

# KRONİK STABİL ANGINA PEKTORİSLİ HASTALARDA NİSOLDİPİN VE İSOSORBİD 5 NİTRATIN ANTI-ANGİNAL VE ANTI-İSKEMİK ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Fatih ÖZÇELİK<sup>1</sup>, Armağan ALTUN<sup>2</sup>, Birol ÖZKAN<sup>2</sup>,  
Turhan KÜRÜM<sup>1</sup>, Gültaç ÖZBAY<sup>3</sup>

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada kronik stabil angina pektorisli hastalarda nisoldipin ve isosorbid 5 nitratın anti-anginal ve anti-iskemik etkileri karşılaştırıldı.

**Gereç ve yöntem:** Stabil angina pektorisli olan koroner anjiyografide koroner arter hastalığı saptanan 12 erkek hastaya (yaş: 56.4±6.6 yıl) iki haftalık birinci wash-out periyodunu takiben 2x5 mg nisoldipin 4 hafta süre ile verildi. Hastalara bu periyodu takiben iki haftalık ikinci wash-out periyodunu sonrasında 2x20 mg isosorbid 5 nitrat 4 hafta süreyle verildi. Her dört periyod sonunda modifiye Bruce protokolü ile treadmill egzersiz testi uygulandı.

**Bulgular:** Haftalık angina ve dilaltı nitrit tüketimi sayısı nisoldipin tedavisi sonrasında anlamlı olarak azaldı(p<0.027). 1 mm ST segment çökmesi oluşma süresi nisoldipin ve isosorbid 5 nitrat tedavisi sonrasında anlamlı olarak uzadı(p<0.018 ve p<0.018). Maksimum ST segment çökmesi oluşma süresi nisoldipin tedavisi sonrasında anlamlı olarak uzadı(p<0.017). Maksimum ST segment çökmesi isosorbid 5 nitrat tedavisi sonrasında anlamlı olarak azaldı(p<0.028).

**Sonuç:** 10 mg/gün dozunda nisoldipinin 40 mg/gün dozunda isosorbid 5 nitrattan daha fazla anti-anginal ve anti-iskemik etkinliğe sahip olduğu saptandı.

**Anahtar sözcükler:** Nisoldipin, isosorbid 5 nitrat, stabil angina pektoris

## SUMMARY

### ANTI-ANGINAL AND ANTI-ISCHEMIC EFFECTS OF NISOLDIPINE AND ISOSORBID 5 NITRATE IN PATIENTS WITH CHRONIC STABLE ANGINA PECTORIS

**Purpose:** The aim of the study is to compare the anti-anginal and anti-ischemic effects of nisoldipine and isosorbid 5 nitrate in patients with coronary artery disease and chronic stable angina pectoris.

**Methods:** After two weeks first wash-out period, twelve men patients(aged: 56.4±6.6 years) were given nisoldipine 5 mgx2 daily for 4 weeks and after two weeks second wash-out period same patients were given isosorbid 5 nitrate 20mgx2 daily for 4 weeks. Treadmill exercise tests with modified Bruce protocol were performed at the end of each period.

**Results:** The weekly number of chest pain and sublingual nitroglycerin consumption significantly decreased after nisoldipine therapy period(p<0.027). The time until ST segment depression by 1 mm occurred significantly prolonged after nisoldipine and isosorbid 5 nitrate periods(p<0.018 vs p<0.018). The time until maximum ST segment depression occurred significantly prolonged after nisoldipine period(p<0.017). The maximum ST segment depression significantly decreased after isosorbid 5 nitrate period(p<0.028).

**Conclusion:** We found that nisoldipine 10mg/daily has more active anti-anginal and anti-ischemic effects than isosorbid 5 nitrate 40mg/daily.

