

Kalp Yetersizliğinde Bisoprolol Tedavi Etkinliğinin Kardiyopulmoner Egzersiz Testi ile Değerlendirilmesi

Assessment of the Efficacy of Bisoprolol Administration by Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Heart Failure

Dr. Sait Terzi, Dr. Şennur Ünal Dayı, Dr. Tamer Akbulut, Dr. Ömer Dağ, Dr. Hacer Köse*, Dr. Ömer Şatıroğlu, Dr. Nurten Sayar, Dr. Tuba Bilsel, Dr. Şükrü Aksoy, Dr. Kemal Yeşilçimen

Dr.Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

*Haydarpaşa Numune Hastanesi, İstanbul

Özet

Amaç: Beta blokerlerin kalp yetersizliğinde morbidite ve mortaliteyi azalttığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu (SVEF) iyileştirdiği bilinmektedir. Fakat fonksiyonel kapasite üzerine olan etkileri kesinlik kazanmamıştır. Bu çalışmada, kronik kalp yetersizliğinde (KKY) standart tedaviye bisoprolol ilave edilmesinin egzersiz kapasitesine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Hafif-orta derecede KKY tanısı ile izlenen, SVEF %40 ya da daha düşük olan, diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitöründen oluşan standart tedaviyi alan, klinik olarak stabil olan, 52 hasta (ortalama yaş 59±11 yıl) çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar randomize olarak bisoprolol (n=28) ve kontrol (n=24) grubuna ayrıldı. Bisoprolol tedavisi başlangıçta 1.25 mg/gün uygulandı, dozaj kan basıncı ve nabız takibine göre haftada bir artırılarak, maksimum 5 mg/gün düzeyine ulaşıldı ve üç ay süre ile aynı tedaviye devam edildi. Kontrol grubundaki hastaların tedavisi üç ay süre ile değiştirilmedi. Hastalara çalışmanın başında ve üçüncü ay sonunda kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) uygulandı.

Bulgular: Standart tedaviye bisoprolol ilavesi ile egzersiz süresinde, maksimal oksijen tüketimde (pik VO₂), anaerobik eşikteki O₂ (AT-VO₂) değerinde ve maksimal O₂-pulse (pik VO₂/HR) değerinde anlamlı derecede artma, fonksiyonel kapasitede anlamlı derecede düzelme tespit edildi (p<0.001). Bisoprololun istirahat (p=0.01) ve maksimal kalp hızlarını (p=0.041) önemli ölçüde düşürdüğü görüldü. Kontrol grubunda ise anlamlı değişiklikler gözlenmedi.

Sonuç: Hafif-orta derecede KKY olan hastalarda standart tedaviye bisoprolol ilave edilmesi iyi tolere edilmekte ve fonksiyonel kapasiteyi artırmaktadır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2003; 3: 313-8*)

Anahtar Kelimeler: Kronik kalp yetersizliği, bisoprolol, egzersiz kapasitesi

Abstract

Objective: It is well known that long-term therapy with beta-blockers reduces morbidity and mortality, improves left ventricular function in patients with heart failure. However the effect of beta-blockade on exercise tolerance in patients with heart failure remains unclear. In the present study we evaluated effects of the addition of bisoprolol to standart therapy with a diuretic and an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor on exercise capacity in patients with chronic heart failure.

Methods: We enrolled 52 patients (mean age 59±11 years) with stable, mild to moderate chronic heart failure and left ventricular ejection fraction of %40 or less receiving standart therapy with diuretic and ACE inhibitor. We randomly assigned patients to bisoprolol 1.25 mg (n=28) or control (n=24) groups. The drug progressively increased to a maximum dose of 5 mg per day. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) was performed in all patients of the bisoprolol and control groups before and after 3 months from the beginning of the study.

Results: We found a significant increase in exercise duration, maximal O₂ uptake (pik VO₂), the O₂ uptake at the anaerobic threshold (VO₂-AT) and O₂-pulse (pik VO₂/HR), and improved functional capacity (p<0.001). Bisoprolol produced significant reduction in heart rate at rest (p=0.01) and during maximal exercise (p=0.041). In the control group no significant changes were observed.

