

ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA KALSİYUM KANAL BLOKERİ NİTRENDİPİN'İN KAN BASINCINA VE SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARINA ETKİSİ*

Dr.Olcay Sağkan**, Dr.Ercüment Ovalı***, Dr.Aykut Aykın***

ÖZET

Hafif ve orta dereceli hipertansiyonda oral 4 hafta verilen 20 mg Nitrendipinin kan basıncı, kalbin sistolik fonksiyonları (EF, Vcf, Kont.Z.), diyastolik fonksiyonları (Rel.Z.), MASS ve SVADK üzerine etkisi araştırıldı. Kontrol grubu olarak 10 normal birey alındı. Çalışma grubuna ise hafif ve orta dereceli esansiyel hipertansiyonlu 21 olgu alındı. Tüm kontrol grubuna ve 15 hastaya tedavi öncesi ve tedavinin 4. haftası sonunda ekokardiyografik çalışma yapıldı. Kan basınçları tedavinin 1., 2. ve 4. haftası sonunda ölçüldü. Hipertansif hasta grubunda sistolik kan basınçlarında % 19, diyastolik kan basınçlarında % 17 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi. Nabızda ise anlamlı bir değişiklik olmadı. Yapılan ekokardiyografik çalışmalarda tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Meydana gelen yan etkiler geçici olup bir hasta dışında tedaviyi kesmeyi gerektirmedi. Sonuçta hafif ve orta dereceli hipertansiyonda Nitrendipinin sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine olan etkisinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler : Hipertansiyon, Nitrendipin, Sol ventrikül fonksiyonları.

* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışmalarından. 4-7 Ekim 1989 Kardiyoloji Toplantısı (Adana)'nda tebliğ edilmiştir.

** Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü.

*** Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

SUMMARY

EFFECT OF NITRENDIPINE ON LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH MILD TO MODERATE ESSENTIAL HYPERTENSION

The effects of 20 mg/day oral Nitrendipine on blood pressure, systolic (ejection fraction (EF), fiber shortening velocity (Vcf), contraction time (Kont.Z.)) and diastolic (relaxation time (Rel.Z.)) functions of the left ventricle, left ventricular mass (MASS) and posterior wall thickness in mild to moderate hypertension were evaluated. The study was carried out on 21 patients with uncomplicated mild to moderate hypertension for a period of four weeks and 10 normal subjects were taken as controls. Blood pressures were measured in the 1st, 2nd, and 4th weeks, and M-mode echocardiographic studies were performed before and after the 4th week of treatment. Statistically significant decreases were found in systolic (19 %) and diastolic (17 %) blood pressures. At the end of the study it has been found that Nitrendipine had a effect on systolic, diastolic functions and hypertrophy of left ventricle but it has been concluded that this effect was meaningless statistically.

Hipertansiyonun gelişiminde ve devamında damarların düz kaslarındaki kalsiyum iyon akımında meydana gelen değişiklikler önemli rol oynar. Kalsiyum kanal blokerleri, kalsiyum iyonlarının hücre içine akımını ve sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarının salınımını önlerler. Damarların alfa adrenerjik uyarılara yanıtını azaltırlar. Bu etkileri sonucunda düz kaslarda relaksasyona neden oldukları için hafif ve orta dereceli hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır¹⁻⁵.

Kalsiyum kanal blokerlerinden yeni geliştirilen nitrendipin 1,4 dihidropridin türevidir. Selektif olarak arteryel düz kaslara etki etmektedir. Birçok çalışmada Nitrendipinin damar düz kaslarına etkisi incelenmekle birlikte sol ventrikül fonksiyonlarına olan etkisi yeterince incelenmemiştir.

