

HİPERTANSİYONLULARDA CILAZAPRİL'İN SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Ayhan GÜRÇAĞAN, Dr. Birol ÖZKAN, Dr. Armağan ALTUN
Dr. Gültaç ÖZBAY, Dr. Armağan TUĞRUL

ÖZET

Hipertansiyonlu olgularda Cilazapril'in sol ventrikül (SV) hipertrofisi (SVH) ve fonksiyonları üzerine etkisini ekokardiyografi (EKO) ile göstermek amacı ile bu çalışma yapıldı. Ortalama (ort.) yaş 50.1, ort. kan basıncı $156.6 \pm 60.1/103.4 \pm 9.0$ mmHg olan 6 erkek 10 kadın hastaya 2 ay süre ile Cilazapril 2.5 -5mg/gün verildi. İlaç öncesi 15 günlük wash-out devresinden sonra ve 2 aylık tedaviyi takiben M mode EKO ile sol ventrikül (SV) diyastol sonu ve sistol sonu boyut (SVSSB) (SVDSB), SV arka duvar kalınlığı (SVADK), septum kalınlığı (IVSK), SV kitle indeksi (SVKI), SV sistol sonu duvar stresi (SVSSS), SV stroke work (SVSW) / (SVKI) oranı ve pulsed doppler ile mitral kapak akımından A ve E dalgası pik velositeleri, E/A oranı ölçülerek hesaplandı. İki aylık Cilazapril tedavisi sonrası sistolik kan basıncının (SKB) 165.9 ± 20.4 mmHg'dan 147.0 ± 20.8 (P= 0.015) mmHg'a düşmesi dışında hiçbir parametrede anlamlı bir değişiklik saptanmadı. İki aylık Cilazapril tedavisinin SVH'ini geriletmek ve diyastolik ve sistolik fonksiyonları düzeltmek için yeterli bir süre olmadığı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, sol ventrikül fonksiyonları, Cilazapril

SUMMARY

THE EFFECT OF CILAZAPRIL ON LEFT VENTRICULAR FUNCTIONS IN HYPERTENSIVE PATIENTS

This study was carried out to show the effects of Cilazapril on the left ventricular hypertrophy (LVH) and left ventricular functions in hypertensive patients by echocardiography. Cilazapril 2.5-5 mg/day were given orally in all patients for two months. Left ventricle (LV) end-diastolic dimension (LVEDD), left ventricle posterior wall thickness (LVPWT), interventricular septal thickness (ST), left ventricle mass index (LVMI), left ventricle end-systolic wall stress (LVESS), the ratio of left ventricle stroke work to LVMI (LVSW/LVMI) were estimated by M mode echocardiography, before and following treatment for two months. E and A waves peak velocities and E/A ratio were also measured by pulsed doppler on the mitral flow pattern. No significant differences were determined following Cilazapril treatment for two months, but systolic blood pressure as

compared to initial values. (SBP decreased from 165.9 ± 20.4 mmHg to 147.0 ± 20.8 mmHg $P = 0.015$).

We suggested that two months duration of Cilazapril treatment is not sufficient period for the regression of LVH and the improvement of diastolic and systolic disfunctions.