**Keywords:** Nisoldipine, isosorbid 5 nitrate, stable angina pectoris.

<sup>1</sup> Y.Doç.Dr. Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Edirne

<sup>2</sup> Uzm.Dr. Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Edirne

<sup>3</sup> Prof.Dr. Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Edirne

Nitratlar yüzyıldan daha uzun bir süredir koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların etkisi temel olarak venöz sistemde vasodilatasyondur. Venöz sistemde göllenme ile önyükde azalma ve buna bağlı olarak ventrikül duvar geriliminde azalma ortaya çıkar. Sonuç olarak miyokard oksijen ihtiyacında azalma olur(1,2). Nitratların ayrıca koroner arterlerde vasodilatör etkisi de vardır. Kalsiyum kanal blokerleri gerek koroner arter düz kas hücrelerinin gerekse miyokard hücrelerinin membranlarındaki kalsiyum kanallarında ekstraselüler kalsiyumun hücre içine girişini bloke eden ilaçlardır. Koroner arter hastalıklarında güçlü terapötik etkinlikleri vardır. Nisoldipin 1,4 dihidropridin grubundan nifedipin benzeri bir kimyasal yapıya sahip yeni bir kalsiyum kanal blokeridir.

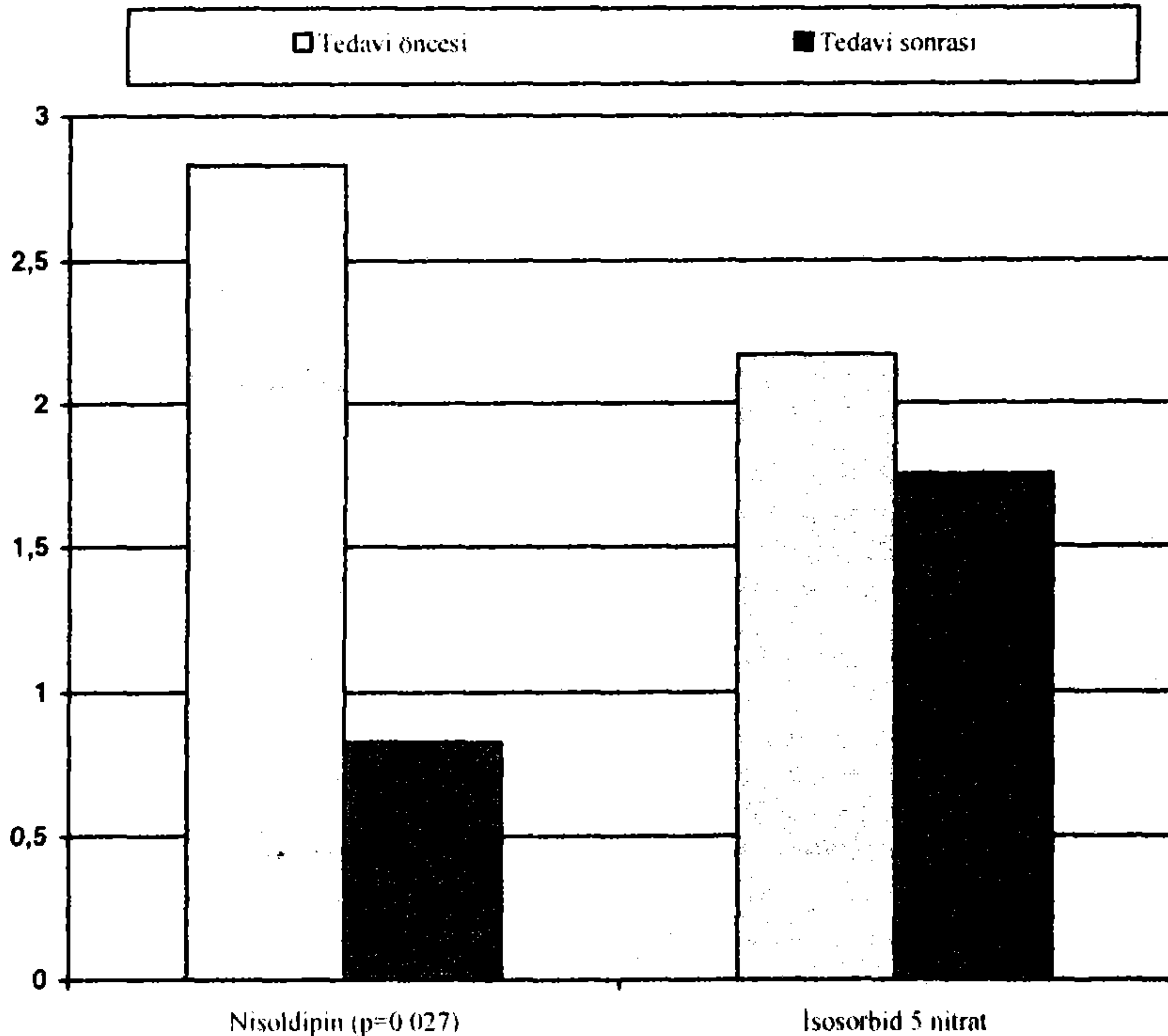
Bu çalışmanın amacı: nisoldipin ve isosorbid 5 nitratın koroner arter hastası ve egzersize bağlı ST segment çökmesi olan stabil angina pektorisli hastalarda anti-anginal ve anti-iskemik etkilerini karşılaştırmaktır.

## YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışmaya stabil angina pektorisli olan ve koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı saptanan 12 erkek hasta alındı. Hastaların yaşları 40-65 arasında ve ortalama  $54.4 \pm 6.6$  yıl idi. Hastaların tamamında modifiye Bruce protokolüne göre yapılan treadmill egzersiz testinde 1 mm'nin üzerinde ST segment çökmesi saptandı. Unstabil angina pektoris, son 3 ayda geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, aritmi, elektrokardiyografide atrioventriküler blok ve dal bloğu, kapak hastalığı ve kardiyomiyopatisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

İki haftalık birinci wash-out periyodunu takiben 12 hastaya  $2 \times 5$  mg/gün dozunda nisoldipin 4 hafta süre ile verildi. Ardından 2 haftalık ikinci wash-out periyodunu takiben aynı hastalara  $2 \times 20$  mg/gün dozunda isosorbid 5 nitrat 4 hafta süre ile verildi. Hastalara wash-out ve tedavi periyodları sonrasında modifiye Bruce protokolü ile treadmill egzersiz testi uygulandı. Egzersiz öncesi ve egzersizin her dakikasında 12 kanal elektrokardiyografi kaydı, kalp hızı ve kan basıncı kaydedildi. Egzersiz sonlandırıldıktan sonra ST segment çökmesi düzelene kadar kayıtlara her dakika devam edildi.

Şekil 1: Tedavi öncesi ve sonrası haftalık angina ve dilatı nitrit kullanımı sayısı