Conclusion: The addition of bisoprolol to the standart therapy in patients with mild to moderate heart failure is well tolerated and improves functional capacity. (*Anadolu Kardiyol Derg 2003; 3: 314-8*)

Key Words: Chronic heart failure, bisoprolol, exercise capacity

Giriş

Kronik kalp yetersizliğinde (KKY) sol ventrikül (SV) fonksiyon bozukluğunun ve klinik durumun progresif bir şekilde bozulmasında nörohormonal aktivas-

yon belirleyici rol oynamaktadır (1). Kısa dönemde bu sistem kompensatuvar rol oynarken uzun dönemde dekompanseasyona ve mortalite artışına yol açmaktadır (2,3). Nörohormonal aktivasyonun ana iki belirleyicisi renin-anjiyotensin ve sempatik sinir sistemidir.

Yazışma adresi: Dr.Sait Terzi - Emniyet Mah.Yaşar Doğu Sok.No:3/1.Üsküdar, Tel : 0216 422 07 12, e-mail:saitterzi@ttnet.net.tr

Not: Bu çalışma XVIII. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde bildiri olarak tebliğ edilmiştir.

Renin-anjiyotensin sisteminin anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ile blokajı semptomları geriletmiş ve prognozu olumlu yönde etkilemiştir (4). Beta adrenoreseptör blokajı ile de sempatik uyarının neden olduğu zararlı etkiyi önleyerek ekstra klinik yarar sağlayabilir. Deneysel ve klinik çalışmalar beta blokerlerin kalp yetersizliğinde yararlı etkileri olduğunu göstermiştir (5,6). Bununla birlikte beta bloker kullanımına karşı bir isteksizlik vardır. Bunu önlemek için beta bloker tedavisinin güvenilir ve etkin olduğunun klinik çalışmalarla gösterilmesi gerekir. Çünkü KKY'de ACE inhibitörü ve diüretik kombine tedavisi ne rağmen kötü klinik tablo ve prognoz önemli sorun olmaya devam etmektedir.

Çalışmamızda KKY'li hastalarda, standart tedaviye (ACE inhibitörü, diüretik kombinasyonu) beta bloker eklenmesinin klinik ve hemodinamik egzersiz parametreleri üzerine olan etkisini araştırdık. Bu amaçla KKY'li hastalarda fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde standart metod olarak kabul edilen kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) kullanıldı. Çalışmamızda beta bloker olarak yüksek oranda kardiyoselektif (β_1/β_2 oranı 102) ajan olan bisoprolol seçildi (7).

Yöntemler

Çalışmaya KKY tanısı ile izlenen, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) % 40 ya da daha az olan, diüretik ve ACE inhibitöründen oluşan standart tedaviyi alan, New York Heart Association (NYHA) sınıflamasına göre fonksiyonel kapasite sınıf 2 veya 3 olan, klinik olarak stabil kabul edilen hastalar dahil edildi. Etiyolojik açıdan iskemiye bağlı kalp yetersizliği gelişen veya idiyopatik dilate kardiyomyopati hastalar dahil edildi. Primer kalp kapak hastalığına bağlı kardiyomyopati gelişmiş, hipertrofik veya restriktif kardiyomyopatisi olan, aktif miyokardit veya aktif angina pektoris olan, son 3 ay içinde miyokard infarktüsü geçiren veya son 6 ay içinde baypas ameliyatı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Semptomatik periferik damar hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşiyal astım, kronik böbrek yetersizliği, nörolojik veya ortopedik hastalığı olanlar da çalışmaya alınmadı.

Hastaların hepsi diüretik ve ACE inhibitörü tedavisi alıyordu. Çalışmaya başlamadan önce en az 3 hafta süre ile bu tedaviye devam edildi. Hastaların başka beta bloker, kalsiyum kanal blokleri ve antiaritmik ilaç kullanmalarına izin verilmedi. Bütün hastalara aşağıdaki bazal değerlendirmeler yapıldı. Efor kapasitesi kardiyopulmoner egzersiz testi ile değerlendirildi.

