

Akut Miyokard İnfarktüsünde Metoprolol'ün Sinyal Ortalamalı Elektrokardiyogram ve QT Dispersiyonu Üzerine Etkisi

Dr.Tarkan Tekten*,Dr.Ceyhan Ceyhan*,Dr.O.Alper Onbaşılı*
Dr.Azem Akıllı**,Dr.Cüneyt Türkoğlu*

*Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Amaç: Akut miyokard infarktüsünden sonra ani ölüm ve sürekli ventriküler taşikardi için yüksek riskli olguların belirlenmesi infarktüs sonrası morbidite ve mortalitenin azaltılmasında temel oluşturur. Bu nedenle sinyal ortalamalı EKG'de (SOEKG) geç potansiyel (GP) insidansını ve düzeltilmiş QT dispersiyonunu (QTc-D) azaltmaya yönelik her türlü sağaltım girişimi olguların prognozunu iyileştirebileceği düşünülebilir. Bu çalışmada, akut miyokard infarktüsünde metoprololün SOEKG ve QTc-D üzerine etkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Akut miyokard infarktüsü tanısı konan, trombolitik tedavi uygulanmamış 35 hasta (ortalama yaş 53±9) çalışmaya alındı. Hastalar metoprolol verilmeyen (Grup I n=20) ve verilen (Grup II n=15) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Metoprolol 15 mg dozda intravenöz olarak uygulandı, uygulamadan 6-8 saat sonra günde 100 mg olmak üzere oral sağaltıma devam edildi. GP sıklığını saptamak amacıyla olguların hastaneye başvurularında ve 1. haftada SOEKG'leri (TQRS>114 ms, LAS40>38 ms, RMS<20 µV) ile aynı günlerde QTc-D belirlemek amacıyla 12 kanal eş zamanlı, 50 mm/s hızında istirahat elektrokardiyogramları çekildi. İstatistiksel değerlendirme için varyans analizi kullanıldı.

Bulgular: Grup I'de GP insidansı hastaneye kabülde ve 1. haftada % 30 olarak bulundu. Grup II'de hastaneye kabülde GP insidansı % 6 bulundu ve 1.haftada GP saptanmadı. Her iki grupta TQRS, RMS-40, LAS40 ve QTc-D arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Metoprolol GP insidansını azaltmaktadır. QTc-D üzerine etkisi saptanmamıştır.

(*Ana Kar Der, 2002;2:14-17*)

Anahtar Kelimeler: Geç potansiyel, düzeltilmiş QT dispersiyonu, akut miyokard infarktüsü

Giriş

Akut miyokard infarktüs sonrası en sık rastlanan ölüm nedenleri, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyondur. Geç potansiyelleri (GP) pozitif olan ve infarktüs tanısı konan olgularda, spontan sürekli ventriküler taşikardi ve ani kardiyak ölüm riskinin yüksek olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (1).

Multivaryans analiz sonuçları sinyal ortalamalı elektrokardiyografi (SOEKG) sonuçlarına göre yapılan risk belirlemesinin daha geleneksel risk belirleyicileri olan ejeksiyon fraksiyonu ve ventriküler erken vuruların varlığından bağımsız olduğunu ortaya koymuştur (2).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki; infarktüs geçiren ve GP pozitif olan olguların % 14-29'unda ilk 1 yılda sürekli ventriküler taşikardi gelişirken, GP negatif olan olgularda bu oran % 0.8-4.5'tir (3). Bu nedenle infarktüs geçiren olgularda riskin belirlenmesinde SOEKG duyarlı ve invazif olmayan bir yöntemdir. Ancak, kayıt için en uygun zaman konusunda görüş birliği yoktur (4).

Son dönemdeki deneysel ve klinik çalışmalarda ventriküler miyokardın ciddi aritmilere olan duyarlılığı ile artmış QT dispersiyonu (QTc-D) arasında güçlü bağlantı gösterilmiştir (5,6). Beta blokerler antianjinal, antiaritmik ve antihipertansif etkinlikleri nedeniyle akut miyokard infarktüsünde sık kullanılan farmakolojik ajanlardır. Beta-blokerlerin ani kardiyak ölümleri azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (7-9). Bu ne-

denle, GP'lerin insidansını ve QTc'yi azaltan herhangi bir sağaltımın bu hastalardaki mortaliteyi azaltabileceği beklenebilir.

Bu çalışmanın amacı, akut miyokard infarktüsünde metoprolol'ün SOEKG ve QTc-D üzerine etkisini araştırmaktır.

