

# Bir Beta—1 Selektif Blokerin Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalarında Etkisi

Sedat BOYACIOĞLU

THE EFFECT OF A BETA-1 SELECTIVE BLOCKER  
ON CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE PATIENTS

Karadeniz üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, TRABZON

Geliş Tarihi: 21 Mayıs 1985

## ÖZET

*Kardiyoselektif diye adlandırılan bir beta adrenerjik reseptör bloker olan atenololun kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOA) solunum fonksiyonlarına etkisi kontrollü bir çalışmayla incelendi.*

*Ağız yoluyla ve tek dozda verilen 100 mg. atenolol ile kontrol grubunda solunum fonksiyonlarında ZEV<sub>j</sub> (Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volum) ve ZEA (Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı) değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak önemli değişiklik olmazken, hasta grubunda ZEV<sub>j</sub> değerinde % 20 (p < 0.05) ve ZEA değerinde % 33 (p < 0.14) oranlarında düşüş kaydedildi. Bozulan bu değerler salbutamol inhalasyonu ile başlangıç değerlerine çok yaklaştı.*

Anahtar Kelimeler: Beta-1 Selektif Blokerler, atenolol, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), solunum fonksiyonları.

T Kİ Tıp Bil Araş Dergisi C.4, s. 1-2, 1986, 78-81

## SUMMARY

*The effect of a so-called "cardioselective" beta adrenoceptor blocker atenolol on pulmonary functions in chronic obstructive lung disease (COLD) was investigated in a controlled study.*

*With 100 mg. oral and single dose atenolol decreases of 20% (p < 0.05) in FEV<sub>j</sub> (forced expiratory volume in first second) and 33% (p < 0.14) FEF<sub>25-75</sub> (forced midexpiratory flow rate) values were observed. In our control group the changes in these values were not statistically significant.*

*After inhalation of salbutamol the effected of FEV<sub>i</sub> and FEF<sub>g,jg</sub> has raised very near to the. initial values (p < 0.4) and (p < 0.33).*

Key words: Beta-1 Selective Blockers, atenolol, chronic obstructive lung disease (COLD), pulmonary functions.

T J Research Med Sci V. 4, N. 1-2, 1986, 78-81

## MATERIAL ve METOD

**Hasta Grubu:** Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Ana Bilim Dalında kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı konmuş 20 hastadan oluştu. Bunlardan 14 u erkek, ve 6'sı kadındı. Genel yaş ortalaması 44.8 ± 12.7 idi. En küçük yaş 18 ve en büyük yaş 73 idi.

**Kontrol Grubu:** Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Ana Bilim Dalında kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmadığı ispatlanmış 21 kişiden oluştu.

Bunlardan 13 u erkek ve 8'i kadındı. Genel yaş ortalaması 44.6 ± 11.7 idi. En küçük yaş 20 ve en büyük yaş 59 idi.

Her iki gruptaki kişilerde de akut veya kronik kalp yetmezliği belirtileri yoktu.

Yaklaşık 20 yıl önce hizmete sunulan beta adrenerjik reseptör blokerleri günümüzde başta kardiyovasküler olmak üzere birçok sistem hastalığında yaygın olarak kullanılmaktadır (1, 3, 19). Bu ilaçlar bronkospazma yol açabileceklerinden kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOA) kullanımları sınırlıdır (18) ve selektif olmayan adrenerjik reseptör blokerlerinin bu hastalarda kullanımı kontredikedir.

Lands ve ark.'mm (15, 16) beta adrenerjik reseptörleri "kardiyak" beta-1 ve "bronşiyal" beta-2 olarak sınıflandırmasından sonra sadece kardiyak reseptörler üzerine etkili olan beta blokerler KOA'da kullanılır olmuştur (5-23). Bunlardan biri olan atenolol ülkemizde de kullanılmaktadır (11).

Çalışmamızda atenololun KOA'da solunum fonksiyonlarına etkisini ve bu hastalardaki kullanım emniyetini inceledik.

Hasta grubunu oluşturmak için daha önce klinik olarak ve solunum fonksiyonu testleri yardımıyla KOAH tanısı konulan hastaların tüm bronkodilatatör ilaçları 24 saat önceden kesildi. Bunu takibeden bir bronkodilatatör olan salbutamol 2 püskürtme dozunda (200 mikrogram) inhale ettirildi ve 15 dakika sonra solunum fonksiyonlarına yeniden bakıldı. Salbutamol inhalasyonu sonrasında ZEV<sup>^</sup> değerleri daha önceki değerlere göre en az % 15 oranında artış olanlar réversible tipte KOAH olarak kabul edildi ve çalışmaya ahdı (2). Böylece hava yollarındaki darlıkları sabitlemiş ve herhangi bir şekilde spazmı artırılıp azaltılmayacak hastalara 24 saat herhangi bir ilaç verilmedi.