Kardiyopulmoner egzersiz testi Quinton 5000 treadmill egzersiz cihazı ve Cortex Metalyzer 3B cihazıyla solunumdan solunuma O₂ kullanımı (VO₂) ve CO₂ üretimi (VCO₂) ölçülerek uygulandı. Anaerobik eşik değeri V-slope yöntemi ile değerlendirildi. Her test öncesi volüm ve gaz kalibrasyonları yapıldı. Egzersiz test protokolü olarak Wasserman'ın önerdiği şekilde bir dakika step (2.7 km/saat hızda dakikada 2 derece eğim artışı) yöntemi seçildi (8). Kardiyopulmoner egzersiz testi sonucunda aşağıdaki değerlere bakıldı: 1-maksimal oksijen tüketimi (PikVO₂, ml/kg/dak), 2-anaerobik seviyedeki oksijen tüketimi (AT-VO₂, ml/kg/dak) 3-O₂-pulse (pik VO₂ / HR, lt/dak) 4- yürüme zamanı (sn).

Ekokardiyografik inceleme Hewlett-Packard Sonos 1500 cihazı ile 2.5 MHz prob kullanılarak yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu apikal 4 boşluk görüntülerden sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu volümleri ölçülerek modifiye Simpson's yöntemi ile belirlendi (9). Bazal ölçümler yapıldıktan sonra hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci grup hastaya (n=28) bisoprolol başlangıç olarak 1.25 mg/gün uygulandı, dozaj tansiyon ve nabız takibine göre haftada bir artırılarak, maksimum 5 mg/gün düzeyine ulaşıldı ve üç ay süre ile aynı tedaviye devam edildi. Gereksiz diüretik ve ACE inhibitörden oluşan standart tedavi değiştirilmeden devam edildi. İkinci grup hasta (n=24) kontrol grubu olarak alındı ve üç ay süre ile takiplerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı.

İstatistiksel analiz: Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Çalışma ve kontrol grupları arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılması "unpaired" t testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Bisoprolol ve kontrol gruplarında, bazal ölçümler ile tedavi sonrası sonuçları karşılaştırmak için "paired" t testi ve işaret testi kullanıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya KKY olan 41'i erkek 11'i bayan toplam 52 hasta (ortalama yaş 59 \pm 11 yıl) alındı. NYHA sınıflamasına göre bisoprolol tedavisi alan hastaların 20'si fonksiyonel kapasite 2 ve 8'i fonksiyonel kapasite 3 olup, kontrol grubundaki hastaların 18'i fonksiyonel kapasite 2 ve 6'sı fonksiyonel kapasite 3 idi. Bisoprolol grubundaki 19 hastada KKY iskemik kalp hastalığına bağlı iken, kontrol grubundaki 15 hastada iskemik kalp hastalığı söz konusuydu. Elli iki hastadan 4'ü ça-

İşmayı tamamlayamadı. Bisoprolol grubuna randomize edilen bir hastada ani ölüm görüldü. Başka bir hastada kalp yetersizliğinde ilerleme olması nedeniyle bisoprolol tedavisi sonlandırıldı. Kontrol grubundaki hastaların birinde ani ölüm, birinde de miyokard infarktüsü sonrası ölüm görüldü. Bisoprolol alan grup ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, SVEF, fonksiyonel kapasite bakımından anlamlı farklılık yoktu. Hastaların bazal özellikleri Tablo 1’de özetlenmektedir.