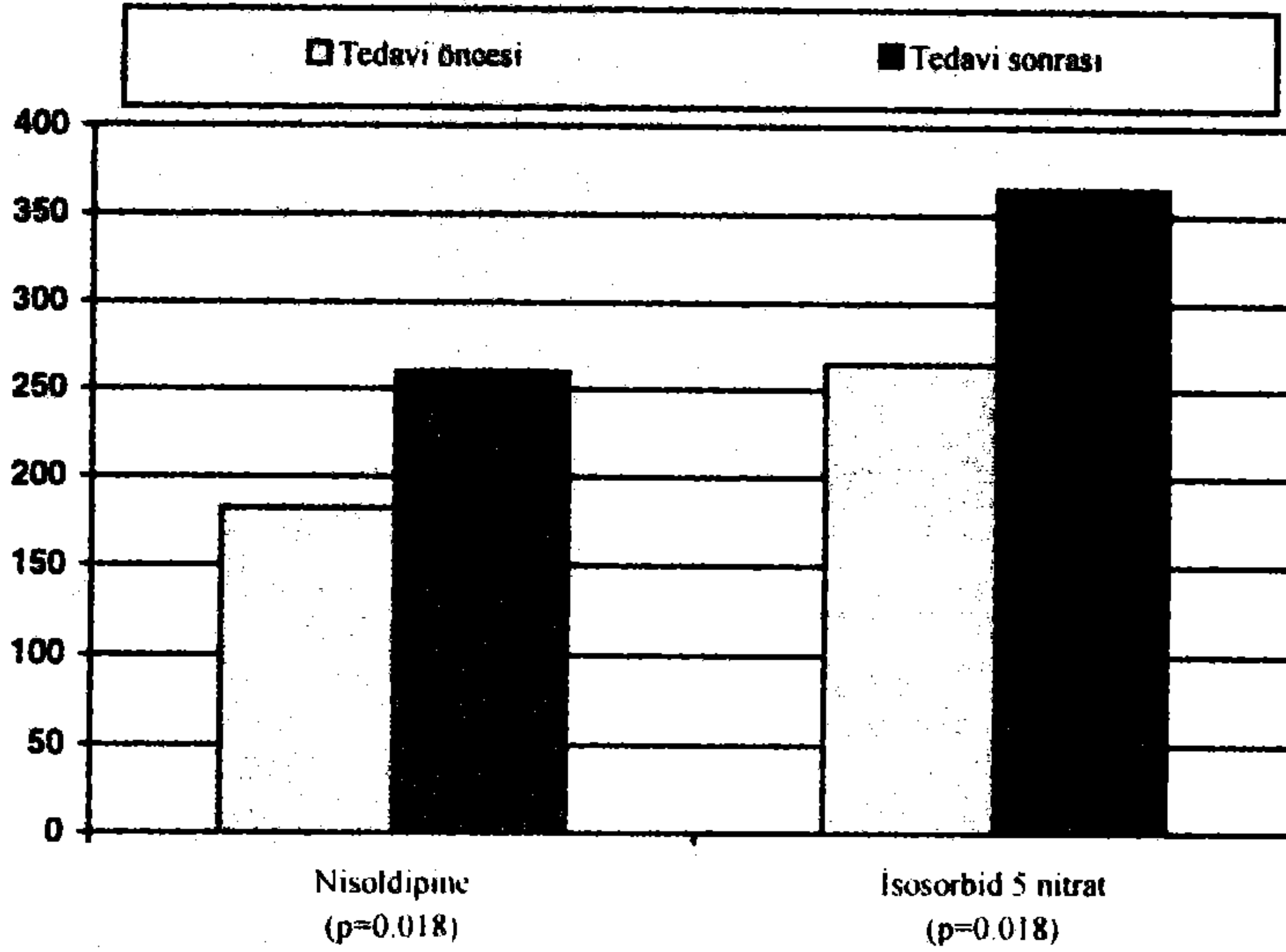


Egzersiz testinde şu parametreler karşılaştırıldı: angina ortaya çıkma süresi(saniye: s), 1 mm ST segment çökmesi oluşma süresi(s), maksimum ST segment çökmesi oluşma süresi(s), total egzersiz süresi(s), angina geçme süresi(s), ST segment normale dönme süresi(s), maksimum ST segment çökmesi(mm), istirahat ve pik nabız, sistolik ve diyastolik kan basınçları, istirahat ve pik çift

ürün(sistolik basınç x nabız), haftalık angina ve dilaltı nitrit tüketimi sayısı.