Bu çalışmada amaç, Nitrendipinin hafif ve orta dereceli hipertansiyonlu hastalarda kan basıncına etkileri yanında sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarına etkilerini incelemektir.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran esansiyel hipertansiyonlu 21 olgu ve kontrol grubu olarak 10 normal birey incelendi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 37 ± 1.7 yılı. Bunun 3'ü kadın, 7'si erkekti. Hasta grubunun yaş ortalaması ise 41.6 ± 2.3 yılı. Bunun da 8'i erkek, 13'ü kadındı. Hastaların ortalama hipertansiyon süreleri 2.7 yılı.

Kontrol grubu ve hasta grubu çalışma öncesi bir hafta süreyle hiçbir ilaç kullanmadı. Tüm olguların normal ve eforlu EKG'leri (treadmill) çekilerek koroner arter hastalığı ekarte edildi. Hastaların hiçbirinde konjenital kalp hastalığı, valvülopati, kardiyomyopati gibi ek bir patoloji yoktu. Hasta grubu sekonder hipertansiyon yönünden araştırıldı. Kan biyokimyası, idrar analizleri, telekardiyografi, böbrek ve sürrenal gland ultrasonları ve dakikalık İVP'leri yapıldı. Kan basınçları sakin, oturur pozisyonda sağ brakial arter üzerinden Korotkow seslerinin 1. ve 5. fazları kullanılarak ölçüldü. Sistolik kan basınçları (SKB) 160 mmHg'nın üzerinde, diyastolik kan basınçları (DKB) 95-114 mmHg'nın arasında olan olgular çalışmaya alındı. Hasta gruba nitrendipin oral 20 mg tek doz tablet halinde verildi. Tedavi altında olan hastaların 1., 2. ve 4. haftalarında kan basınçları ölçüldü. Kontrol grubunun tümüne, hasta gruptan ise 15 olguya test öncesi ve testin 4. haftası sonunda M-mode ekokardiyografi uygulandı. Ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastol sonu çapı (DSC), sistol sonu çapı (SSÇ) ejeksiyon fraksiyonu (EF), ortalama dairesel lif kısalma hızı (Vcf), kontraksiyon zamanı (Kont. Z.) ve sol ventrikül kas kitlesi (MASS) Feigenbaum⁶ kriterlerine göre hesaplandı. Diyastolik fonksiyonun bir göstergesi olan relaksasyon zamanı (Rel.Z.) ise Goldberg⁷ kriterlerine göre hesaplandı. Sol ventrikül arka duvar kalınlığını (SVADK) hesaplamak için ekokardiyografide: a) Relaksasyonun başlangıcı, b) Hızlı doluş safhası, c) a dalgası bitimindeki 3 bölgeden endokard ile epikard arasındaki mesafe ölçüldü. Ortalamaları alındı. Bulunan tüm parametreler istatistiksel olarak eşleşmiş t testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Kontrol grubu (normal), tedavi öncesi (grup 1) ve tedavinin 4. haftasını bitiren grupların (grup 2) ortalamaları, ortalamalar arası farkın karşılaştırılması Tablo I'de gösterilmiş ve istatistiksel anlamlılık belirtilmiştir. Tablo II'de 4 hafta süreyle izlenen hastalarda incelediğimiz parametrelerdeki değişiklikler % olarak

sunulmuştur. Tablo III'de ise tedavi öncesi sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları normale nazaran belirgin olarak bozuk olan hipertansif hastalarda tedaviden sonra meydana gelen değişiklikler % olarak gösterilmiştir. Tablo IV'de ise meydana gelen yan etkiler incelenmiş, yüzdeleri belirtilmiştir. Tablo I'de görüldüğü gibi SKB, DKB, Vcf, Kont.Z., Rel.Z., MASS'da kontrol grubu ile grup 1 arasında anlamlı değişiklikler saptanmıştır (SKB, DKB, Vcf, Kont.Z., Rel.Z. için $p < 0.001$, MASS için $p < 0.05$). Yine aynı tabloda grup 1 ile grup 2 arasında SKB, DKB arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma bulundu ($p < 0.0001$). Fakat diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı. Hasta olgularında SKB % 19, DKB'da % 17 oranında azalma gözlemlendi. Tablo II'de tedavi altındaki tüm olgularda nitrendipinden sonra EF % 60, Vcf'nin % 34 olguda arttığı, Kont.Z.'nin % 40 olguda azaldığı, Rel.Z.'nin % 54 olguda kısaldığı görülmektedir.