Çalışmayı tamamlayan bisoprolol ve kontrol grubundaki hastaların bazal ve üç ay sonra elde edilen klinik ve egzersiz parametreleri Tablo 2 ve 3’de görülmektedir. Bisoprolol alan hastalarda fonksiyonel kapasite, maksimal ve submaksimal egzersiz değerlerinde önemli düzelmeler gözlemlendi. Bazal fonksiyonel kapasite (NYHA sınıfı) 1/2/3 olan hasta sayıları sırası ile 0/18/8 iken tedavi sonrası 6/18/2 oldu ($p<0.001$). Bisoprolol grubunda ortalama 504 ± 240 sn olan egzersiz süresi tedavi sonrası 612 ± 300 sn’ye ulaştı ($p=0.008$). Pik VO_2 değerinde (17.1 ± 5.2 ’den, 18.6 ± 5.2 ml/kg/dak’ya) ve anaerobik eşikteki VO_2 değerinde (8.4 ± 2.3 ’den, 9.5 ± 2.1 ml/kg/dak’ya) anlamlı derecede artış görüldü (sırası ile $p=0.04$, $p=0.01$). Bisoprolol grubunda istirahat kalp hızında (87 ± 14 ’den, 77 ± 16 /dak’ya, $p=0.01$) ve maksimal kalp hızlarında (143 ± 21 ’den, 134 ± 22 /dak’ya, $p=0.008$) anlamlı derecede düşme ve

maksimal O_2 -pulse (pik VO_2 /HR) değerinde (9.5 ± 2.2 ’den, 10.5 ± 1.9 ml/dak’ya) anlamlı derecede ($p=0.04$) artış gözlemlendi. Bisoprolol grubunda görülen bu anlamlı değişiklikler kontrol grubunda saptanmadı.

Tartışma

Bu çalışma, KKY’de geleneksel tedaviye bisoprolol eklenmesinin fonksiyonel kapasiteyi ve kardiyopulmoner egzersiz toleransını artırdığını göstermektedir. Hastalar 5 mg bisoprolol tedavisini çok iyi tolere etti. Bisoprolol alan hastaların birinde ani ölüm ve birinde kalp yetersizliğinde ilerleme görüldü. Kontrol grubunda ise bir hastada ani ölüm ve bir hastada da miyokard infarktüsü sonucunda olmak üzere toplam iki olguda ölüm görüldü.

Beta blokerlerin genel olarak SVEF değerlerini düzelttiği, atım hacmini artırdığı ve kardiyak doluş basıncını azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (6,10,11). Fakat kalp yetersizliğinde beta blokerlerin egzersiz kapasitesi üzerine olan etkisi kesinlik kazanmamıştır. Çalışmamızın sonuçları hafif ve orta derecede KKY olan hastaların tedavisine bisoprolol eklenmesinin faydalı olacağını göstermektedir. Bisoprolol alan grupta pik oksijen tüketiminde, anaerobik seviyedeki oksijen tüketiminde ve egzersiz süresinde cid-

Tablo 1: Hastaların bazal klinik özellikleri.

| | Bisoprolol (n=28) | Kontrol (n=24) | P |
|--------------------------|----------------------|-------------------|----|
| Yaş, yıl | 59±10 | 60±9 | AD |
| Cinsiyet, n | | | |
| Erkek | 23 | 18 | |
| | 5 | 6 | AD |
| Fonksiyonel kapasite, n | | | |
| NYHA Sınıf II | 20 | 18 | |
| NYHA Sınıf III | 8 | 6 | AD |
| Ritm, n | | | |
| Sinüs | 22 | 17 | |
| Atrial fibrilasyon | 6 | 7 | AD |
| KAH, n | 19 | 15 | AD |
| SVEF, % | 29±6 | 30±7 | AD |
| İstirahat KH, (vuru/dak) | 87±14 | 93±19 | AD |
| Pik VO_2 , ml/kg/dak | 17.1±5.2 | 15.4±4.5 | AD |
| Kullanılan ilaçlar, n | | | |
| Digoksin | 19 | 15 | |
| Diüretik | 23 | 20 | AD |
| ACE inhibitörü | 28 | 24 | |