Key Words: Hypertension, left ventricular functions, Cilazapril

GİRİŞ

Hipertansiyonda (HT) ideal tedavi kan basıncının normal düzeylere düşürülmesinin yanısıra, yüksek kan basıncının damar ve kalpte meydana getirdiği değişikliklerin giderilmesi olmalıdır. Kan basıncını düşürmek amacıyla direkt vazodilatör ilaçların ve diüretik ilaçların damar çeperi ve miyokard hipertrofisi üzerine hiç bir etkisi olmadığı bilinmektedir (1). Buna karşılık Ca kanal blokerleri ve B blokerlerin hipertansiyon sonunda gelişen sol ventrikül hipertrofisini (SVH) geriletmediği bildirilmiştir (1, 2, 3). Angiotensin converting enzim inhibitörlerinin (ACEI) de SVH'sini geriletmediği ve diastolik fonksiyonları düzelttiği ileri sürülmektedir (4, 5). Her ACEI'nün miyokard üzerine etki derecesi aynı değildir. Uzun etkili bir ACEI olan Cilazapril'in 2 ay süre ile kullanılması sonucunda SVH ve SV'ün diastolik fonksiyonlarına etkisini araştırmak amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma, Trakya Üniversitesi Hastanesi Hipertansiyon polikliniğine başvuran diastolik kan basıncı (DKB) 95-120 mmHg olan, yaşları 50.1 (30-60) olan 10 kadın ve 6 erkek olmak üzere 16 olguyu kapsamaktadır. Hastalardan 10'u daha önce HT tedavisi görmüş, ancak yeterli yanıt alınamamıştı. Beş'i ise ilk olarak HT tanısı konan hastalardı. Miyokard infarktüsü geçirenler, angina pectoris; kalp kapak hastalığı, kardiyomyopati, cor pulmonale, EKG'lerinde sağ veya sol dal bloğu, atriyal fibrilasyon, böbrek yetersizliği olanlar, gebeler, aşırı şişmalar (vücut kitle indeksi > 30) çalışmaya alınmadı.

Daha önce HT tedavisi görenlerin 15 gün süre ile ilaçları kesildi. Çalışma öncesi tüm hastaların fizik muayeneleri yapıldı. EKG ve teleradyografileri çekildi, Rutin hematolojik, kanın biyokimyasal ve idrar incelemeleri yapıldı. Patolojik bulgu göstermemelerine dikkat edildi. Tüm

hastaların boy ve ağırlığı ölçüldü. Vücut yüzeyi, vücut kitle indeksi hesaplandı.

Hastalar sabah aç karnına saat 10.00 civarında 10 dakika EKO kardi-yografi odasında dinlendirildikten sonra oturur konumda sağ koldan sfigmomanometre ile sistolik (SKB) ve (DKB) (mmHg) ölçüldü (Korotkoff I-V).

Toshiba Sonolayer SSH 65 SA Ekokardiyografi cihazı ile 2.5 ve 3.75 MHz lik Phased array ve dubleks transdüserler ile hastalar hafif sol lateral dekubitüs konumunda American Ekokardiyografi Cemiyeti'nin (ASE) (6) önerileri doğrultusunda parasternal uzun ekseninde M mode ve iki boyutlu EKO ile incelendi. M mode da LV diyastolik ve sistolik çapları (SVDÇ) (SVSÇ) (mm), arka duvar ve interventriküler septumun sistolik ve diyastolik kalınlıkları, (ADKd, ADKs), (İVSKd, İVSKs) (mm) ölçüldü. Ekranda SV'ün sistolik ve diyastolik hacimleri, atım hacmi (SV) (ml), kardiyak output (CO) (l/dak), ejeksiyon fraksiyonu % (EF), fraksiyonel kısalma % (FS), kalp hızı (KH) (Sayı/dak) okundu.

Apikal 4 boşluk görüntüsünde sample volüm mitral kapağın açılma konumunda mitral yaprakçıkların tepesine getirilerek, maksimum akustik signalin işitildiği noktaya yerleştirilerek mitral kapak akım eğrisi pulsed Doppler ile elde edildi. 50 mm/s hızla M mode görünümünde kayıt yapıldı. Arka arkaya gelen 3 akım eğrisinde ölçüm ortalamaları alındı. Mitral akım eğrisinden erken doluş peak velosite (E peak) (m/sn), geç doluş peak velosite (A peak) (m/s) ölçüldü. A/E hesaplandı. Devereux formülü ile (7) SV kitesi (SVK), (gr) ve SV kitle indeksi SVKI (gr/m²) hesaplandı.

Atım işinin kitle indeksine oranı (SW/SVKI) (m³) (8), SV sistol sonu duvar stresi (SVSSS) (gr/cm³) (9) ve SV peak sistolik duvar stresi (SVPSS) (gr/cm³) (10) hesaplandı.

