

## Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Yavaş Salımlı Diltiazem'in Sol Ventrikül Kütlesi ve Diyastolik Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Dr. Osman YEŞİLDAĞ O, Dr. Ender ÖRNEK, Dr. Olcay SAĞKAN  
Dr. Morteza Mehr SHARIFI, Dr. Kenan DURNA

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Çalışmanın amacı bir kalsiyum kanal blokleri olan Diltiazem'in yavaş salımlı günde tek doz kullanılabilen 120 mg'lık formülasyonunun esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kan basıncı, sol ventrikül ve diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmaya alınan yaşları 37-70 arası (ortalama 53.9±2.2) olan 10'u kadın, 10'u erkek toplam 20 hastaya 3 ay boyunca günde tek doz yada çift doz 120 mg yavaş salımlı Diltiazem verilerek tedavi öncesi ve tedavi sonrası M-mode 2-boyutlu pulsed Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül kütlesi ve diyastolik fonksiyonları araştırıldı. Tedaviden 3 ay sonra kan basıncı 175.5±2.9/105.5±1.5 mmHg'dan 145.8±2.31/87.8±1.4'e indiği halde (p<0.05) kalp atım hızında önemli bir değişiklik olmadı. M-mode ekokardiyografi parametrelerinden sol ventrikül diyastol sonu çap, septum ve arka duvar kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma [LVIDD (mm) 48.3±1.2→46.0±1.1, LVST (mm) 12.3±0.4→10.9±0.4, LVPWT (mm) 11.2±0.4→10.4±0.3] (p<0.05) sonucu sol ventrikül kitle indeksi (g/m<sup>2</sup>) 148.9±37.64'dan 119.3±28.8'e indi. Diyastolik dolus parametrelerinden E velosite, A velosite, Ei, Ai, Ei/Ai tedavisiyle değişmediği halde E/A'da istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme gözlemlendi (0.76±0.1→0.87±0.1 p<0.05). Sonuç olarak yavaş salımlı Diltiazem ile kan basıncında ve sol ventrikül kitle indeksinde önemli düşme olduğu, diyastolik fonksiyon parametrelerinden yalnızca E/A'da önemli bir iyileşme olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Diltiazem, sol ventrikül kütlesi, diyastolik fonksiyonlar

- ✓ The aim of this study was to examine the effects of a slow-release formulation of Diltiazem—a calcium channel blocker—on blood pressure, left ventricular mass and diastolic functions in patients with essential hypertension. The study was carried out in 20 patients (10 female, 10 male) with a mean age of 53.9±2.2 [37-70] who had mild to moderate essential hypertension. A slow release formulation of Diltiazem 120 mg was given once or twice a day for 3 months. Using M-mode, 2-D and pulsed Doppler echocardiography left ventricular functions, Left ventricular end-diastolic diameter, septal and posterior wall thickness, and, left ventricular mass index were measured before and at the end of therapy. The results are as following: Blood pressure was decreased from 175.5±2.9/105.5±1.5 mmHg to 145.8±2.3987.8±1.4 after treatment for 3 months. Pulse rate was not altered. As a result of significant decreases in M-mode echocardiographic parameters such as left ventricular end-diastolic diameter; septal and posterior wall thickness [LVIDD (mm) 48.3±1.2→46.0±1.1 LVST (mm) 12.3±0.4→10.9±0.4, LVPWT (mm) 11.2±0.4→10.4±0.3] p<0.05 left ventricular mass index (g/m<sup>2</sup>) was decreased from 148.9±37.6 to 119.3±28.8. From the diastolic parameters E velocity, A velocity, Ei, Ai, Ei/Ai were not altered but E/A was increased significantly (0.76±0.1→0.87±0.1 p<0.05). In conclusion with a slow-release formulation of Diltiazem significant decreases in blood pressure, LVPWT, LVMI, and improvement only in E/A as diastolic function parameter were determined.