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil, KAH: Koroner arter hastalığı, KH: Dakikada kalp hızı, NYHA: New York Heart Association, Pik VO_2 : Maksimal egzersizde tüketilen oksijen miktarı, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

di derecede artma, istirahat ve maksimal kalp hızında ciddi derecede azalma izlendi. Bu bulgular, Zotz ve ark.'nın (12) KKY de metoprolol tedavisinin kardiyopulmoner egzersiz test sonuçlarına olan etkisini araştıran çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Kalp Yetersizliği Bisoprolol Çalışması'nda (CIBIS); bisoprolol grubunda plaseboya göre daha fazla hastanın fonksiyonel kapasitelerinde düzelme görülmüştür (13). Kukin ve ark. (14) iskemik, idiyopatik ve primer kapak hastalığına bağlı KKY gelişen 67 hastada altı aylık metoprolol veya carvedilol tedavi sonrası her iki grupta da fonksiyonel kapasitede düzelme, pik oksijen tüketiminde artma, kalp hızında ciddi derecede azalma ve SVEF'da anlamlı derecede (%5) yükselme olduğunu; klinik, hemodinamik ve sol ventrikül fonksiyonunda görülen bu olumlu etkilerin her iki grupta da aynı düzeyde olduğunu tespit etmişler.

Bu çalışmaların aksine Australia New Zeland (ANZ) kalp yetersizliği araştırma grubu, iskemik dilate kardiyomyopati 415 hastada aldıkları tedaviye carvedilol eklenmesinin KPET olan etkisini araştıran çalışmalarında carvedilol alan grupta EF'de %5.5 artma olmasına rağmen egzersiz süresinde ve 6 dakika-lik yürüme zamanında her iki grup arasında anlamlı

Tablo 2: Bisoprolol grubunun bazal ve tedavi sonrası kardiyopulmoner egzersiz testi parametreleri

| Parametreler | Bazal | 3.ay | P |
|-----------------------------------|----------|----------|--------|
| Fonksiyonel kapasite, n | | | |
| NYHA Sınıf I | 0 | 6 | |
| NYHA Sınıf II | 18 | 18 | |
| NYHA Sınıf III | 8 | 2 | <0.001 |
| Yürüyüş zamanı, (sn) | 504±240 | 612±300 | 0.008 |
| İstirahat KH, (vuru/dak) | 87±14 | 77±16 | 0.01 |
| Maksimal KH, (vuru/dak) | 143±21 | 134±22 | 0.008 |
| Pik VO ₂ , (ml/kg/dak) | 17.1±5.2 | 18.6±5.2 | 0.049 |
| AT, (ml/kg/dak) | 8.4±2.3 | 9.5±2.1 | 0.016 |
| Pik VO ₂ /KH, (ml/dak) | 9.5±2.2 | 10.5±1.9 | 0.041 |
| VCO ₂ , (ml/dak/kg) | 1.2±0.4 | 1.2±0.3 | 0.8 |
| VE, (lt/dak) | 40±13 | 39±13 | 0.7 |

AT: anaerobik eşik düzeyi, KH: Kalp hızı, NYHA: New York Heart Association, PikVO₂: Maksimal egzersiz oksijen tüketim değeri, PikVO₂/KH: Maksimal oksijen tüketiminin kalp hızına oranı, VE: Dakika ventilasyon hacmi, VCO₂: Maksimal egzersiz karbondioksit üretim değeri.

Tablo 3: Kontrol grubunun bazal ve tedavi sonrası kardiyopulmoner egzersiz testi parametreleri

| Parametreler | Bazal | 3.ay | P |
|-----------------------------------|----------|----------|------|
| Fonksiyonel kapasite, n | | | |
| NYHA Sınıf I | 0 | 2 | |
| NYHA Sınıf II | 16 | 13 | |
| NYHA Sınıf III | 6 | 7 | 0.65 |
| Yürüyüş zamanı, (sn) | 378±162 | 426±210 | 0.16 |
| İstirahat KH, (vuru/dak) | 93±19 | 94±22 | 0.63 |
| Maksimal KH, (vuru/dak) | 149±26 | 146±19 | 0.6 |
| Pik VO ₂ , (ml/kg/dak) | 14.4±4.5 | 16.1±3.6 | 0.28 |
| AT, (ml/kg/dak) | 8.4±3.8 | 8.9±2.9 | 0.32 |
| Pik VO ₂ /KH,(ml/dak) | 7.8±3.2 | 8.4±2.6 | 0.2 |
| VCO ₂ (ml/dak/kg) | 1.1±0.5 | 1.1±0.6 | 0.55 |
| VE, (lt/dak) | 37±11 | 36±12 | 0.6 |