Tüm hastalara sabah aç karnına 4 hafta süre Cilazapril 2.5 mg/gün almaları önerildi. 4 hafta sonrasında DKB: 95 mmHg olanlara Cilazapril 5 mg/gün verildi. DKB: 95 mmHg olanlara Cilazapril 2.5 mg/gün devam etmeleri önerildi. Sekiz hafta sonunda ilacın alınmasından 2.5 saat sonra tekrar hemodinamik, ekokardiyografik ve doppler incelemeleri ve ölçümleri yapıldı.

Sonuçlar NCSS paket programı ile student t testi ile değerlendirildi. P < 0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tablo I'de tüm olguların Cilazapril öncesi ve sonrası hemodinamik ve ekokardiyografik parametreleri ve aradaki anlamlılık derecesi görülmektedir.

Tablo I: Tüm Olguların Cilazapril Öncesi ve Sonrası Hemodinamik ve Ekokardiyografik Ölçüleri ve Anlamlılık Dereceleri.

	İLAÇ ÖNCESİ		İLAÇ SONRASI		p
	Ort.	SD	Ort.	Sd	
YAŞ	50.13	6.84			
SKB (mmHg)	165.94	20.43	147.03	20.84	0.015
DKB (mmHg)	100.19	16.47	90.78	11.32	0.07
KALP HIZI	75.94	6.62	76.81	9.23	0.68
Sol VDSC (mm)	45.40	7.81	46.31	7.35	0.76
Sol VSSÇ (mm)	30.56	7.03	31.24	3.07	0.73
ADKd (mm)	9.82	1.76	8.89	1.73	0.14
ADKs (mm)	13.98	2.45	13.65	2.45	0.72
İVKd (mm)	12.44	2.30	11.05	2.95	0.15
İVSs (mm)	13.81	4.12	13.41	2.04	0.73
Sol VK (gr)	211.45	64.22	185.26	47.00	0.20
Sol VKI (gr/m ²)	121.36	32.63	103.46	25.42	0.09

Tablo II'de ilaç öncesi ve sonrası SV'ün sistolik ve diyastolik fonksiyon indeksleri ve Doppler bulguları ve aradaki anlamlılık dereceleri görülmektedir.

Tablo II: Cilazapril Öncesi ve Sonrası Sol Ventrikülün Sistolik ve Diyastolik Fonksiyon Parametreleri ve Anlamlılık Dereceleri.

	İLAÇ ÖNCESİ		İLAÇ SONRASI		p
	Ort.	SD	Ort.	SD	
E (m/s)	0.43	0.13	0.44	0.15	0.71
A (m/s)	0.50	0.09	0.50	0.11	0.10
E/A	0.87	0.24	0.92	0.33	0.66
EF	0.61	0.09	0.63	0.05	0.37
FS	0.33	0.01	0.34	0.05	0.48
Sol VSW (grm)	71.66	21.98	65.78	22.80	0.33
Sol VSW/VKI (m ³)	0.61	0.20	0.67	0.33	0.62
Sol VİSSS gr/cm ³ x 10 ³	230.21	86.89	232.65	81.05	0.89
Sol VPSS gr/cm ³ x 10 ³	249.40	116.28	225.76	71.31	0.43

TARTIŞMA

HT tedavisinde bugüne kadar ideal bir tedaviye erişilememiştir. Ancak son yıllarda ACEI'lerinin kullanılışı ile amaçlanan noktaya bir adım daha yaklaşılmaktadır.

Cilazapril, sulfidril grubu içermeyen uzun etkisi sentetik bir ACEI'dür. Barsaklardan hızla absorbe olur. Cilazopril plasma peak düzeyine 1-2.5 saatte erişir. Karaciğerde aktif metaboliti olan Cilazaprilata dönüşür. Böbrekler yoluyla atılır. Alınımından 2 saat sonra ACE inhibisyonu başlar. 1.2 5 mg Cilazapril alınması ile % 90, 2.5 mg cilazapril alınması ile % 89-100 ACE inhibisyonu olur (11). 24 saat sonra bile % 62-67 inhibisyon devam eder. Biyoyararlılık % 19- % 100 arasında değişmektedir.