Tablo I. Gruplarda Kan Basıncı İle Sol Ventrikül Fonksiyon Değerleri.

	ORTALAMALAR			ORTALAMALAR ARASI FARKIN ÖNEM DEĞERİ	
	Normal (n:10)	Grup I (n:20)	Grup II (n:20)	Normal-Grup I (p)	Grup I-Grup II (p)
SKB	119.7±4.26	162.3±4.27	131.3±2.09	< 0.0001	< 0.0001
DKB	77.8±3.11	100.3±1.57	83±1.24	< 0.0001	< 0.0001
Nabız	74.8±3.12	76.6±1.91	77.46±2	AD	AD
*	Normal (n:10)	Grup I (n:15)	Grup II (n:15)	Normal-Grup I (p)	Grup I-Grup II (p)
DŞÇ	5.57±0.14	5.94±0.24	6.16±0.29	AD	AD
SSÇ	4.23±0.13	4.56±0.91	4.69±0.21	AD	AD
EF	0.55±0.02	0.53±0.02	0.56±0.02	AD	AD
Vcf	0.80±0.03	0.53±0.04	0.49±0.02	< 0.0001	AD
Kont. Z.	0.30±0.02	0.45±0.02	0.48±0.02	< 0.0001	AD
Rel. Z.	0.18±0.01	0.30±0.02	0.29±0.01	< 0.0001	AD
SVADK	0.60±0.04	0.64±0.04	0.60±0.03	AD	AD
MASS	144.9±14.22	201.22±21.3	198±20.1	< 0.05	AD

* Grup I ve II'deki SKB, DKB, nabız 20 hastada çalışıldı. Bu hastaların 15'inde de ekokardiyografik çalışma ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi.

DŞÇ : Diyastol sonu sol ventrikül çapı (cm) Rel. Z. : Relaksasyon zamanı (sn)
SSÇ : Sistol sonu sol ventrikül çapı (cm) SVADK : Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
EF : Ejeksiyon fraksiyonu (%) MASS : Sol ventrikül kas kitlesi (gr)
Vcf : Ortalama dairesel lif kısalma hızı (circ/sn) SKB : Sistolik kan basıncı (mmHg)
Kont.Z.: Kontraksiyon zamanı (sn) DKB : Diyastolik kan basıncı (mmHg)
AD : Anlamlı değil

Tablo II. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, nitrendin'den önce ve tedavinin 4.haftası sonunda incelenen parametrelerde saptanan değişiklikler.

İncelenen Parametre	Artma			Azalma		Aynı	
	Olgu sayısı	Olgu sayısı	(%)	Olgu sayısı	(%)	Olgu sayısı	(%)
SKB*	20	-	-	20	100	-	-
DKB*	20	-	-	20	100	-	-
Nabız	20	7	35	5	25	8	40
DŞÇ	15	8	53	6	41	1	6
SSÇ	15	8	53	6	41	1	6
EF	15	9	60	6	40	-	-
Vcf	15	5	34	10	66	-	-
Kont. Z.	15	7	46	6	40	2	14
Rel. Z.	15	4	26	8	54	3	20
SVADK	15	6	40	7	46	2	14
MASS	15	7	47	8	53	-	-
Vücut ağırlığı	20	-	-	-	-	20	100

Kısaltmalar Tablo I'in altında açıklanmıştır.

* : Parametrelerde saptanan değişiklikler, istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo III. Esansiyel hipertansiyonlu 21 olgunun 9'unda (% 43 olguda), nitrendipin tedavisi ile görülen yan etkiler.