AT: anaerobik eşik düzeyi, KH: Kalp hızı, NYHA: New York Heart Association, PikVO₂: Maksimal egzersiz oksijen tüketim değeri, PikVO₂/KH: Maksimal oksijen tüketiminin kalp hızına oranı, VE: Dakika ventilasyon hacmi, VCO₂: Maksimal egzersiz karbondioksit üretim değeri.

fark olmadığını, buna karşın egzersiz kapasitenin daha düşük "double-product" ta korunmuş olduğunu bildirmişlerdir (15). Woodley (16) iskemik ve dilate kardiyomyopati hastalarda bucindolol tedavisinin maksimal oksijen tüketiminde ve egzersiz süresinde değişiklik yapmadığını bulmuştur. Beta blokerlerin maksimal egzersiz kapasitesini artırmamalarının nedeni egzersize bağlı kalp hızı artışının normalden daha az olmasına bağlanmaktadır (17). Bucindolol tedavi sonrası pik egzersiz süresi ile pik kalp hızı arasında korelasyon bulunmuştur (18). Beta bloker tedavi sonrası pik VO₂ tüketiminde artma olmayan çalışmalarda bile daha düşük kalp hızında maksimal egzersiz kapasitenin aynı düzeyde korunduğu görülmektedir (15, 16). Bu şekilde daha düşük kalp hızında egzersiz kapasitenin korunması kardiyak effektivitenin arttığının göstergesidir. Anderson ve ark. (19) beta bloker tedavi sonrası egzersiz kapasitesinde artma olmamasına rağmen ventrikülün daha yüksek EF ve stroke volüm indeksi ile beraber daha etkili çalıştığını göstermiştir. Beta blokerler SV sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunu düzelterek kardiyak performansı artırmaktadır. Kim ve ark. (10) kardiyomyopati hastalara metoprolol ilavesinin; SV diyastolik relaksasyon bozukluğunu düzelterek ve miyokardiyal "stiffness"i azaltarak SV diyastol sonu basıncını düşürdüğünü, SV kontraksiyonu artırarak SVEF'nu yükselttiğini bildirmişlerdir.

Pik VO₂ değeri kalp debisine (CO) ve arteriyovenöz oksijen farkına (A-V O₂) bağlıdır. CO=atım hacmi x kalp hızı (HR) olduğuna göre; pik VO₂/HR =atım hacmi x A-V O₂ sonucu çıkar (8). Çalışmamızda atım hacmiyle doğru orantılı olan pik VO₂/HR değerinde anlamlı bir artışın görülmesi (her bir atım hacmi ile uzaklaştırılan O₂ miktarında artma), KKY tedavisine beta bloker ilavesinin atım hacmini arttırması ve sol ventrikül diyastol sonu basıncını düşürmesine bağlı olabilir (6,11).

Beta blokerlerin önemli etkilerinden biri de istirahat ve maksimal kalp hızlarını düşürmesidir. Çalışmamızda üç aylık 5 mg/gün bisoprolol tedavisinden sonra istirahat kalp hızında dakikada 10 ve maksimal kalp hızında 8 atımlık bir azalma gözlemlendi. Çalışmamızda görülen istirahat ve maksimal kalp hızındaki azalma daha önce metoprolol ile yapılan çalışmalarda azalmadan daha düşüktür (12). Bu, çalışmamızda kullanılan beta bloker dozunun düşük olmasına (bisoprolol 5mg/gün) bağlı olabilir.