Bu nedenle çalışmamızda tedavi dozunu 2.5-5 mg arasında uyguladık.

Yaşın ilerlemesi ile miyokardın kollagen artışına bağlı SVH (12) ve diyastolik fonksiyon bozukluğu (13, 14, 15) olasılığı göz önüne alınarak 60 yaş üzerinde olanlar ve obesitenin miyokard fonksiyonlarını etkilemesinden dolayı aşırı şişmanlar (vücut kitle indeksi > 30 olanlar) çalışmaya alınmadı (16, 17).

İki olgu dışında tüm olgularda SV'ün diyastolik boyutu normal idi. Bir olgu dışında tümünün SVKI, SV arka duvar ve septum kalınlığı artmıştı.

HT'da SVH'sini SV'ün sistol sonu stresinin artması sonucu mekanik yük artışına bağlayanlar (18, 19) olduğu gibi, hümöral- endokrin özelliklerle hiperinsülinemi, norepinefrin, A2'nin büyüme faktörü etkilerine bağlayanlar da vardır (5, 20, 21).

HT'da SVH yanında SV'ün diyastolik fonksiyonları da bozular. Diyastolik fonksiyonların bozukluğu SVH'ne bağlanmıştır (22), ancak SVH olmadan da diyastolik fonksiyonların bozukluğu bildirilmiştir (23, 24).

Bizde, SV'ün diyastolik fonksiyonlarını mitral kapak akım eğrisi üzerinde erken ve geç doluş peak velositeleri ve bunların birbirine oranı ile değerlendirdik. HT'da erken doluş peak velositesi azalışı SV kompliansının azalması yanında preload azalışı ile açıklanmıştır (25). Ancak geç dalga peak velositesinin artışı sol ventrikül kompliansının azalışı yanında sol atrium gerginliğinin ve basıncının artışına da bağlıdır (25).

İki aylık Cilazapril verilmesi sonucunda hemodinamik parametrelerden yalnız SKB'da anlamlı düşme saptadık. DKB'da ki hafif düşüş anlamlı değildi. Morgan ve ark. (26) 2.5 mg Cilazapril verilmesi ile 4. hafta sonunda, Sanchez (27) ise 10 mg'a kadar artan dozda Cilazapril verilmesi ile 25. günde Dönder ve ark ise (28) 3 aylık tedavi sonucunda hem DKB, hem SKB da anlamlı düşme saptamışlardır. Bizim gibi bu yazarlar da ilacın etkisi ile nabız sayısında fark bulmamışlardır.

Çalışmamızda 2 aylık Cilazapril verilmesi sonucunda SV kitlesinde ve duvar kalınlıklarında belirgin fark bulmadık. Bu bazı araştırmacıların bulguları ile uyumludur (31). Buna karşılık daha uzun süre ilaç verilmesi ile ekokardiyografik SVH'sinin gerilediğini bildirenler de vardır (27). Başka bir çalışmada ise 2.5 mg Cilazapril ile 10 haftalık tedavi sonucunda Radyonükleid angiografi ile SV'un peak doluş hızında anlamlı derecede kısalma, EF'da ise bir değişiklik saptanmamıştır (29).

Yapılan bir çalışmada (8) ise SW/SVKI oranı SV sistolik fonksiyon kriteri olarak kullanılmıştır. SVH olanlarda bu oranın düştüğü, SVH olmayanlarda ise daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda tedavi sonucunda bu indekste anlamlı olmayan hafif bir azalma gördük. EF ve FS'da hafif artış olmuşsa da anlamlı değildir. SV'ün sistol sonu ve peak sistolik duvar stresi de farklı bulunmamıştır. Böylece SV'ün sistolik fonksiyonlarının ekokardiyografik çeşitli parametrelerle incelemesi ile 8 haftalık Cilazapril verilmesi sonucunda belirgin farklılık oluşmadığını gördük. Aslında çalışmaya alınan tüm hastalarda SV'ün sistolik fonksiyon bozukluğunu gösteren klinik belirti yoktu.