Yan etkiler	1. Hafta		2. ve 4. Hafta	
	Olgu sayısı	(%)	Olgu sayısı	(%)
Baş ağrısı	8	38	-	-
Flushing	3	14	-	-
Çarpıntı	3	14	-	-
Toplam	9	43	-	-

Çalışma grubumuzda ilk haftalarda tedaviye bağlı yan etki % 43 oranında (baş ağrısı % 38, çarpıntı % 14, flaşing % 14) görüldü ve bunu izleyen haftalarda kayboldu (Tablo III). Vücutta su ve tuz tutulumunun bir göstergesi olarak kabul ettiğimiz vücut ağırlığında artış hiçbir olguda bulunamadı. Vücut ağırlıkları grup 1'de ortalama 76 ± 2.4 kg, grup 2'de 75 ± 2.4 kg idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

TARTIŞMA

Bir dihidropridin derivesi olan nitrendipin özellikle L tipi yavaş kalsiyum kanallarına etki ederek kalsiyumun hücre içine girişini engeller. Damar düz kaslarında bu tip kanallar daha fazla olduğu için, Nitrendipinin esas etki yeri damar düz kaslarıdır. Yapılan birçok çalışmada ise Nitrendipinin istirahat membran potansiyeli daha az negatif olan dokularda etkin olduğu, bu nedenle de damar düz kaslarında daha fazla etkili olduğu belirtilmektedir⁸⁻¹⁰.

Nitrendipin hipertansiyonda önemli rol oynayan kalsiyumun hücre içine girişini ve sarkoplazmik retikulumdan serbest bırakılmasını önleyerek vazodilatasyon yapar ve periferik vasküler rezistansı önemli ölçüde azaltır^{4,5,8-10}.

Bu çalışmada Nitrendipin verilen hafif ve orta dereceli esansiyel hipertansiyonlu hastalarda SKB'da % 19 oranında, DKB'da % 17 oranında düşme gözlemlendi. Bu değerler yayınlardaki değerlerle^{4,5,11-17} uyumlu bulundu. Tedavi öncesi ve sonrasında kalp hızında önemli bir değişiklik saptanmadı. Yayınlar gözden geçirildiğinde sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını inceleyen araştırmaların oldukça az olduğu, relaksasyon zamanını inceleyen bir araştırmanın yayınlanmadığı gözlemlendi.

Yaptığımız ekokardiyografik çalışmada sol ventrikül diyastolik ve sistolik parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadı. Parametreleri yüzde olarak karşılaştırdığımızda, kontrol grubuna göre olguların % 60'ında EF'da, % 34'ünde VcF'de artış gözlemlendi. Yine kontrol grubuna göre hipertansif hastaların % 46'sında SVADK'da, % 53'ünde MASS'da azalma gözlemlendi. Ancak bu değerlerin istatistiksel olarak bir anlam taşımadığı saptandı. Diyastolik bir parametre olan relaksasyon zamanı da bu çalışmada incelenmiş, relaksasyon zamanı uzayan olguların % 54'ünde bu süre kısalmış ancak bu parametrenin de istatistiksel açıdan anlamlı bir değişikliğe uğramadığı gösterilmiştir.

Olgularımızda oluşan total yan etki insidansı % 43'dür. Bunlar; baş ağrısı, çarpıntı, flaşingdir. Diğer yan etkilere ise rastlanmamıştır. Bu yan etkilerin hiçbiri, bir hasta dışında ilacı kesmeyi gerektirmedi. Bulduğumuz yan etki insidansı ile dış yayınlarda belirtilen değerler ^{5,12,14} arasında farklılıklar saptandı. Stoepel ve ark.¹⁵ yan etki insidansında toplumdan topluma farklılıklar olduğunu ABD ve Avrupa'da yaptıkları çok merkezli 967 olgu içeren çalışmada göstermişlerdir. Hacettepe grubunun ülkemizde yaptığı çalışmada belirtilen yan etki insidansı bizim çalışmamız sonuçları ile uyumlu bulunmuştur ^{16,17}. Su ve tuz tutulumunun bir göstergesi olarak takip ettiğimiz vücut ağırlığında ise tedavi öncesinde ve sonrasında bir fark gözlenmedi.