Yöntemler

Çalışmaya klinik (30 dakikayı aşan tipik göğüs ağrısı), elektrokardiyografik (ekstremitelerde derivasyonlarında $\geq 1\text{mV}$, göğüs derivasyonlarında $\geq 2\text{mV}$ aşan ST yüksekliliği), ve kreatin kinaz değişiklikleri ile akut miyokard infarktüsü (AMI) tanısı konan trombolitik tedavi verilemeyen ve anjiyoplasti uygulanmayan 35 olgu alındı. Olguların yaş ortalaması 53 ± 9 idi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Kardiyojenik şok, atriyal fibrilasyon veya pacemaker ritmi olan olgular
2. Antiaritmik sağaltım alan olgular
3. SOEKG'de gürültü seviyesi 0.5 mV olan olgular
4. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu % 40 altında olan olgular

Olgular metoprolol verilmeyen (Grup I) ve verilen (Grup II) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Grup I'de 20 olgu, Grup II'de 15 olgu bulunmaktaydı. Grup I'deki olgulardan 14'üne metoprolol kontrendikasyonu nedeniyle, 6'sına hemodinamik olarak uygun olmadığından metoprolol verilmedi. Çalışmaya kabul edilen olgular koroner bakım ünitesinde izlemleri sırasında nitrat, antiagregan, heparin ve sedatif ilaçlar gibi AMİ sağaltımında kullanılan ilaçlarını almaya devam ettiler.

Beta-bloker uygulaması: İlk SOEKG ve standart EKG kaydı alındıktan sonra eğer kontrendikasyon yoksa metoprolol 5 mg 10 dakikada gidecek şekilde intravenöz olarak verildi. Toplam doz, kan basıncı 100 mmHg , nabız $60/\text{dk}$ üzerinde ise 15 mg'a tamamlandı. Altı-sekiz saat sonra 50 mg/gün oral doz başlandı. Metoprolol'ü tolere eden ve yan etki gözlenmeyen olgularda doz 100 mg'a artırıldı.

SOEKG kayıtları: Koroner bakım ünitesine yatışlarında ve 1 hafta sonrasında olguların SOEKG kayıtları alındı. Beta-bloker alan grupta ilk SOEKG kayıtları sağaltım uygulanmadan önce alındı. SOEKG kayıtlarında 1200 EPX (Arrhythmia Research Technology-ART, Austin-Texas) cihazı kullanıldı. Bu sistem $40\text{-}250\text{ Hz}$ arasında 2 yönlü bandpass filtre sistemi ile bipolar ortogonal derivasyonu (X,Y,Z) kombine edilerek vektör magnitudü oluşturuyordu. Gürültü seviyesi 0.5 mikrovolt'un altında tutuldu. GP kriterlerinden en az

birinin pozitif olması halinde GP varlığından söz edildi (10).

1. TQRS $>114\text{ msn}$ (Filtre edilen total QRS süresi)
2. LAS40 $>38\text{ msn}$ (< 40 mikrovolt düşük amplitüdümlü sinyalin süresi)
3. RMS40 <20 mikrovolt (Son 40 milisaniyedeki voltaj karekök ortalaması)

QT dispersiyonunun belirlenmesi: QT dispersiyonu için EKG'ler olguların başvuru günü, 1. hafta sonunda parazitsiz, 50 mm/sn hızında, 12 kanal eş zamanlı, en az 3 QRS kompleksi içerecek şekilde, mümkün olduğunca düzgün olarak çekildiler. Beta-bloker grubunda ilk EKG'ler ilaçlar uygulanmadan önce alındı. Bu kayıtlar A4 kağıdı üzerine yerleştirildi ve bir tarayıcı aracılığı ile disketlere kaydedildi. Disketlerde depolanan veriler, IBM uyumlu bir bilgisayar üzerinde, Microsoft Windows 3.1 programı altında çalışan bir fotoğraf programına (Aldus, Photostyler) taşındı. Bu program altında tüm ölçümler "milimetre" olarak yapıldıktan sonra "milisaniye" şekline dönüştürüldü.

QT intervali olarak, QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının izoelektrik hatta döndüğü noktaya kadar olan mesafe alındı. U dalgasının varlığı durumunda, T dalgası ile U dalgasının arasında kalan eğrinin en alt ucu ile QRS kompleksinin başlangıcı arası mesafe belirlendi. T dalgasının son kısmı iyi seçilemeyen derivasyonlar değerlendirmeye alınmadı. Yine hesaplanabilir QT intervali 8 derivasyondan az olan olgular değerlendirmeden çıkarıldı. 12 derivasyonda, en uzun ve en kısa QT interval arasındaki değer QT dispersiyonu (QT-D) olarak adlandırıldı. QT dispersiyon verileri içinde buldukları R-R intervallerine göre Bazette formülüne göre düzeltilerek düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTc-D) hesaplandı. SOEKG ve QTc-D analizleri hastaların klinik özelliklerinden haberi olmayan iki araştırmacı tarafından yapıldı. Tablo 1'de iki gruba ait olguların özellikleri görülmektedir.