Tüm veriler Wilcoxon-signed ranks testi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. P değeri 0.05'den küçük ise istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

Şekil 2: Tedavi öncesi ve sonrası 1mm ST segment çökmesi oluşma süresi(sn)



## BULGULAR

Her iki ilaçta iyi tolere edildi. İlaçların kesilmesini gerektirecek bir yan etki oluşmadı. Haftalık angina ve dilaltı nitrit tüketimi sayısı nisoldipin tedavisi sonrasında  $2.83 \pm 2.94$ 'den  $0.83 \pm 1.8$ 'e ( $p < 0.027$ ) düştü. İsosorbid 5 nitrat tedavisi sonrasında ise  $2.17 \pm 2.98$ 'den  $1.75 \pm 2.18$ 'e düştü ancak bu istatistiksel anlamlı değildi (Şekil 1). 1mm ST segment çökmesi oluşma süresi nisoldipin ( $182 \pm 152$  sn,  $260 \pm 202$  sn;  $p < 0.018$ ) ve isosorbid 5 nitrat ( $265 \pm 179$  sn,  $365 \pm 197$  sn;  $p < 0.018$ ) tedavisi sonrasında anlamlı olarak azaldı (Şekil 2). Maximum ST segment çökmesi oluşma süresi nisoldipin tedavisi sonrasında anlamlı olarak uzadı ( $415 \pm 143$  sn,  $478 \pm 139$  sn;  $p < 0.017$ ). İsosorbid 5 nitrat tedavisi sonrasındaki uzama ise anlamlı değildi ( $465 \pm 120$  sn,  $530 \pm 111$  sn) (Şekil 3). Maksimum ST segment çökmesi isosorbid 5 nitrat tedavisi sonrasında anlamlı olarak azaldı ( $2.88 \pm 1.28$  mm,  $2.25 \pm 0.75$  mm;  $p < 0.028$ ). Nisoldipin tedavisi sonrasında ise değişiklik oluşmadı ( $3.17 \pm 0.94$  mm,  $2.83 \pm 1.27$  mm) (Şekil 4). Karşılaştırılan diğer

parametreler de nisoldipin ve isosorbid 5 nitrat tedavisi sonrasında anlamlı farklılık oluşmadı.

Sonuç olarak nisoldipin tedavisi sonrasında 4 parametrede, isosorbid 5 nitrat tedavisi sonrasında 2 parametrede anlamlı iyileşme görüldü.