**B**irçok açık ve karşılaştırmalı klinik çalışmada kalsiyum antagonistlerinin kan basıncını düşürmede etkili olduğu gösterilmiştir<sup>(1-6)</sup>. Benign bir yan-etki profiline

sahip olmaları kalsiyum antagonistlerini uzun süreli antihipertansif tedavide iyi bir seçenek durumuna getirmiştir. Çeşitli deneysel çalışmalar kalsiyum antagonistleri-

nin kobaylarda antihipertansif olarak verildiği sol ventrikül (SV) hipertrofisindeki ilerlemeyi durdurduğunu hatta gerilettiğini ortaya koymuştur<sup>(7-8)</sup>. Bununla birlikte bu ilaçların insanlarda SV kitlesi üzerindeki etkisini ortaya koyan az sayıda çalışma bulunmaktadır<sup>(9)</sup>. Hafif ve orta derecedeki esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda hafif ya da sınırdaki sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte sıklıkla, sistolik fonksiyon korunmuş olsa bile diyastolik fonksiyon bozukluğu bulunmaktadır. Bu çalışmada Diltiazem'in yavaş salımlı bir formülasyonunun, esansiyel hipertansiyonlu bir grup hastada antihipertansif etkinliği, SV kitlesi ve diyastolik fonksiyonlar üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

### YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonu bulunan 10'u erkek 10'u kadın toplam 20 hasta alındı. Ortalama yaş  $53.3 \pm 2.2$  idi (sınırları 37-70). Hastaların bir kısmı daha önce hiç antihipertansif tedavi almamış olanlardı, diğerlerinde çalışmaya alınmadan önceki 2 hafta kullanmakta oldukları tüm ilaçlar kesilerek plasebo verildi. Hastalarda başka önemli bir sistemik hastalık bulunmamaktaydı. Tedavi öncesi birer hafta arayla iki ayrı ölçümde yatar durumdaki diyastolik kan basınç ölçümleri ortalaması 95 ile 115 mmHg arasındaydı. Tedavi öncesi tüm hastalarda fizik muayene, EKG, telekardiyografi ve biyokimyasal incelemeler yapıldı Diltiazem'in 120 mg'lık yavaş salımlı bir formu günde bir yada iki kez verildi.

M-mode, iki-boyutlu ve pulsed Doppler ekokardiyografi tedavi öncesi ve sonrası standart tekniklerle<sup>(10)</sup> yapıldı. M-mode parametrelerinden sol ventrikül diyastol ve

sistol sonu çapları, ventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçüldü. Devereux formülüyle ölçülen sol ventrikül kitlesi vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) hesaplandı. Pulsed Doppler çalışmaları apikal 4 boşluktan sample volüm mitral anülüsün üzerinde yerleştirilerek sağlandı ve erken diyastolik doluş velositesi geç diyastolik doluş velositesi, bunların integralleri ve birbirlerine oranları ölçüldü. Wilcoxon testi kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı.

### BULGULAR

Diltiazem ile 3 aylık tedaviden sonra yatar durumda ölçülen kan basıncı (mmHg)  $175.5 \pm 2.9 / 105.5 \pm 1.5$ 'den  $145.8 \pm 2.3 / 87.8 \pm 1.4$ 'e indi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.0001$ ). Yeterli kan basıncı kontroü sağlanamayan 6 hastada Diltiazem SR dozu  $2 \times 120$ mg'a çıkıldı. Tedavi öncesi kalp hızı ortalaması  $80.05 \pm 2.8$  atım/dk iken, tedavi sonrası  $77.8 \pm 2.1$  atım/dk idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p>0.05$ ). Hastalardaki tedavi öncesi ve sonrası M-mode ekokardiyografi bulguları Tablo'de sunulmaktadır. Sol ventrikül septal kalınlığı (mm)  $12.3 \pm 0.4$ 'den  $10.9 \pm 0.4$ 'e ( $p=0.002$ ), duvar kalınlığı (mm)  $11.2 \pm 0.4$ 'den  $10.4 \pm 0.3$ 'e ( $p=0.003$ ), sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)  $48.3 \pm 1.2$ 'den  $46.0 \pm 1.1$ 'e ( $p=0.0001$ ), kitle indeksi (başlangıçta 91 ile  $225 \text{g/m}^2$  sınırlarında)  $148.9 \pm 37.6$ 'dan  $119.3 \pm 28.8$  ( $p=0.004$ ) indi. Ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı değişiklik gözlenmedi. Tedaviyle oluşan Doppler ekokardiyografik ölçümlerdeki değişiklikler Tablo II'de gösterilmektedir. Buna göre E velosite, A velosite,  $E_i$ ,  $A_i$  ve  $E_i/A_i$ 'di önemli fark yokken  $E/A$   $0.76 \pm 0.1$ 'den  $0.87 \pm 0.1$ 'e yükseldi ( $p=0.01$ ).