Tedavi sonucunda SV'ün sistolik fonksiyonları gibi diyastolik fonksiyon olarak SV'ün erken ve geç peak valositeleri ve A/E oranı anlamlı fark göstermedi. Bizim sonuçlarımıza benzer bulgular bildirenler vardır (2, 28). Ancak bir çalışmada ilacın 48 hafta kullanılması sonucunda bizim kullandığımız Doppler parametrelerinde bir değişiklik saptamadıkları halde; erken doluşun deselerasyon yarılanma zamanında kısalma bularak, bu doppler parametresinin diğerlerinden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (27).

SV'ün diyastolik fonksiyonlarının bozulmasında ventrikül duvar kalınlığı yanısıra kollagen içeriğinin artışının yda etkisi vardır. Bu; kan basıncının uzun süreli düşürülmesiyle, kontraktıl kitle azalsa bile, interstisyel aralıklarda kollagen toplanmasının gerilememesi ile açıklanmaktadır (2, 25, 27, 30, 31).

Ancak uzun süreli antihipertansif tedavi ile özellikle ACEİ'leri ile SVH'sini geriletmek mümkünse de diyastolik fonksiyon bozukluğu daha dirençlidir. Üstelik 8 haftalık Cilazapril tedavisi SVH'nin gerilemesi ve diyastolik fonksiyonların düzelmesi için yeterli değildir. Olumlu sonuçlar için daha uzun süreli kullanıma gerek olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Messerli F.H.: *Effect of Antihypertensive therapy on left ventricular hypertrophy and on its pathophysiologic sequelae.* Blood Pressure Suppl 1: 35-37, 1992.
2. Omotoso A.B., Dunn F.G.: *Impact of regression of left ventricular hypertrophy on cardiac function in hypertension.* Eur Heart J 13 (Suppl D): 107-110, 1992.
3. Cruickshank J.M., Lund-Johansen P.: *Do we need more beta blockers?* Blood Pressure Suppl 1: 58-59, 1992.
4. Cruickshank J.M.: *Antihypertensive drugs and cardioprotection.* Blood Pressure Suppl 1: 45-57, 1992.
5. Novo S., Abrignani M.G., Corda M., Strano A.: *Cardiovascular structural changes in hypertension: Possible regression during long-term antihypertensive treatment.* Eur Heart J. 12 (Suppl 6) 47-53, 1991.
6. Sahn D.J., De Maria A., Kisslo J., Weyman A.: *The Committee on M mode Standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements.* Circulation 58: 1072-1081, 1978.
7. Devereux R.B., Reichek N.: *Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method.* Circulation 55: 613-618, 1957.
8. Suzuki M., Hamada M., Sakiya M., Sumimoto T., Abe M., Hiwada K.: *Depressed ejection force of concentric hypertrophic heart in patients with essential hypertension.* 14th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. June 14-19 Madrid Spain, S. 22, 1992.
9. Reichek N., Wilson J. St John Sutton M., Plappert TA., Goldberg S., Hirshfeld J.W.: *Non invasive determination of left ventricular end-systolic stress; Validation of the method and initial application.* Circulation 65: 99-108, 1982.
10. Wallmeyer K., Wann S.L., Sagar K.B., Kalbfleisch J., Klopfenstein H.S.: *The influence of preload and heart rate on Doppler echocardiographic indexes of left ventricular performance: Comparison with invasive indexes in an experimental preparation.* Circulation 74: 181-186, 1986.
11. Williams Peo., Porow An., Rajaguru S., et al.: *The pharmaco-kinetics and bioavailability of Cilazapril in normal man.* Br J Clin Pharmac 27: 181 S. 188, S, 1989.