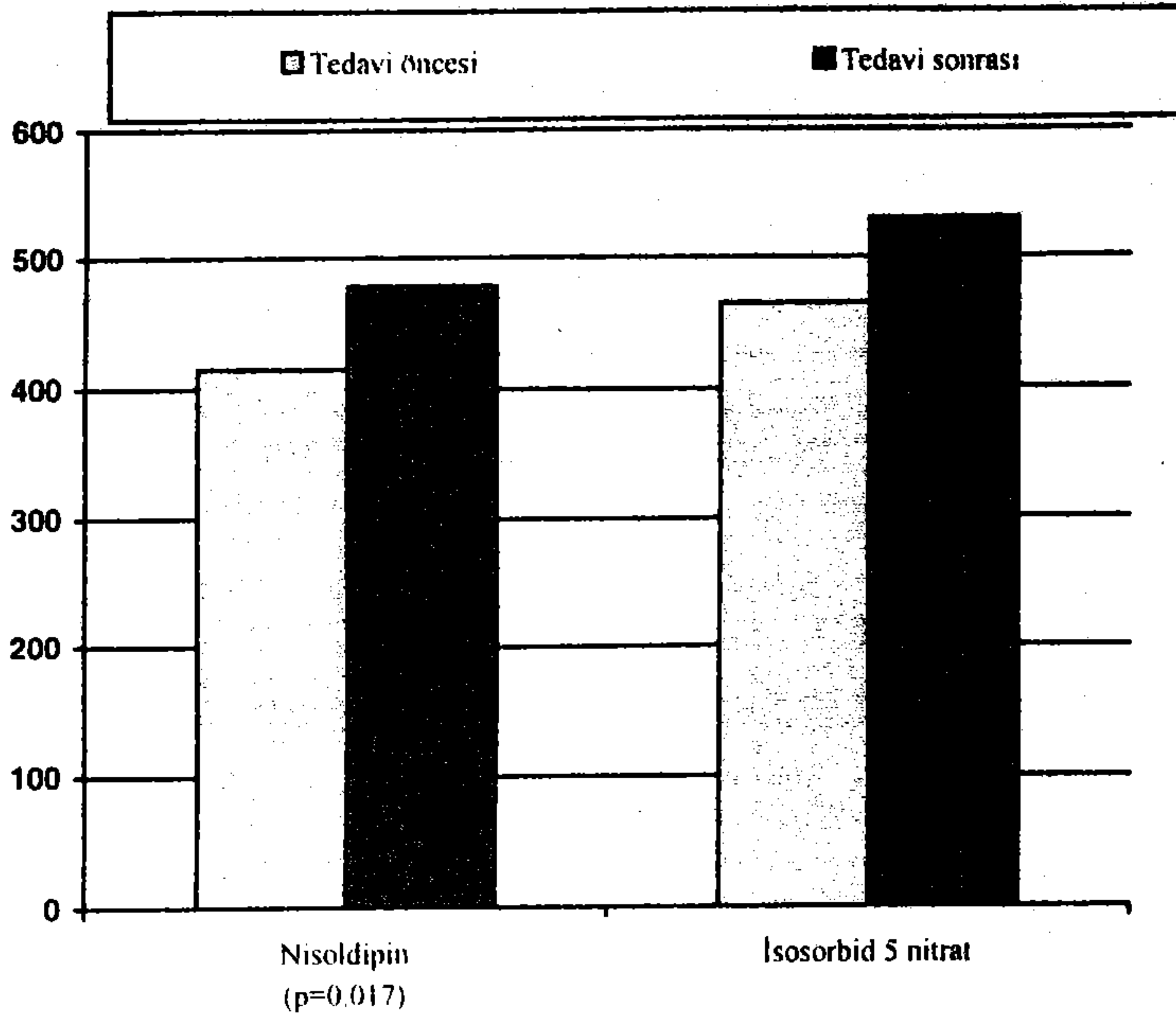
## TARTIŞMA

Kalsiyum kanal blokerlerinin gerek efor anginası, gerekse vasospastik anginada güçlü terapötik etkinlikleri vardır (3). Arter yatağında hem normal hem de stenozlu damar segmentini genişletirler. Yeni bir kalsiyum kanal blokeri olan nisoldipin 1,4 dihidropridin grubundandır. Arteriel düz kasta kontraktilitenin inhibisyonunda nifedipinden daha etkin olduğu saptanmıştır (4). İn vitro çalışmalarda nisoldipinin koroner arterlerde en fazla vasodilatör etkiye sahip kalsiyum kanal blokeri olduğu gösterilmiştir (5,6). Yine çeşitli çalışmalarda kronik stabil angina pektorisli hastalarda nisoldipinin anti-iskemik etkinliği gösterilmiştir (7-10).