Tedaviyle rutin labaratuvar değerlerinde (hemoglobün, lökosit, eritrosit sedimantasyon hızı, serum sodyum, potasyum, protein, bilirubin, transaminazlar, kreatinin, açlık kan şekeri, idrar analizi) anormallik gözlenmedi. İki hastada gelip geçici başağrısı, bir hastada ayak bileği ödemi oldu. Tedavinin kesilmesini gerektirecek herhangi bir yan-efki gözlenmedi.

**Tablo-I:** M-mode ekokardiyografik ölçümlerdeki tedaviyle olan değişiklikler.

	Tedavi Öncesi Ortalama±Sd	Tedavi Sonrası Ortalama±Sd
LVIDD (mm)	48.3±1.2	46.0±1.1*
LVST (mm)	12.3±0.4	10.9±0.4*
LVPWT (mm)	11.2±0.4	10.4±0.3*
LVMO (gm <sup>2</sup> )	148.9±37.6	119.3±28.8*
EF (%)	62.9±1.7	61.3±1.5

\* : p<0.05

**Tablo-II :** Tedavi öncesi ve sonrası Doppler ölçümleri.

	Tedavi Öncesi Ortalama±Sd	Tedavi Sonrası Ortalama±Sd
E vel (m/s)	0.49±0.3	0.53±0.3
A vel (m/s)	0.65±0.01	0.13±0.0
E/A oranı	0.76±0.1	0.87±0.1*
Ei (cm)	0.97±0.1	1.07±0.1
Ai (cm)	9.15±0.7	9.55±0.7
Ei/Ai oranı	9.90±0.6	9.65±0.7

\* : p<0.05

## TARTIŞMA

Kalsiyum antagonistleri aksiyon potansiyelinin depolarizasyon döneminde düz kas hücrelerine ve kalp kası hücresine kalsiyum girişini önleyerek etki gösteren farmakolojik ajanlardır. Bu etki sonucunda koroner ve sistemik arteriyel vazodilasyon, artı yükte azalma ile antihipertansif ve antianjinal olarak kullanılırlar.

Bu çalışmada Diltiazem ile sistolik kan basıncında %17 (29.7 mmHg), diyastolik kan basıncında %17 (17.7 mmHg) düşüş sağlandı. Bu sonuçlar diğer yayınlardakine benzemektedir<sup>(11-14)</sup>. Ancak çalışmaların çoğunda günlük üç ya da dört kerededir kullanılmaktadır. Antihipertansif ilaçların günde bir ya da iki kez kullanılmasının hasta kompliyansını arttıracığı açıktır.

Kalp atım hızında bir miktar düşme gözlenmiş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı derecede olmayışı yayınlardaki bulgular ile çelişmektedir<sup>(15,16)</sup>. Bu durum hasta sayısının yetersizliğine bağlı olabilir.

Tedavinin önemli yan etkileri bulunmayışı ABD, Avrupa ve Japonya'dan gelen bulguları desteklemektedir<sup>(13,14,17,18)</sup>.

