

İNTRAVENÖZ AMİNOFİLLİN'İN KRONİK STABİL EFOR ANJİNASI OLAN HASTALARDA ANTİANGİNAL, ANTİ İSKEMİK ETKİNLİĞİ*

Dr.Cahit Kocakavak**, Dr.Emine Kütük***, Dr.Hatice Şaşmaz****,
Dr.Erdal Duru****, Perihan Güner*****

ÖZET

Daha önce yapılmış bazı yayınlarda kronik stabil efor anjinası olan hastaların miyokardından egzersiz sırasında koroner dolaşıma aşırı miktarda adenozin salınmasının miyokard iskemisini şiddetlendirdiği ileri sürülmüştür. Bu hipotezin doğruluğunu araştırmak amacı ile bu çalışma koroner arter hastalığı bulunduğu kanıtlanmış, kronik stabil efor anjinası olan ve oral dipiridamol testi pozitif olan 15 hasta üzerinde plasebo kontrollü ve tek-kör yöntemi ile yapıldı ve adenozin reseptör blokörü olan aminofillin'in antianginal, antiiskemik etkinliği araştırıldı. Bu amaçla, birbirini izleyen 2 günde aminofillin (3 mg/kg) veya Plasebo (20 ml serum fizyolojik) intravenöz olarak verildikten 10 dakika sonra hastalara bisiklet ergometri testi uygulandı. Şu sonuçlar elde edildi: Plasebo ile karşılaştırıldığında aminofillin kalp hızı (KH)'nı ve "double product" (DP)'ı hem istirahat hemde maksimal egzersiz sırasında artırdı. Ancak sistolik kan basıncı (SKB) yönünden aminofillin ile plasebo arasında fark bulunmadı. Aminofil-

* Türkiye Yüksek İhtisas Hst. Kardiyoloji Kliniği çalışmalarından.

** Öndokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yardımcı Yardımcı Doçenti.

*** Türkiye Yüksek İhtisas Hst. Kardiyoloji Kliniği Doçenti.

**** Türkiye Yüksek İhtisas Hst. Kardiyoloji Kliniği Uzmanı.

***** Türkiye Yüksek İhtisas Hst. Kardiyoloji Kliniği Yüksek Hemşiresi

lin 1 mm ST segment çökmesi ve angina pectoris oluşması için gereken süreleri ve maksimal egzersiz süresini önemli şekilde artırdı. Maksimal ST segment çökmesini ise azalttı.

Sonuç olarak, çalışmamız aminofillin'in antianginal, antiiske-
mik etkinliğinin bulunduğunu ve bu etkisinin muhtemelen koro-
ner dolaşıma aşırı adenosin salınımına bağlı olarak oluşan
koroner kan akımı maldistribüsyonunu önlemesi ile ilgili
olduğunu düşündürmektedir.

SUMMARY

ANTIANGINAL, ANTIISCHEMIC EFFICACY OF INTRAVENOUS AMINOPHYLLINE IN PATIENTS WITH CHRONIC STABLE EFFORT ANGINA

In some previous reports, it was suggested that the excessive adenosine released in to the coronary circulation during exercise was responsible for increase the severity myocardial ischemia in patients with chronic stable effort angina. To test this hypothesis, the present single-blind, placebo - controlled study was performed in 15 patients with documented coronary artery disease, chronic stable effort angina and positive oral dipyridamol test and antianginal, antiischemic efficacy of aminophylline which is blocker of adenosine reseptor were evaluated. 10 minutes after intravenous administration of aminophylline (3 mg/kg over 5 minutes) or placebo (20 ml saline over 5 minutes), patients underwent bicycle ergometric exercise testing on 2 consecutive days following results were obtained when compared to placebo: aminophylline increased heart rate and double product both on rest and during exercise, but no significant differences were found in systolic blood pressure between placebo and aminophylline. Aminophylline increased significantly the time to 1 mm ST segment depression and angina and maximal exercise. Aminophylline decreased significantly the maximal ST segment depression.

In conclusion, our study suggested that IV aminophylline had antianginal, antiischemic efficacy which was probably related to its preventing the maldistribubtion of coronary blood flow induced by excessive adenosine released in coronary criculation.

Key words: Aminophylline, myocardial ischemia, chronic stabil effort angina.

Anahtar kelimeler: Aminofillin, miyokardiyal iskemi, kronik stabil efor anjinası.