Veri analizleri: İlaç verilmeyen grup ve beta-bloker grubu olguların hastaneye yatış ve 1.hafta TQRS, LAS40, RMS40 ve QTc-D verileri yönünden varyans analizi yöntemi ile karşılaştırıldı. Anlamlı değer $p<0.05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilgisayar Bölümünde yapıldı.

Bulgular

İlaç almayan grupta GP insidansı olguların hastaneye kabullerinde ve 1 hafta sonraki çekimlerde % 30 (6 olgu) olarak bulundu. Grup II'de ise GP insidan-

sı olguların hastaneye kabullerinde %6 (1 olgu) idi ve 1 hafta sonraki çekimlerde hiç GP saptanmadı. Her iki grup arasında olguların hastaneye kabulünde ve 1. haftada TQRS, LAS40, RMS-40 ve QTcD açısından istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (Tablo 2,3).

Tartışma

Sinyal Ortalamalı EKG ve QTc-D miyokard infarktüsünden sonra sürekli ventriküler taşikardi ve ani ölüm için yüksek riskli olguların belirlenmesinde kullanılan invazif olmayan yöntemlerdir (1,5). QRS kompleksinin terminal kısmında bulunan düşük voltajlı, yüksek frekanslı sinyaller miyokard içi iletim hızının yavaşladığı sahalara gösterirler ki bu sahalara re-entrant aritmiler için birer kaynak oluşturur (11).

Geç potansiyellerin klinik değerinin bilinmesine rağmen (2), antiaritmik ilaçların SOEKG üzerine etkinliğini gösteren çok az yayın mevcuttur (12). Antiaritmik ilaçların SOEKG ve QTc-D üzerine etkinliğini belirlemek ilaçların etki mekanizmalarının anlaşılmasında ve antiaritmik tedaviye karar vermekte oldukça yararlı olabilir.

Bir çok çalışmada beta-blokerlerin rekürrent AMİ ve ani ölümü önlediği gösterilmiştir (7-9). Beta-blokerlerin bu yararlı etkilerinin mekanizması tam olarak anlaşılmalıdır. Beta blokerlerin mortalitede yapmış ol-

duğu bu azalmanın mekanizmasının en azından birisinin artmış elektriksel stabilite ve GP'lerin insidansında azalma olduğu düşünülmektedir. İlaç verilmeyen 1.grupta QTc-D değerleri normal değerlere göre daha uzun bulunmuştur. Bu sonuçlar Van De Loo ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumludur (13).

Farrell ve arkadaşları tarafından hastanede beta bloker tedavisi alan AMİ'lü olgularda GP insidansı düşük bulunmuştur (14). Santarelli ve arkadaşları tarafından yapılan ve çok merkezli bir çalışma olan LAPIS (Late Potential Italian Study) çalışmasında trombolitik tedavi ile birlikte atenolol ve metoprolol'ün SOEKG üzerine etkileri araştırılmış ve 1.haftada GP insidansı beta bloker alan grupta % 15 iken, almayan grupta % 25 bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda GP insidansı hastaneye kabulde metoprolol verilmeyen grupta metoprolol verilen gruba göre daha fazla saptanmıştır. Bunun muhtemel nedeni metoprololün bir kısım hastaya hemodinamik uygunsuzluk nedeni ile verilememesi ve bu hastaların daha yaygın miyokard hasarı taşımaları olabilir. Bununla birlikte; her iki gruptaki olguların ejeksiyon fraksiyonları arasında fark olmaması nedeniyle, metoprolol verilen grupta GP insidansında 1. haftada saptanan azalmanın metoprolole bağlı olduğunu göstermektedir. Antiaritmik tedavi almayan gruptaki GP insidansı LAPIS çalışması ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda tek değişken kriter olarak kabul edilmiştir. Tek değişkenin kriter olarak kabul edilmesinin sensitiviteyi azalttığı bilinmektedir. Bu durum bizim sonuçlarımızı etkilememektedir.