Bunlara ek olarak Kalp Yetersizliği Bisoprolol Çalışması II (CIBIS-II) (5) ve Kalp Yetersizliğinde Metoprolol CR/Zok Randomize Çalışması (MERIT-HF) (20),

kalp yetersizliği tedavisinde beta blokerlerin kullanımının ani ölüm ve tüm ölüm riskini azaltacağını göstermiştir.

Çalışmalarda farklı protokollerin kullanılması sonuçlarını etkileyebilir. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası maksimal egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi treadmill egzersiz testinde maksimal oksijen tüketimi ölçülerek yapıldı. Maksimal egzersiz kapasitesi ANZ kalp yetersizliği çalışma grubunda treadmill testinde egzersizde maksimal egzersiz süresi hesaplanarak yapıldı (15). Maksimal egzersiz kapasitesi MIC çalışmasında bisiklet stres testi ile maksimal oksijen tüketimi ölçülerek belirlenmiştir (12). Maksimal egzersiz kapasitesi kalp hızına bağlı olduğu için KKY'de efor kapasitenin düzeldiğini pik VO₂ ile değerlendirmek farklı dozda ve çeşitte beta blokerler için yeterli olmayabilir. Weber ve ark. (21) SV fonksiyon bozukluğu olan hastalarda carvedilol tedavisi sonrası maksimal kalp hızında ciddi düşme, maksimal egzersiz kapasitesinde artma bulmamışlardır. Fakat Waagstein ve ark. (22) KKY hastalarda metoprolol tedavisi sonrası maksimal kalp hızında değişim olmadığı için maksimal egzersiz kapasitesinde artma bulmuşlardır.

Sonuç olarak: Hafif-orta derecede kalp yetersizliği olan hastalar, diüretik ve ACE inhibitörlü standart tedaviye bisoprolol eklenmesini iyi tolere etmektedir. Beta bloker tedavisi fonksiyonel kapasiteyi düzeltmekte, egzersiz süresini ve pik egzersiz kapasitesini artırmaktadır.

Kaynaklar

1. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. J Am Coll Cardiol 1992; 85: 790-804.
2. Esler M, Kaye D, Lambert G, et al. Adrenergic nervous system in heart failure. Am J Cardiol 1997; 80: 71-141.
3. Tan L, Jalil JE, Pick R, Janicki LS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. Circ Res 1991; 69: 1185-95.
4. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
5. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
6. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1225-31.

7. Bristow MR. B-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558-69.
8. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R: Principles of exercise testing and interpretation. Lea & Febiger; 1994. p. 53-111. Philadelphia.
9. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
10. Kim MH, Devlin WH, Das SK, Petrusha J, Montgomery D. Effects of B-adrenergic blocking therapy on left ventricular diastolic relaxation properties in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 100: 729-35.
11. Dubach P, Myers J, Bonetti P, et al. Effects of bisoprolol fumarate on left ventricular size, function, and exercise capacity in patients with heart failure: analysis with magnetic resonance myocardial tagging. *Am Heart J* 2002; 143: 676-83.
12. Zotz SG, Zotz RJ, Sigmund M, et al. MIC trial: metoprolol in patients with mild to moderate heart failure: effects on ventricular function and cardiopulmonary exercise testing. *Eur J Heart Failure* 2000; 2: 175-81.
13. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS): a randomized trial of B-blockade in heart failure. *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
14. Kukin ML, Kalman J, Charney RH. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2645-51.
15. Australia New Zeland Heart Failure Research Collaborative Group. Effect of carvedilol a vasodilator beta blocker in patient with congestive heart disease. *Circulation* 1995; 92: 212-8.
16. Woodley SL, Gilbert EM, Anderson JL, et al. Beta-blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991; 84: 2426-41.
17. Wisenbauc GT, Katz I, Davis J, et al. Long-term (3 month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1094-100.
18. Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, et al. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89: 1632-42.
19. Anderson B, Lundqvist-Blomstrom C, Hedner T, Waagstein F. Exercise hemodynamics and myocardial metabolism during long-term beta-adrenergic blockade in several heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1059-66.
20. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
21. A Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol* 1985; 52: 22A-31A.
22. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. For the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-6.