Majör koroner arterlerde önemli darlık bulunduğu, egzersiz ile oluşan miyokard iskemisine karşı cevap olarak aşırı miktarda adenosin salındığı, adenosinin subendokardiyal bölge iskemik durumda bulunduğu durumda bile vazodilatör rezervi bulunan epikardiyal bölgedeki post-stenotik koroner arter ve arteriyollerde aşırı vazodilatasyona ve dolayısı ile subendokardiyal bölgenin perfüzyon basıncının düşmesine (=transmural koroner çalma sendromu) ve bu bölgede iskeminin daha fazla artışına neden olabileceği ileri sürülmektedir^{1,2}. Koroner arter hastalığı (KAH) bulunan olgularda dipiridamol testinde olduğu gibi yüksek doz dipiridamol verilmesinin de benzer şekilde koroner dolaşımında aşırı adenosin birikimine neden olarak subendokardiyal iskemi oluşmasını sağladığı düşünülmektedir³. Bu bilgiler adenosinin vazodilatör etkilerinin adenosinin antagonisti olan aminofillin ile önlenmesinin efor anjinası ve özellikle epikardiyal koroner arterlerde vazodilatör rezervi olan (dipiridamol testi pozitif) olgularda transmural koroner çalma sendromunu önleyerek yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, bu çalışmamızda bu düşüncenin doğru olup olmadığını göstermek amacı ile KAH, stabil efor anjinası olan ve oral dipiridamol testi pozitif olan olgularda adenosin reseptörlerini bloke ettiği, ancak fosfodiesteraz enzimini bloke etmediği bildirilen dozlarda IV aminofillin vererek, aminofillin'in antianginal, antiiskemik etkinliği araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Ekim 1989-Ocak 1990 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde kronik stabil efor anjinası olan ve KAH bulunduğu koroner arteriyografi ile kanıtlanmış 15 hasta üzerinde, plasebo-kontrollü ve tek-kör yöntemi ile yapıldı.

Hastaların yaşları ortalama 55 ± 8 (40-66 arasında) idi. Hastaların hepsinde tipik stabil efor anjinası mevcuttu. Hastaların 10 (% 66.6)'nın 3, 4 (% 26.6)'nün 2 ve 1 (% 6.6)'nin 1 majör koroner arterinde veya önemli dallarında önemli (\geq % 70) lüminal darlık mevcuttu.

Aşağıdaki özellikleri bulunanlar çalışmaya alınmadı: Oral dipridamol testi negatif olanlar, istirahat sırasında angina pektoris olanlar, 4 ay içinde akut miyokard infarktüsü geçirme öyküsü olanlar, konjestif kalp yetmezliği semptom ve bulguları bulunanlar, kardiomegalisi olanlar (telekardiyogramlarında kardiyo-toraksik oranı ≥ 0.55), arteriyel hipotansiyonu (sistolik kan basıncı ≤ 100 mm Hg) ve sistemik hipertansiyonu ($\geq 160/95$ mmHg) olanlar, elektrokardiyogram (EKG)'larında atriyoventriküler veya intraventriküler iletim bozukluğu olanlar, Wolf-Parkinson-White Sendromu, kardiyak aritmisi bulunanlar, egzersiz yapmaya engel olacak ortopedik, periferik nöro-vasküler hastalığı veya serebrovasküler hastalığı olanlar, koroner arteriyografilerinde sol ana koroner darlığı olanlar, karaciğer veya böbrek hastalığını düşündürecek fizik veya laboratuvar bulgusu olanlar.

Araştırmanın Yapılışı :

Çalışmaya alınan hastaların almış oldukları kardiyo-aktif ve anti-anginal ilaçlar araştırmaya başlanılmasından 3 gün önce kesildi. Bu süre içinde göğüs ağrısı hissettiklerinde ISDN'in dil altı tabletlerinden almalarına izin verildi. Bu süre sonunda oral dipiridamol testi uygulandı. Testin pozitif olduğu olgulara ertesi gün aç karnına olarak 3 mg/1 dak. dozunda ve 5 dakikadan fazla sürede olmak üzere intravenöz aminofillin veya plasebo olarak serum fizyolojik verildi. En geç 10 dakika içinde bisiklet ergometrik egzersiz testine alındı. Ertesi gün aynı şekilde aminofillin verilenlere plasebo veya plasebo verilenlere aminofillin verilerek egzersiz testi uygulandı. Egzersiz testinden en az 3 saat önce hastaların sigara içmelerine izin verilmedi.

Oral Dipiridamol Testinin Yapılışı :

Hastalara 12 derivasyonlu istirahat EKG kayda alınmasını takiben oral olarak tek dozda 425 mg dipridamol verildi. 45 dakika sonra hastaya 5 dakika süre ile hafif egzersiz yaptırıldı. Bu süre sonunda tekrar 12 derivasyonu EKG kaydı alındı. ≥ 1 mm horizontal veya "down sloping" tarzında ST çökmesi oluşması ve/veya test sırasında angina pektoris oluşması halinde test pozitif kabul edildi.