Çalışma sabahı hasta ve kontrol gruplarının başlangıç ZKYj ve ZEA değerleri ile elektrokardiogram ile kalp hızları kaydedildi. 100 mg. oral ve tek doz atenolol verildi. 5 saat sonra ZEVj, ZEA ve EKG tekrarlandı. ZEV<sub>1</sub>, ZEA değerlerinde başlangıça göre düşüş olanlara salbutamol inhale ettirilip 15 dakika sonra ZEVj, ZEA değerleri yeniden kaydedildi.

Solunum fonksiyonları "Vitalograph, 1980" marka kuru sistem spirometre ile değerlendirildi.

Bulguların istatistik analizinde "Student in t testi" kullanıldı.

#### BULGULAR

Hasta grubunda 100 mg. atenolol verildikten 5 saat sonra ZEV<sub>1</sub> değeri 1.59 ± 0.74 lt. den 1.28 ± 0.69 lt'ye düştü ( % 20, p < 0.05). Fark istatistiksel olarak önemli bulundu. Kontrol grubunda ise ZEV<sub>1</sub> değeri 3.32 ± 0.68'den 3.29 ± 0.68 lt'ye düştü (% 8, p < 0.45). Fark, istatistiksel olarak önemli bulunmadı (Tablo I).

Tablo - I

Hasta ve Kontrol Gruplarında 100 mg. Atenolol'un ZEV<sub>1</sub> Değerlerine Etkisi

	ZEV <sub>1</sub> (Litre) (Genel Ortalama + Standart Yapma)	
	Hasta Grubu n: 20	Kontrol Grubu n:21
Başlangıç	1.59 ± 0.74	3.32 ± 0.67
Atenolol ile	1.28 ± 0.69 (p < 0.05)	3.29 ± 0.68 (p < 0.45)

Hasta grubunda, 100 mg. atenolol verildikten 5 saat sonra ZEA değerleri 0.90 ± 0.55 lt/sn.'den 0.61 ± 0.39 lt/sn.'ye düştü (% 33, p < 0.14). Fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Kontrol grubunda ise ZEA değerleri 3.78 ± 1.10 lt/sn.'den 3.61 ± 1.18 lt/sn.'ye düştü (% 4, p < 0.38). Fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı (Tablo II).

Tablo - II

Hasta ve Kontrol Gruplarında 100 mg. Atenolol'un ZEA Değerlerine Etkisi

	ZEA (Litre/saniye) (Genel Ortalama + Standart Sapma)	
	Hasta Grubu No. 20	Kontrol Grubu No. 21
Başlangıç	0.90 ± 0.55	3.78 ± 1,10
Atenolol ile	0.61 ± 0.39 (p < 0.14)	3.61 ± 1.18 (p < 0.38)

Hasta grubunda atenolol ile düşmüş olan ZEV<sup>^</sup> ve ZEA değerleri salbutamol ile başlangıç değerlerine döndü. Başlangıç ile salbutamol inhalasyonu sonrası değerler arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı (Tablo III).

Tablo - III

Başlangıç ile Salbutamol Sonrası ZEV<sub>1</sub> ve ZEA Değerleri

	ZEV <sub>1</sub> (Litre) (Gen. ort. ± st. sp)	ZEA (Litre/sn.) (Gen. ort. ± st. sp)
Başlangıç	1.59 ± 0.74	0.90 ± 0.55
Salbutamol	1.53 ± 0.74 (p < 0.4)	0.91 ± 0.59

Hasta ve kontrol gruplarında atenolol ile kalp hızı belirgin olarak düştü. Değerler Tablo IV'de gösterilmiştir.

Tablo - IV

100 mg. Atenololun Kalp Hızına Etkisi

	Kalp Hızı (Atım/dk.) (Genel Ortalama ± St. Sp.)	
	Hasta Grubu n: 20	Kontrol Grubu n:21
Başlangıç	87.8 ± 14.8	83.4 ± 8.9
Atenolol	67.0 ± 12.1 (p < 0.001)	62.3 ± 6.9 (p < 0.001)

Olgular ile ilgili tüm değerler Tablo V'de verilmiştir.