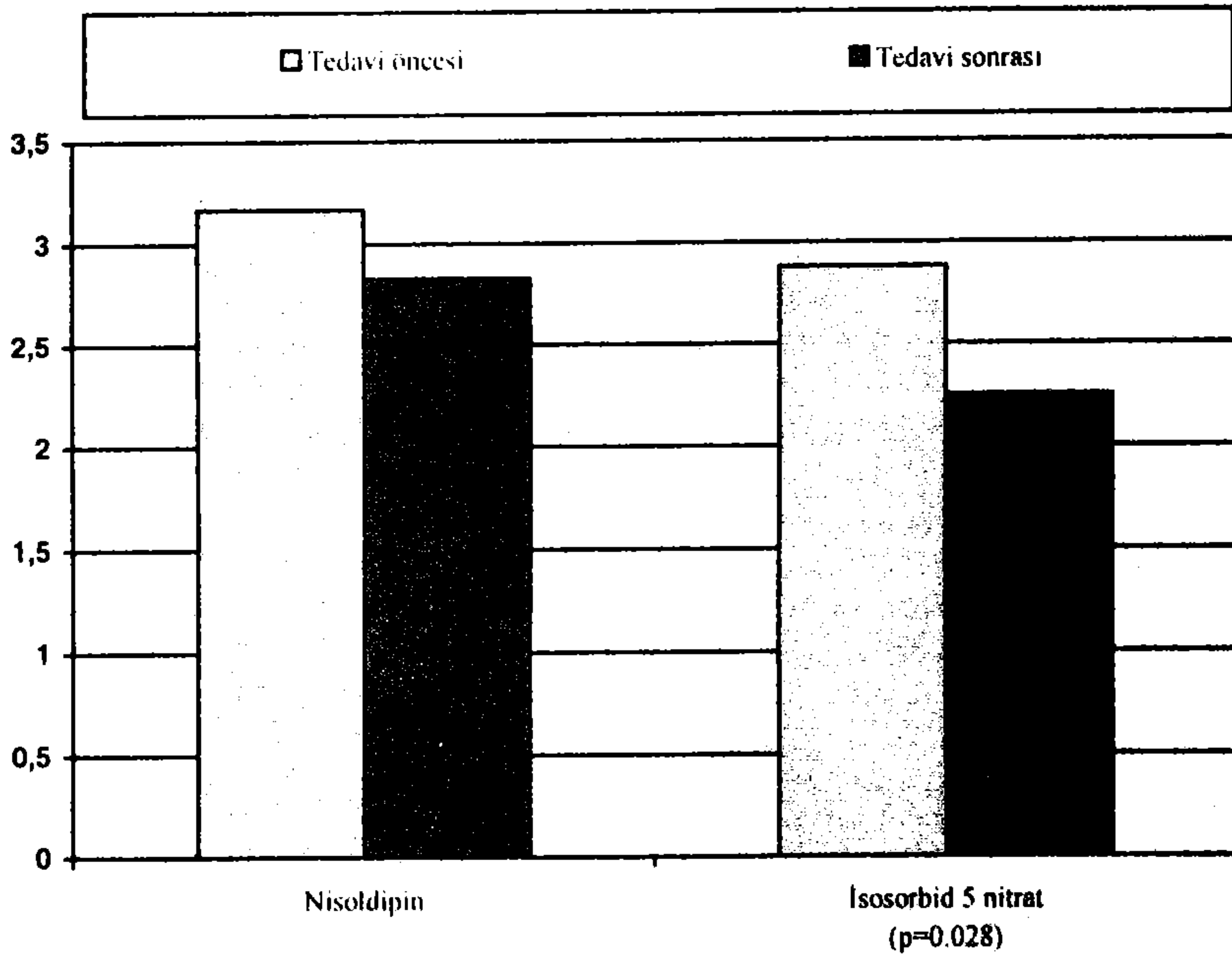
Klein ve ark (11) nisoldipinin anti-iskemik etkisini uzun etkili nitritlerle karşılaştırdılar ve 10mg/gün nisoldipinin 40mg/gün isosorbid



Şekil 3: Tedavi öncesi ve sonrası maksimum ST segment çökmesi oluşma zamanı(sn)



Şekil 4: Tedavi öncesi ve sonrası maksimum ST segment çökmesi(mm)



mononitrat ile eşit anti-iskemik etkinliğe sahip olduğunu buldular. Felder ve ark(12) koroner arter

hastalığı olan hastalarda nisoldipin ve isosorbid dinitratın anti-iskemik etkinliğini bisiklet egzersiz

testi kullanarak karşılaştırdılar. 10mg/gün nisoldipinin egzersiz toleransını anlamlı olarak arttırdığını, egzersize bağlı ST segment çökmesini anlamlı olarak azalttığını, aynı anlamlı değişikliklerin 40mg/gün isosorbid dinitrat ile elde edilemediğini bildirdiler(12). Hagel ve ark(13) tek doz 10mg/gün nisoldipin ile 50mg/gün isosorbid mononitratın anti-anginal ve anti-iskemik etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki ilaçla da haftalık angina gelişiminin ve dilaltı nitrit kullanımının azaldığını saptadılar. Bu çalışmada nisoldipin kullanan hastalarda çift ürün daha düşük bulundu. Bu da aynı iş yükünde nisoldipinin isosorbid mononitratın aksine miyokardiyal oksijen dengesini iyileştirebildiğini göstermektedir(13).