Ergometrik Bisiklet Egzersiz Testinin Uygulanışı :

Hastalar egzersiz testine alınmadan önce 5 dakika oturur pozisyonda istirahat ettirildi. Takiben bisiklet üzerinde ve oturur pozisyonda 12 derivasyonlu EKG kayıtları ve sağ koldan sifigmanometre ile kan basınçları alındı. Takiben hastaları bisiklete alıştır-

tırmak amacı ile 2 dakika süre ile yük verilmeksizin bisiklet pedalı çevirttirildi. Takiben mekanik frenle 25 watt'lık yük verilerek, egzersiz testine başlandı. Her 2 dakikada bir 25 watt'lık yük artışı yapılarak hedeflenen maksimal yük olan 150 watt'a kadar veya tolere edilebilen maksimal yüke kadar çıkıldı. Her yük artışı yapılışından önce, kan basınçları aynı şekilde ölçülerek aynı şekilde EKG kaydı alındı. Egzersiz testi boyunca devamlı olarak 12 derivasyonlu EKG monitörden izlendi. Herhangi bir derivasyonda "down sloping" veya horizontal tarzında ve 80 msn veya daha uzun süre devam eden 1 mm ST segment çökmesi görüldüğünde, 1 mm ST segment çökmesinin oluşması için geçen süre kaydedildi. ST çökmesi EKG kaydı ile de kontrol edildi. Takiben teste devam edildi. Hastalar senkop, başdönmesi aşırı yorulma, tipik angina pektoris veya nefes darlığı tanımladıkları zaman EKG monitöründe 3 mm veya daha fazla ST segment çökmesi, aritmi (ard arda gelen 2 veya daha fazla ventriküler ekstrasistol) görüldüğünde ve sistolik kan basıncının 20 mmHg veya daha fazla düşmesi halinde egzersize son verildi. Test sırasında hastalar tipik angina pektoris oluşuncaya kadar geçen süre kaydedildi. Angina veya ST segment çökmesi oluşmadığı durumlarda maksimal efor süresi bu değerlerin yerine alındı.

Çalışmada Değerlendirilen Parametreler :

- 1) İstirahat sırasındaki kalp hızı (KH),
- 2) İstirahat sırasındaki sistolik kan basıncı (SKB),
- 3) İstirahat sırasındaki "double product" (DP) (=KH X SKB),
- 4) 1 mm ST segment çökmesi için geçen süre,
- 5) Angina pektoris oluşması için geçen süre,
- 6) Egzersiz testinde maksimal yük uygulanışı sırasındaki maksimal KH,
- 7) Egzersiz testinde maksimal yük uygulanışı sırasındaki SKB,
- 8) Egzersiz testinde maksimal yük uygulanışı sırasındaki DP,
- 9) Maksimal efor süresi,
- 10) Her hangi bir EKG derivasyonunda egzersiz testi sırasında oluşan maksimal ST segment çökmesi.

İstatistiksel Değerlendirmenin Yapılışı :

Plasebo ve aminofillin verilışindeki parametreler "Paired" t testi yöntemi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Tablo I'de gösterildiği gibi istirahat KH ve DP'da aminofillin verilmişinden sonra plaseboya göre önemli artışa ($p > 0.05$) neden oldu.

Tablo I : Hastaların Plasebo ve Aminofillin Verilişinden Sonraki İstirahat Değerleri (Ortalama \pm standart sapma).

	Plasebo	Aminofillin	p değeri
İst. KH (vuru/dak)	90 \pm 15	100 \pm 15	< 0.05
İst. SKB (mmHg)	114 \pm 13	121 \pm 14	> 0.05
İst. DP (vuru/dak xmmHG)	10410 \pm 2244	12119 \pm 2306	< 0.05

İst. KH : İstirahat kalp hızı, İst. SKB: İstirahat sistolik kan basıncı,
İst. DP : İstirahat "double product".

Tablo II'de gösterildiği gibi egzersiz testinde hastaların aminofillin verilmişinden sonraki maksimal yük verilmişi sırasındaki KH'da ve DP'da önemli artışlara neden oldu (sırası ile $p < 0.05$, $p < 0.01$). Buna karşılık SKB yönünden plasebo ile aminofillin arasında fark görülmedi ($p > 0.05$). Yine aminofillin verilmişinden sonraki egzersiz testinde maksimal yük verilmişi sırasında 1 mm ST segment çökmesi için gereken süre'de angina pectoris oluşması için geçen sürede ve maksimal egzersiz süresinde belirgin artışlar ($p < 0.01$) görülürken, maksimal ST segment çökmesinde belirgin düşüş görüldü ($p < 0.01$) (Tablo III).