Tablo

Çalışma ve Kontrol Gruplarında Başlangıç, Atenolol Sonrası ve Salbutamol Sonrası Değerler

		Başlangıç Sonrası	Atenolol Sonrası	Salbutamol
Z1A J (Litre) Gen. Ort. ± St. Sp.	Çalışma Grubu (n: 20)	1.59 ± 0.74	1.28 ± 0.69	1.53 ± 0.74
	Kontrol Grubu (n:21)	3.32 ± 0.67	3.29 ± 0.68	
ZKA (Litre/Sn.) Gen. Ort. t St. Sp.	Çalışma (i ruhu (n:20)	0.90 ± 0.55	0.61 ± 0.39	0.91 ± 0.59
	Kontrol Grubu (n:21)	3.78 ± 1.10	3.61 ± 1.18	
Kalp Hızı Gen. Ort. t St. Sp.)	Çalışma Grubu (n:20)	87.8 ± 14.8	67.0 ± 12.1	
	Kontrol Grubu (n:21)	83.4 ± 8.9	62.3 ± 6.9	

## TARTIŞMA

Çalışmamızda kardioselektif bir beta adrenerjik reseptör blokeri olan atenololun kronik obstrüktif akciğer hastalarında (KOA) solunum fonksiyonlarına etkisi incelendi.

Çalışmaya salbutamol ile ZEV<sup>^</sup> değerinde en az % 15 artış olanlar alındı. Böylece bronş obstrüksiyonu sabit olup, herhangi bir şekilde artırılmayacak hastalar çalışma dışı tutuldu. Bundan önceki bazı çalışmalarda bu dikkate alınmamış ve beta blokerlerinin KOA'da rahatça kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (19, 20).

Çalışmamızda atenolol dozu 100 mg. olarak seçildi. Bu doz kardiyak açıdan istenilen etkiyi sağlayan en yüksek dozdur (11). Nitekim, çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında bu doz ile kalp hızı belirgin olarak düşmüştür.

Literatürde, kardioselektif olduğu söylenen, atenololun KOA'da solunum fonksiyonlarına etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda (7,24) atenololun bu hastalarda son derece güvenilir bir şekilde kullanılabileceği öne sürülürken, diğerleride (9,13, 27) solunum fonksiyonları ileri derecede etkilenmektedir.

Bizim çalışmamızda ise atenolol KOA'da solunum fonksiyonlarında belirgin bozulmaya yol açtı. Ancak bu bozulma salbutamol ile kısa sürede düzeldi. Lands ve ark.'ın (15,16) sınıflamasına göre beta adre-

nerjik reseptörler "kardiyak" beta-1 ve "bronşiyal" beta-2 olmak üzere 2 tiptir. Yalnız beta-1 reseptörleri bloke eden ilaçların teorik olarak bronşlara etkisi olmamalıdır. Oysa bulgularımız ve literatür çalışmaları aynı doğrultuda değildir (5, 6,12, 23).

Deney hayvanlarında çeşitli organlarda beta-1 ve beta-2 reseptörlerinin kesin olarak ayrıldığı ve belli oranlarda dağıldıkları gösterilmiştir (8, 10, 17). Aynı durum akciğerler için de söz konusudur. Kardiyoselektif olarak verilen beta blokerler, akciğerlerde belli bir oranda bulunan beta-1 reseptörlerini bloke etmekte ve KOA'lı hastalarda bronkokonstrüksiyonu artırarak kötü yönde etkilemektedirler.

Bir beta blokeri ilacın, beta-2 uyarıcılarının bronkodilatasyon yapıcı etkisini baskılayıp, baskılamaması, o ilacın beta-1 selektif olduğu hakkında karar verilmesinde önem taşır. Atenolol'de, çalışmamızda olduğu gibi, salbutamolun etkisini baskılamamıştır.

Bu atenololun beta-2 reseptörlerini bloke etmediğini, bronş spazmı yapıcı etkisinin akciğerlerde az oranda bulunan beta-1 reseptörlerinin blokajı yolu ile olduğunu gösterir.

Belki de "kardiyoselektivite" yerine "beta-1 selektivite" deyimini kullanmak daha doğru olacaktır.

Çalışmamıza göre atenolol "beta-1 selektif" etki gösteren ve bu nedenle beta-2 uyarıcılarıyla beraber verildiğinde KOA emniyetle uygulanabilecek bir beta adrenerjik reseptör blokeridir.