Bizim çalışmamızda 10mg/gün nisoldipin haftalık angina ve dilaltı nitrit tüketimi sayısını anlamlı olarak azalttı, egzersiz testinde 1mm ve maksimum ST segment çökmesi oluşma sürelerini anlamlı olarak uzattı. 40mg/gün isosorbid 5 nitrat ise 1 mm ST segment çökmesi oluşma süresini anlamlı olarak uzattı ve maksimum ST segment çökmesini anlamlı olarak azalttı.

Sonuç olarak koroner arter hastası ve stabil angina pektoris olan egzersizde ST segment çökmesi olan hastalarda 10mg/gün dozunda nisoldipin 40mg/gün dozunda, isosorbid 5 nitratın daha fazla anti-iskemik ve anti-anginal etkinliğe sahip olduğunu düşünmekteyiz.

### KAYNAKLAR

1. Greenberg H: Effect of nitroglycerin on the major determinations of myocardial oxygen consumption. An angiographic and hemodynamic assesment. Am J Cardiol 1975; 36:426-432
2. Bassenge E: Effect of nitrates in various vascular sections and regions. 2 schr. Kardiol (Suppl 3) 1986; 275: 1-7
3. Rutherford JD: Chronic ischaemic heart disease. In: Braunwald E, eds. Heart Disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1992; 1292-1364
4. Nayler WG: Chemistry of calsiium antagonist. In: Calsium Antagonists. Neyler WG, eds. London: Academic Press, 1986; 56-62
5. Minderjahn KP, Hanrath P, Thier W, Bleifeld W: Hemodynamic effect of nisoldipine in chronic congestive cardiac failure. Eur Heart J(Suppl E) 1983; 4: 26 (abstr. 84)
6. Vogt A: Hemodynamic effects of the new vasodilator drug Bay K.5552 in man. Arzneim Forsch (suppl II) 1980; 30: 2162-2164
7. Lai C: Effect of calsiium antagonists on exercise test. J Cardiovasc Pharmacol (supl 5) 1992; 20: 55-64
8. Thadani U, Zellner SR, Glasser SP, Bittar N, Montoro R, Miller AB, Chaitman B, Schulman P, Sthal A, DiBianco R, Bray J, Means WE, Morledge J, Coinvestigators: Double-blind, placebo controlled multicenter study of nisoldipine. A new second generation calsiium chanel blocker in angina pectoris. Circulation 1991; 84: 2398-2408
9. Altun A, Özçelik F, Özkan B, Gürçağan A, Kadı H, Kürüm AT, Özbay G: Anti-ischaemic effects of verapamil and nisoldipine in patients with stable angina pectoris. 8th Annual Meeting of the Mediterranean Association of Cardiology and Cardiac Surgery, October 1995, Limassol-Cyprus
10. Glasser SP, Bittar N, Labreche DG, Singh B, Katz R, Schulman P: Antianginal and anti-ischemic efficacy of immediate-release nisoldipine in chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol 1994; 74: 1165-1168
11. Klein W, Brandt D, Fluch N, Sterz F: Nisoldipine versus mononitrate in stable angina. In: Hugenholtz PG, Meyer J(eds), Nisoldipine 1987. Berlin: Springer Verlag, 228-232
12. Felder K, Knaup G: Comparison of nisoldipine with isosorbid dinitrate in coronary artery disease. Acta Therapeutica 1990; 16: 17-26
13. Hagel J, Pasz T, Kampe P: Nisoldipine bei stabiler angina pectoris- Eine vergleichende untersuchung gegen retardiertes isosorbidmononitrate. Publ. in preparation.