Tablo II : Egzersiz Testinde Hastaların Plasebo ve Aminofillin verilmişinden sonraki maksimal değerler (ortalama \pm standart sapma).

	Plasebo	Aminofillin	p değeri
m. KH (vuru/dak)	139 \pm 16	146 \pm 14	< 0.05
m. SKP (mmHg)	108 \pm 14	115 \pm 13	> 0.05
m. DP (vuru/dak)	14785 \pm 2205	17019 \pm 3389	< 0.01

m. KH : Maksimal kalp hızı, m. SKB: Maksimal sistolik kan basıncı,
m. DP : Maksimal "double product".

Tablo III : Egzersiz Testinde Hastaların Plasebo ve Aminofil-
lin Verilişinden Sonraki Maksimal Değerler
(Ortalama \pm standart sapma).

	Plasebo	Aminofillin	p değeri
1 mm ST seg. çök. s. (dak)	3.3 \pm 2.2	5.2 \pm 2.1	< 0.01
APos. (dak)	5.9 \pm 2.0	7.1 \pm 1.6	< 0.01
m. Eg.s. (dak)	6.5 \pm 1.4	8.3 \pm 1.7	< 0.01
m. ST seg. ç. (mm)	1.8 \pm 1.2	1.4 \pm 1.0	< 0.01

1 mm ST seg. çök. s: 1 mm este segment çökmesi için gereken süre,
APos : angina pektoris oluşması için gereken süre,
m. Eg.s. : Maksimal egzersiz süresi,
m.ST seg. ç. : Maksimal ST segment çökmesi.

TARTIŞMA

Normalde miyokardın oksijen gereksinimi ile miyokarda gelen oksijen arasında belirli bir denge bulunmaktadır. Kalbin işi arttıkça, koroner arterler dilate olarak artan metabolik gereksinimi karşılar ve yeni bir denge oluşur. Koroner arterlerde bu genişleme mekanizması koroner dolaşımdaki adenzin oluşumu ile ilgilidir⁶. Miyokardın işi arttıkça yüksek enerjili fosfatların yıkımı ile adenzin oluşur. Adenzin epikardiyal koroner arterlerde ve rezistan koroner arteriyollerde dilatasyon oluşturarak koroner kan akımını artırır. Adenzinin etkisi dışında, presinaptik ve postsinaptik mekanizma ile β -adrenerjik stimülasyonu önleyerek, nötrofiller tarafından süper oksik anyon yapılmasını önleyerek ve trombosit agregasyonunu önleyerek de iskemik kalp hastalarında yararlı olduğu bildirilmiştir⁷. Adenzinin bahsedilen olumlu etkileri yanında, önemli koroner arter darlığı bulunduğu, egzersiz gibi kalbin işinin arttığı durumlarda aşırı adenzin salınımı, subendokardiyal bölge iskemik durumda iken, vazodilatör rezervin fazla olduğu epikardiyal bölgede poststenotik arter ve arteriyal yatağında aşırı vazodilatasyon oluşturarak subendokardiyal bölge perfüzyon basıncını belirgin şekilde düşürdüğü ve bu durumun transmural koroner çalma sendromuna, diğer bir deyişle, miyokard kan akımının mal-distrübüsyonuna ve miyokard iskemisinin daha da fazla artmasına neden olduğu ileri sürülmüştür^{1,2}. Yakın geçmişte yapılan çalışmalarda IV aminofillin'in KAH'lı hastalarda efor kapasitesini artırdığı ve bu artışın adenzin reseptör blokajı ve α 1 adrenerjik reseptörleri uyararak koroner çalma sendromunu önlemesi ile ilgili olduğu bildirilmiştir^{8,12}.