#### KAYNAKLAR

1. Advances in Beta-Blocker Therapy 11: Proceedings of the second international Bayer beta-blocker symposium, Venice, 1981.
2. Akkaynak S: Solunum Hastabklan, 3. Baskı, Tas. Kitapevi, Ankara; s. 394, 1980.
3. American Medical Association Department of Drugs: AMA Drug Evaluation, 2 nd ed., Acton, Mass.: pp. 17-19, 1973.
4. Assem ESK, RA Banks: Practolol induced drug eruption, Proc. Roy. Soc, Med, 66: pp. 179-180, 1973.
5. Barret AM: The Pharmacology of Practolol, Postgrad Med J (Suppl): pp. 7-12, 1971.
6. Beil M, WT Uler: Effects of a new Cardioselective Beta-adrenergic Blocker (Atenolol) on Airway Resistance in COPD, Arzneim Forsch, 27: pp. 419-422, 1977.
7. Benson WT, WT Berril, JM Cruickshank, et al.: A Comparison of four Beta Adrenoceptor Antagonists in Patients with Asthma, Postgrad Med J, 53: p. 145, 1977.
8. Carlson E, B, Abhad, A Brandstör, B Barlsson: Differentiated Blockade of Chronotropic Effects of Various Adrenergic Stimuli in the Cat Heart, Life Sci, 11: pp. 953-958, 1972.
9. Decalmer BPS, SS Chatterjee, RS Croxson, JM Cruickshank: A Comparison of Three Beta Adrenergic Antagonist in Patients with Airways Obstruction, Acta Ther, 3: p. 99, 1977.
10. Engel G: Identification of Different Subgroups of Beta Receptors by means of Binding Studies in Guinea Pig and Human Lung, Triangle, 19: p. 69, 1980.
11. Frischman WH: Drug Therapy: Atenolol and Timolol, Two New Systemic B-adrenoceptor Antagonists, N Eng J Med, 306: pp. 1456-1461, 1982.
12. Greeffhorst APM, CLA Van Herwaarden: Comparative Study of the Ventilatory Effects of Three Beta-1 Selective Blocking Agents in Asthmatic Patients, Eur J Clin Pharmacol, 20: pp. 417-421, 1981.
13. Greeffhorst APM, CLA Van Herwaarden: Ventilatory Effects of Beta-blockers and Characteristic of Patients with COPD, Chest, 81: pp. 774-775, 1982.
14. Kaplan NM: Beta Blocker Therapy in Cardiovascular Disease: An International Review, Prim Cardiol (Suppl), 1: pp. 55-108, 1980.
15. Lands AM, A Arnold, JP Mac Auliff, FP Luduena, T Brow: Differentiation of Receptor Systems Activated by Sympathomimetic Amines, Nature, 214: p. 587, 1967.
16. Lands AM, FP Luduena, BJ Buzzo: Differentiation of Receptors Responsive to Isoproterenol, Life Sci, 6: p. 2241, 1967.
17. Minneman KP, PB Monhoff: Classification and Quantitation of Beta-adrenergic Receptor Subtypes, Biochem Pharmacol, 29: p. 1317, 1980.
18. McNeill RS: Effect of a Beta Adrenergic Blocking Agent, Propranolol on Asthmatics, Lancet, 2: pp. 1101-1102, 1964.
19. Nordstör L, F MacDonald, F Gobel: Effect of Propranolol on Respiratory Function and Exercise Tolerance in Patient with COLD, Chest, 67: pp. 287-292, 1975.
20. Perks W, S Chatterjee, R Croxson, J Cruickshank: Comparison of Atenolol and Alprenolol in Patients with Angina and Hypertension Co-existent with Chronic Airways Obstruction, Br J Clin Pharmacol 5: pp. 101-106, 1978.
21. Richardson PS, GM Sterling: Effects of Beta Adrenergic Receptor Blockade on Airway Conductance and Lung Volumes in Normal and Asthmatic Subjects, Br Med J, 3: pp. 143-145, 1969.
22. Simpson WT: Nature and Incidence of Unwanted Effects with Atenolol, Postgrad Med J. 53: p. 162, 1977.
23. Singh et al.: Effects of Cardioselective Beta Blockade of Specific Airway Resistance in Normal Subjects and in Patients with Bronchial Asthma, Clin Pharmacol Ther, 19: pp. 493-501, 1976.
24. Vilsvik JS, J Schaaning: Effects of Atenolol on Cardiac and Ventilatory Function with Chronic Asthma, Br Med J, 2: p. 453, 1976.