12. Dahan M., Paillole C., Ferreira B., Gourgon R.: *Doppler echocardiographic study of the consequences of aging and hypertension on the left ventricle and aorta.* Eur Heart J. 11 (Suppl G): 39-45, 1990.
13. Çetinarslan B., Komşuoğlu B., Erem C., Görçin B., Komşuoğlu S., Duman E.L.: *Yaşlılarda hipertansiyon prevalansı ve bazı elektrokardiyografik bulgular.* Türk Kardiol Dern Arş 21: 17-21, 1993.
14. White W.B., Schilman P., Dey H.M., Kats A.M.: *Effect of age and 24 hour ambulatory blood pressure on rapid left ventricular filling.* Am J Cardiol 63: 1343-7, 1989.
15. Lakatta E.G.: *Similar myocardial effects of aging and hypertension.* Eur Heart J 11 (Suppl 6): 29-38, 1990.
16. Zarich S., Kowalchuk G., Mc Quire M., et al.: *Left ventricular filling abnormalities in asymptomatic morbid obesity.* Am J Cardiol 68: 377, 1991.
17. Garovaglia G.E., Messerli F.H., Nunez D.B.: *Myocardial contractility with essential hypertension.* Am J Cardiol 62: 594, 1988.
18. Pannier B.M., London G.M., Cuche J.L., Girerd X., Safar M.E.: *Physical properties of the aorta and cardiac hypertrophy in essential hypertension.* Eur Heart J 11 (Suppl 6) 17-23, 1990.
19. Girerd X., Laurent S., Pannier B., Asmar R., Safar M.: *Arterial distensibility and left ventricular hypertrophy in patients with sustained essential hypertension.* Am Heart J 122: 1210-1214, 1991.
20. Rupp H., Jacob R.: *Metabolically modulated growth and phenotype of the rat heart.* Eur Heart J 13 (Suppl D): 56-61, 1992.m
21. Tarazi F.M.F.: *Ventricular diastolic function of the heart in systemic hypertension.* Am J Cardiol 65: 85 G-88 G, 1990.
22. Cerasol A.G., Nardi A., Cottone S.D., Ignoto G., Vadal A.A., Volpe V.: *Left ventricular diastolic performance in essential hypertension.* Journal of Human Hypertension 6: 250, 1992.
23. Verdecchia P., Schillaci M., Guerrieri M., et al.: *Prevalence and determinants of left ventricular diastolic filling abnormalities in an unselected hypertensive population.* Eur Heart J 11: 679-691, 1990.
24. Laviades C., Mayor G., Diez J.: *The presence of diastolic dysfunction in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy.* Med Clin Barc 29: 97 (5): 166-169, 1991.
25. Meloni L., Ruscazio M., Lai L., Mercurio G., Cherchi A.: *Different patterns of left ventricular filling in arterial hypertension.* Eur Heart J 11: 302-310, 1990.
26. Morgan T.O.: *Australia Multicentre Study Group efficacy of Cilazapril compared with Hydrochlorothiazide in treatment of mild-to moderate essential hypertension.* Am J Med 87 (6B) 375-415, 1989.

27. **Sanchez R.A., Trabelli C.A., Marco E.J., Cianciulli T., Giannone C.A., Ramirez A.J.:** *Longterm evaluation of Cilazapril in severe hypertension. Assessment of left ventricular and renal function. Am J Med 87 (6B): 56-60 S, 1989.*
28. **Dönder E., Ayhan O., Çolak R., et al.:** *Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda Cilazapril'in kardiyak ve periferik hemodinamiler üzerine kısa dönem etkilerinin noninvaziv incelenmesi. Türk Kardiol Dem Arş 21: 28-33, 1993.*
29. **Schneieweiss A., Green T., Krakuer J., Goldhamer E., Marmor A.:** *The effect of Cilazapril on systolic and diastolic cardiac function in hypertensive patients. Eur Heart J 10 (Abst. Suppl): 189, 1989.*
30. **Bonaduce D., Breglio R., Conforti G., et al.:** *Myocardial hypertrophy and left ventricular diastolic function in hypertensive patients: an echo Doppler evaluation. Eur Heart J 10: 611-621, 1989.*