Çalışmamızda Diltiazem'in sistolik ve diyastolik kan basıncında önemli bir azalma ile birlikte SV kitle indeksini önemli ölçüde düşürdüğünü ve bunun SV septal ve arka duvar kalınlıkları ve SV diyastol sonu çapındaki azalmadan kaynaklandığını saptadık. Diltiazem'in antihipertansif etkinliğini ortaya koyan birçok çalışma vardır. Kalsiyum antagonistlerinin insanlarda SV kitlesi üzerine etkisini gösteren çalışmalarda Diltiazem'in dihidropiridin grubundaki kalsiyum antagonistlere göre daha olumlu sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir<sup>(1,19)</sup>. Bu Diltiazem'in refleks sempatik sinir sistemi aktivasyonunu daha az uyarmasına bağlı olabilir.

Kronik hipertansiyonlu hastalarda SV diyastolik fonksiyonlarının bozulmasını kronik basınç yüklenmesine ve hipertrofi sürecine bağlı olduğu düşünülmektedir (23,26). Bu değişiklikler sistolik disfonksiyon ve belirgin kardiyak hipertrofi öncesi gerçekleşebilir.

Antihipertansif tedaviyle SV doluş parametrelerinde gözlenen iyileşme yalnızca SV kütlesi ve kan basıncı kontrolündeki düzelmeye açıklanamayabilir. Hipertansiyondaki hipertrofinin kalsiyum transportu, kontraktil proteinler ya da adrenerjik reaktivite gibi intrinsik miyokardiyal değişikliklerle birlikte olduğu ve bu değişikliklerin fonksiyonel değişikliklere yol açabileceği öne sürülmüştür<sup>(26)</sup>. Hipertansif SV hipertrofisi artmış kollajen içeriğiyle birlikte ve hipertrofi gerilese bile artmış kollajen içeriğinin sürekliliği kompliyansı azaltabilir. Diyastolik disfonksiyondaki reversibl komponentin hastaların daha önce kullandıkları antihipertansif tedaviyle düzelmiş olabileceği de gözönünde tutulmalıdır. Fonksiyonel değişikliklerin geri dönüşü için 3 aylık tedavinin kısa gelebilmesi de olasıdır.

Tip II hata sonucu Doppler ekokardiyografi küçük ama önemli bir değişikliği göstermemiş olabilir. Ancak Diltiazem'in diyastolik doluşu düzeltmediğini gösteren nükleer tıp tekniklerini kullanarak yapılan bir çalışma ve bir de Doppler ekokardiyografi çalışması daha vardır(9).

Diyastolik disfonksiyonun temelinde klinik olarak gösterilemeyen ve sessiz kalan koroner arter hastalığı yatıyor olabilir.

Sonuç olarak Diltiazem'in yavaş salınımlı formülasyonunun günde 120-240 mg dozlarında güvenli ve etkili antihipertansif olduğu, hipertansif hastalarda sol ventrikül kitle indeksini azalttığı, diyastolik fonk-

siyonlarda iyileşme sağlayabileceği, bu özellikleriyle antihipertansif tedavide rasyonel bir ilk seçim olabileceği düşünüldü.

**Geliş Tarihi:** 25.05.1995

**Yayına Kabul Tarihi:** 06.12.1995

#### KAYNAKLAR

1. Massie BM, Hirsch AT, Inouye IK, Tubau JF. Calcium channel blockers as antihypertensive agents. *Am J Med* 1984; 44(suppl 4 A): 135-142
2. Spivack C, Ocen S, Frishman WH. Calcium antagonists: clinical use in the treatment of systemic hypertension. *Drugs* 1983; 25:154-161
3. Chaffman M, Brogden RN. Diltiazem. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1985; 29:378-545
4. Massie BM. Antihipertensive therapy with calcium channel blockers: comparison with beta blockers. *Am J Cardiol* 1985; 56:97H-100H
5. Robinson BF. Calcium-entry blockers in the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 55 (suppl):102B-106B
6. Fagan TC. Diltiazem: Its place in the antihypertensive armamentarium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;(18)Suppl 9:21-25
7. Motz W, Ploeger M, Ringsgwandl, et al. Influence of nifedipine on ventricular function and myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; S:55-61
8. Tubau JT, Wkman-Coffelt J, Massie B, et al. Diltiazem prevents hypertrophy progression, preserves systolic function