Çalışmamız koroner arteriyografi ile önemli koroner arter hastalığı (\geq % 70 darlık) bulunan ve oral dipiridamol testi pozitifliği ile epikardiyal koroner arter dilatasyon rezervi bulunduğu gösterilen olgular ve stabil efor anginası bulunan olgular üzerinde yapıldı. Aminofillin'in miyokard üzerine olan etkisi karmaşık ve doza bağımlıdır^{13,14}. Bununla birlikte, çalışmamızda adenozin reseptörlerini bloke ettiği ancak fosfodiesteraz inhibisyonu ve beta 2 adrenoreseptör blokajı yapmadığı bildirilen doz (3 mg/kg) İV olarak uygulandı⁸. Çalışmamızın sonuçları istirahat ve maksimal egzersiz sırasında pratikte miyokardın oksijen gereksiniminin dolaylı göstergesi olarak kabul edilen aminofillin ile arttığını; buna karşılık; miyokard iskemisinin göstergesi olarak aldığımız parametrelerde (1 mm ST segment çökmesi için geçen süre, angina pektoris oluşması için geçen süre, maksimal ST segment çökmesi) belirgin düzelme olduğunu ve egzersiz kapasitesinde (maksimal egzersiz süresi) artış olduğunu gösterdi. Bu sonuçlar daha önce yapılmış benzer 2 çalışmanın sonuçları ile uyumlu bulundu^{8,9}.

Bir çalışmada miyokard iskemisi sırasında oluşan anginal ağrının adenozin reseptörlerinin uyarılmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür¹⁵. Bu düşüncenin doğru olması durumunda iskemik EKG değişikliklerinin aminofillin ile artması anginal eşik ise düşmesi beklenirdi. Çalışmamızda ve Picano⁸ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tersine olarak anginal eşikteki (=angina pektoris oluşması için geçen süredeki) artışa paralel olarak iskemik eşik (1 mm ST segment çökmesi oluşması için geçen süre) artmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamız aminofillin'in KAH ve stabil efor anginası olan olgularda antianginal, antiiskemik etkinliğinin olduğunu göstermekte ve bu etkilerinin, muhtemelen koroner dolaşıma aşırı adenozin salınımı sonucu oluşan miyokard kan akımı maldistribüsyonunu (=koroner çalma sendromu) önlemesi ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Selvin AP, Forse G, Fox K, Janathan R. Patterns of disturbed myocardial perfusion in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 64: 83-90, 1981.
2. Eng C, Sonnenblick EH. More problems for the coronary circulation in hypertrophy? (editorial), *J am Coll Cardiol*, 10: 63-65, 1987.

-
3. Picano E, Lattanzi F, Masini M, Distante A, L'Abbate A. Comparison of high-dose dipyridamol-echocardiography test and exercise 2D echocardiography for diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 59: 539-542, 1987.
 4. Cohen JL, Green TO, Alston JR, Wilchford SD, Kim CS. Usefulness of oral dipyridamole digital echocardiography for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 64: 385-386, 1989.
 5. Taillefer R, Lette J, Phaneuf DC, Le'veille J, Lemire F, Essiambre R. Thallium- Zol myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation: Comparison of oral and intravenous administration of dipyridamol. *J Am Coll Cardiol*, 8: 76-83, 1986.
 6. Factor SM. Pathophysiology of myocardial ischemia. (ed.) Hurst JW in *The Heart*, 7. ed. 1990, Mc Graw-Hill Co, Tokyo, pp: 940-959.
 7. Schrader J. Adenosine, a homeostatic metabolite in cardiac energy metabolism. (editorial). *Circulation* 81: 389-391, 1990.
 8. Picano E, Pogliani M, Lattanzi F, Distante A, L'Abbate A. Exercise capacity after acute aminophylline administration in angina Pectoris. *Am J Cardiol* 63: 14-16, 1989.
 9. Crea F, Galassi A, Pupita G, El-Tamimi H, Vejar MJ, Kaski J-C et al. Blockade of adenosine receptors with aminophylline effects on exercise capacity in stable angina. *J Am Coll Cardiol* 13: 41 (Abst.), 1989.
 10. Gould LK. Dynamic coronary stenosis. *Am J Cardiol* 45: 285-292, 1980.
 11. Feigl EO. The paradox of adrenergic coronary vasoconstriction. *Circulation* 76: 737-745, 1987.
 12. Chiariello M, Ribeiro LGT, Davis MA, Maroko PR. "Reverse coronary steal" induced by coronary vasoconstriction following coronary artery occlusion in dogs. *Circulation* 56: 809-815, 1977.
 13. Rutherford JD, Stephen MB, Vatner F, Braunwald E. Effects and mechanisms of action of aminophylline on cardiac function regional blood flow distribution in conscious dogs. *Circulation* 63: 378-387, 1981.

14. Winn RH. Methylxanthines, adenosine and the pulmonary system. *Chest* 91: 800-801, 1987.
15. Sylven C, Beermann B, Lonzan B, Brandt R. Angina pectoris-like pain provoked by intravenous adenosine in healthy volunteers. *Br Med J* 1986, 293: 227-230, 1986.