Bu çalışmada Nitrendipinin hafif ve orta dereceli hipertansiyonlulara sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları üzerine olan etkisinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Fouad FM, Pedrinelli R, et al. Clinical systemic hemodynamic effects of nitrendipine. **Clin Pharmacol Ther** 35: 768-772, 1984.
2. Letieri J, Krol G, Yeh SC, et al. Pharmacokinetics of nitrendipine in elderly and young healthy volunteers. **J Cardiovasc Pharmacol** 9 (Suppl 4): 142-145, 1987.
3. Letieri JT, Krol GJ, Yeh SC, Burkholder DE, Zinng M, O'Donnell D. The effects of age and race on nitrendipine pharmacokinetics and pharmacodynamics. **J Cardiovasc Pharmacol** 12 (Suppl 4): 129-134, 1988.
4. Bühler FR, Fröhlich ED, Bister A, MacGregor GA, Triggle DJ, Zanchetti A. Where do calcium antagonists fit in today's antihypertensive care. **J Cardiovasc Pharmacol** 12 (Suppl 4): 7, 1988.
5. Bean BP, Sturek M, Duga A, Hermsmeyer K: Nitrendipine - block of calcium channels in cardiac and vascular muscle. **J Cardiovasc Pharmacol** 9 (Suppl 4): 17-20, 1987.
6. Feigenbaum H. **Echocardiography**. 2nd ed, Philadelphia, W B Saunders Co p: 297, 1976.
7. Geldberg SJ, Feldman L, Riencke C, et al. Echocardiographic determination and relaxation measurements of the left ventricular wall in normal subjects and patients muscular dystrophy. **Circulation** 62: 1061-1065, 1980.

8. Whiting RL. Animal pharmacology of nicardipine and its clinical relevance. **Am J Cardiol** 59: 3-6, 1987.
9. Triggle DJ, Hawthorn M, Zheng W. Potential-dependent interactions of nitrendipine and 1,4-dihydropyridines in functional smooth muscle preparations. **J Cardiovasc Pharmacol** 12 (Suppl 4): 91-93, 1988.
10. Laragh JH, Bühler FR, Chobanian A, Hansson L, Zachariah PK. Ca antagonists in hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol** 9 (Suppl 4): 1-7, 1987.
11. Messerelli FH, Schmieder RE, Ventura HO, Frohlich EO. The effects of nitrendipine on systemic hemodynamics in essential hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol** 9 (Suppl 4): 178-181, 1987.
12. Esper RJ, Esper RC, Baglivo HP, et al. Long-term effectiveness of BAY e 5009-nitrendipine in the treatment of mild and moderate arterial hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol** 6: 1096-1098, 1984.
13. Ferreira-Filho SR, Saragoca MA, Oliveria PC, Morigati J, Ayzen E, Ramos OL. Use of nitrendipine in the treatment of systolic hypertension in the elderly patients. **J Cardiovasc Pharmacol** 9 (Suppl 4): 218-222, 1987.
14. Burris JF, Nash DT, Mroczek WJ. Long-term efficacy and safety of nitrendipine in severe essential hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol** 12 (Suppl 4): 157-161, 1988.
15. Stoepel K, Deck K, Corsing C, Ingram C, Vanov SK. Safety aspects of long term nitrendipine therapy. **J Cardiovasc Pharmacol** 6: 1063-1067, 1984.
16. Gökeç Ç, Ormen E ve ark. Nikardipinin antihipertansif ve metabolik etkileri. **Türk Kardiyol Dern Arş** 6. **Ulusal Kardiyoloji Kongresi Bildiri Özetleri** No: 17, 1988.
17. Ceyhan B. **Nitrendipinin hipertansiyon tedavisindeki yeri.** Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 1988.