- and normalizes myocardial O<sub>2</sub> utilization in the spontaneously hypertensive rat. *Cardiovasc Res* 1987; 21:606-614
9. Szlachetnic J, Tubau JF, Vollmer C, et al. Effect of Diltiazem on left ventricular mass and diastolic filling in mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 63:198-201
  10. Sahn DJ, De Marra A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurement. *Circulation* 1978; 58:1072-1077
  11. Maeda K, Takasugi, T, Tuskano, Y., et al: clinical study of the hypotensive effect of diltiazem hydrochloride. *Int J Clin*
  12. Klein W, Brandt, D, Vrecko K. and Haerring, M.: Role of calcium antagonists in the treatment of essential hypertension. *Circ Res* 1983; 52(Feb Suppl): 1-174, I-181
  13. Klein W. Treatment of hypertension with calcium channel blockers: European data. *Am J Med* 1984; 77(4a):143-146
  14. Inouye I, Massie B, Benowitz N, et al: Antihypertensive therapy with diltiazem and comparison with hydrochlorothiazide. *Am J Cardiol* 1984; 53:1588-1592
  15. Pederson OL, Christensen CK, Mikkelsen E, and Ramsch KD. Relationship between anti hypertensive effect and steady-state plasma concentration of nifedipine given alone or in combination with a beta-adrenoceptor blocking agent. *Gur. J Clin Pharm* 1980; 18:287-293
  16. Kawai C, Konishi T, Matsuyama E, et al. Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil and nifedipine, on the sinoatrial and atrioventricular nodes. *Experimental and clinical Studies. Circulation* 1981; 63:1035-1042
  17. Meoraw BF, Walken SD, Hemberger JA, et al. Clinical experience with diltiazem in Japan. *Pharmacotherapy* 1982; 2:156-161
  18. Schroeda Js, Feldman RL, Giles TD, Friedman MJ, Demaria AN, Kinney E.J, Mallon SM, Pitt B, Mejer R, Basta LL, Curry RC Jr, Oroves BM, and Macalpin RN. Multiclinic controlled trial of diltiazem for Prinzmetal's angina. *Am J Med* 1982 feb; 72:227-232.
  19. Massie BM, Tubau JF, Szlachetnic J. Comparative studies of calcium-channel blockers and  $\beta$  blockers in essential hypertension: clinical implications. *Circulation* 1987; 75 (suppl V): V163-V169
  20. Amodeo C, Kobrin I, Ventura HO, et al. Immediate and short-term hemodynamic effects of diltiazem in patients with hypertension. *Circulation* 1986; 73:108-113
  21. Weiss RJ, Bent B. Diltiazem-induced left ventricular mass regression in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1987; 3:135-143
  22. Drayer JI, Hall WD, Smith VE, et al. Effect of the calcium channel blocker nitrendipine on left ventricular mass in patients with hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40:679-685
  23. Inouye I, Massie B, Loge D, et al. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 56:546-550
  24. Fouad FM, Slominski JM, Tarazi RC.

Left ventricular diastolic function in hypertension: relation to left ventricular mass and systolic function. JACC 1985; 5:869-874

- 25.** Phillips RA, Coplan NL, KRakoff LR, et al. Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling in treated hypertensive patients. JACC 1987;

9:317-322

- 26.** Morgan JF, Morgan KG. Calcium and cardiovascular function: intracellular calcium levels during contraction and relaxation of mammalian cardiac and vascular smooth muscles as detected by aequorin. Am J Med 1984; 44:(suppl 5A) 33-46.