy in patients with angina pectoris. *Journal Int Med Research* 4: 15-22, 1976.
7. Meyer A, Thiringer G, Pakarinen P, Waagstein F: Monotherapy of stabl angina pectoris with to pindolol in comparison with diltiazem. *Cardiology* 78, 3, 1991.
8. Wilson M, Ja Yne S, Johnson G, Lundberg P: Secondary prevention after myocardial infarction in favor of beta blocker. *J Cardiovasky Pharmacology* 16, 6, 1990.
9. Syed M, Barbara C, Tilley D, Robert P, Sonni S, Sindey G: Effects of cigarette smoking and propranolol in survivors of acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 65, 5, 1990.
10. Norris RJ, Binkharst RA, Fennis JU, Laar AM: Efficacy of celiprolol in hypertension and angina pectoris. *Cardiovascular Drugs Therapie* 6: 119, 1991.
11. Anderson JL, Hunyor S, Nyberg G, Britton BJ, Wood WG: Long term (2 year) benefical effects of beta adrenergic blockade with bucindolol in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, *J Am College Cardiology* 17, 6, 1991.
12. Collins K, Kuylenstierna J, Russel JG, Kristensen B, Steiness E, Neeke J: The use of beta blockers in the treatment of hypertension. *Cardiovascular Drugs Therapie*, 6: 1257, 1991.
13. Vyonis GP, Lederballe PO, Lee WIR, Fox LU, Slatkoff LM: Dyslipidemic effects of cigarette smoking on beta-blocker-induced serum lipid changes in systemic hypertension. *American J of Cardiology* 1: 67, 92.
14. John M, Cruickshank F, Alexander G, Tmpie M, Werner R, Andrea B, Josef D: The Adrenergic system and prevention of myocardial damage by beta-blockade: A Clinical over view *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 14: 9, 1989.
15. Lager I, Blohme G, Smith U, Steiness E, Olsson SD, Reybrouch JM: Effect of cardioselective and non-selective beta-blockade on the hypoglycaemic response in insulin-dependent diabetics. *Lancet*, 1: 458-462, 1979.
16. Smith U, Lager I, Gamini A, Petek K, David I, Michael S, Peter GU, Adam D: Beta blockade in diabetes. *New England J Medicine* 299: 67, 1978.
17. Thomassen A, Botker H, Nielsen J, Kristian T, Henningesen P: Beta-blockers and lipid metabolism. *Butische Med Journal* 2: 705, 1989.
18. Nasir HS, Mahaptra RK, Bhatia ML, Roy S, Sannerstedt R: A new cardioselective beta-adrenoceptor blocking agent for the treatment of tachyarrhythmias. *British Heart Journal* 39: 834, 1991.
19. Walter RJ, Katharina S, Valmik B, Ralph S: Withdrawal phenomena after atenolol and bopindolol haemodynamic responses in healthy volunteers. *Britich J Pharmacology*, 30: 4, 1990.
20. Storm F, Aftab A, Jeffrey S, James W, Richard C, Cindy L, Fessley B: Long-term survival after post in farction bypass operation: Early versus late operation: *The Annals of Thoracic Surgery*, 48: 6, 1989.
21. Roberto F, Annalisa Z, Nathan H, Kander M, Bertram P, Eric M, Topal S: Beta-blockers in chronic treatment after acute myocardial infarction. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 14: 19, 1991.
22. Peter H, Regardh G, Swedberg K: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of atenolol in acute myocardial infarction 15: 1, 1990.
23. Rehnquist N: Prevention of sudden death by beta-blockade. *Cardiovascular Drugs Therapie*, 4: 3, 1991.