Elde edilen verilere göre GP parametreleri olan TQRS, LAS40, RMS40 açısından beta bloker alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular LAPIS çalışması ile uyumludur. Beta-bloker alan olgularda gözlenen azalma GP insidansı, infarktüs yaygınlığını azaltmasına veya infarktüs sahasındaki dissinerjiyi düzeltmesine veya her ikisinin kombinasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Tablo 1: Hasta özellikleri

	Grup I İlaçsız	Grup II Beta-bloker	P
Olgu Sayısı	20	15	-
Yaş, yıl	56 ± 11	51 ± 6	AD
Cins (E/K)	18/2	14/1	AD
Ejeksiyon Fraksiyonu, %	46 ± 6	49 ± 6	AD
İnfarktüs Yeri			
Anterior	11	8	AD
İnferior	9	7	AD

Tablo 2: Grup I (ilaçsız) ve II'deki (beta-bloker) olguların hastaneye kabullerindeki SOEKG ve QTcD verilerinin istatistiksel karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	p değeri
GP	6 (%30)	1 (%6)	p<0.05
TQRS (ms)	97 ± 9	95 ± 8	AD
LAS40 (ms)	28 ± 9	29 ± 8	AD
RMS-40 (mV)	50 ± 33	50 ± 28	AD
QTcD (ms)	62 ± 3	64 ± 3	AD

Tablo 3: Grup I (ilaçsız) ve II'deki (beta-bloker) olguların 1. haftadaki SOEKG ve QTcD verilerinin istatistiksel karşılaştırılması.

	Grup I	Grup II	p değeri
GP	6 (%30)	-	-
TQRS (ms)	99 ± 11	97 ± 5	AD
LAS40 (ms)	32 ± 11	28 ± 5	AD
RMS-40 (mV)	44 ± 43	51 ± 19	AD
QTcD (ms)	66 ± 2	58 ± 2	AD

Beta-bloker alan grupta QTc-D 1. gün 0.064 ± 0.026 sn, 2.gün 0.058 ± 0.023 sn ve 1.haftada 0.058 ± 0.023 sn bulunmuştur. QTc-D değerleri ilk günden sonra azalmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu değerler beta bloker almayan grup ile karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak; akut miyokard infarktüsünde trombolitik tedavi verilemeyen olgularda metoprolol tedavisinin SOEKG'de GP insidansını azalttığı, QTc-D'yi etkilemediği saptandı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışma öncesinde elektrofizyolojik değerlendirme yapılmamıştır. Bu nedenle GP oluşumunun altındaki elektrofizyolojik mekanizmalar değerlendirilememiştir. Beta-blokerin tedavi edici kan düzeylerine bakılmamıştır. Beta-blokerin etkin dozuna klinik olarak karar verilmiştir. Olgular uzun dönemde mortalite ve morbidite açısından izlenmemiştir.

Kaynaklar

1. El - Sherif N, Ursell SN, Bekheit S, et al. Prognostic significance of the signal averaged ECG findings depends of time of recording in the postinfarction period. *Am Heart J* 1989; 118: 256 - 65.
2. Kanowsky MS, Falcone RA, Dresden CA, Josephson ME, Simson ME. Identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction: Signal averaged electrocardiogram, Holter monitoring, and cardiac catheterization. *Circulation* 1984; 70: 264 -70.
3. Breithardt G, Borggrefe M. Recent advances in the identification of patients at risk of ventricular tachyarrhythmias: Role of ventricular late potentials. *Circulation* 1987; 75: 1091 - 6.
4. Eldar M, Leor J, Rotstein Z, Hod H, Truman S, Aboud S. Signal averaging identifies increased mortality risk at early postinfarction period. *Circulation* 1988; 78 (suppl II): II - 51.
5. Merx W, Yoon MS, Han J. The role of local disparity in conduction and recovery time on ventricular vulnerability to fibrillation. *Am Heart J* 1977; 94: 603 - 10.
6. Day CP, McComb JM, Campbel RWF. An indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342 -4.
7. The Norwegian Multicenter study group: Timolol - induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1981; 304: 801-7.
8. Beta - bloker heart attack trial research group : A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction 1. Mortality results *JAMA.* 1982; 247: 1707-14.
9. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double blind randomized trial. *Lancet.* 1981; 8251:823-7.
10. Gomes JA, Winters SL, Stewart D, Targonski A, Barreca P. Optimal bandpass filters for time domain analysis of the signal-averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1987;60:1290-8.
11. Spear JF, Richards DA, Blake GJ, Simson MB, Moore EN. The effects of premature stimulation of the his bundle on epicardial activation and body surface late potentials in dogs susceptible to sustained ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1985; 72: 214 - 24.
12. Lombardi F, Finocchiaro ML, Dalla Vecchia L, et al. Effects of mexiletin, propafenon and flecainide on signal - averaged electrocardiogram. *Eur Heart J* 1992; 13: 517-25.
13. Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994; 74:1113-8.
14. Farrell TG, Bashir 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: 687-97.
15. Santarelli P, Lanza GA, Biscione F, et al. Effects of thrombolysis and atenolol or metoprolol on the signal averaged electrocardiogram after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 521-31.