

Kronik Hemodiyalizli Hastalarda Yavaş salınan Tek doz 240 mg Verapamilin Sol Ventrikül Hipertrofisi Üzerine Etkisi

Yard. Doç. Dr. Hilmi ÇİFTÇİ, Yard. Doç. Dr. Necmi ATA, Uz. Dr. Adem YÜCE, Uz. Dr. Ahmet ÜNALIR, Prof. Dr. Bilgin TİMURALP

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bilim Dalı ESKİŞEHİR

ÖZET

Bu çalışmada, kronik hemodiyalizli 13 hastada yavaş salınan tek doz 240 mg verapamilin sol ventrikül hipertrofisi üzerine etkisi incelendi. 5 hasta kontrol gurubunu oluştururken (gurup A), 8 hastaya verapamil verildi (gurup B). 3-5 aylık izleme sonunda gurup A'da septum başlangıca oranla kalınlaşma gösterirken ($p < 0.01$), gurup B'de değişme olmamı. Sol ventrikül arka duvar kalınlığı gurup A'da sayısal, artış gösterirken gurup B'de gerileme gösterdi ($p < 0.05$). Sol ventrikül kitlesi gurup A'da artarken ($p < 0.05$), gurup B'de azaldı ($p < 0.05$). Hastaların kan basınçlarında değişiklik olmadığı için verapamilin bu etkileri "afterload" dan bağımsız olarak meydana getirdiği şeklinde yorumlandı.

Anahtar Kelimeler : Sol ventrikül hipertrofisi, Verapamil.

Kronik renal yetmezlikli hastalarda plazma volümü fazla ve periferik rezistans yüksektir (1). Bu olgularda sol ventrikül hipertrofisinin oluşmasında hipertansiyon, aneminin derecesi, sodyum ve su retansiyonu, üremik toksinler sekonder hiperparatiroidizm, genetik ve hümorale faktörler rol oynar (2). Sol ventrikül hipertrofisi oluşması myokard kontraktilitesini bozar ve kompliansını azaltarak erken dönemde sol ventrikül fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Hipertansiyon tedavisinde kan basıncını düşürmenin yanında, hipertrofinin de ortadan kaldırılması amaçlanır. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların bir kısmı, örneğin nifedipin, prazosin ve diüretikler kan basıncını düşürürken adrenerjik stimülasyonla taşikardiye neden olarak kitlenen regresyonunu önlerler (3). Bunun yanı

Geliş Tarihi: 25.12.1989

Kabul Tarihi: 29.1.1990

Yazışma Adresi: Yard. Doç. Dr. Hilmi ÇİFTÇİ

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Bilim Dalı
Meşelik Kampusu - ESKİŞEHİR

SUMMARY

EFFECT OF SLOW RELEASE SINGLE DOSE 240 mg VERAPAMIL ON LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN PATIENTS ON HAEMODIALYSIS

In this study, the effect of slow release single dose 240 mg verapamil on left ventricular hypertrophy in 13 patients with chronic renal failure on haemodialysis was investigated by echocardiography. 5 patients received no medicine (group A) and 8 patient received verapamil (group B) for 3-5 months. We found statistically significant regression of left ventricular hypertrophy in group B, although there were no systolic and diastolic blood pressure changes between before and after verapamil treatment.

Key Words : Left ventricular hypertrophy, Verapamil.

sıra methyldopa, chlorthalidon, beta blokerler, hidralazin, enalapril gibi ilaçlar kan basıncını düşürmelerinin yanında adrenerjik stimülasyonu da önleyerek sol ventrikül kitle regresyonuna neden olurlar (3-5). Verapamil de adrenerjik stimülasyon ve renin salgılanması yapmadığı için myokard üzerine olumlu etki göstermektedir (6). Çalışmamızda sol ventrikül hipertrofisi gösteren kronik renal yetmezlikli ve hemodiyalize giren hastalarda yavaş salınan 240 mg verapamilin sol ventrikül arka duvarı ve sol ventrikül kitlesi üzerine olan etkisini inceledik.

MATERYAL VE METOD

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde kronik böbrek yetmezliği nedeni ile en az 1 yıldır (iki olgu 3 aydan az) diyaliz programında bulunan 13 hasta üzerinde çalışıldı. Bunlardan 5 hasta (2 kadın, 3 erkek) kontrol gurubunu (gurup A), 8 hasta (3 kadın, 5 erkek) çalışma gurubunu (gurup B) oluşturdu. Onüç hastanın en küçüğü 17, en büyüğü 56

yaşındaydı. Gurup Ada ortalama yaş 35.2 ± 6.5 , Gurup B'de ise 44.0 ± 3.7 idi. Her iki gurupta hastaların bir hafta içinde üç defa yatar pozisyonda, 10 dakikalık istirahat periyodundan sonra kan basınçları ölçüldükten sonra elektrokardiyografi ve ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Bu işlemlerden sonra gurup B'deki hastalara 240 mg yavaş salınan verapamil sabahları tok kamına tek doz olarak verildi. 3-5 ay verapamil kullandıktan sonra ekokardiyografik incelemeler tekrarlandı. Kan basınçlarının son bir haftadaki üç ölçüm ortalaması alındı. Gurup A'daki hastalara ilaç verilmedi ve 2-3 ay izlendikten sonra aynı işlemler yinelenildi.

Ekokardiyografik incelemeler Toshiba SSH 0A model, iki boyutlu ve Doppler'li ekokardiyografi cihazı ile yapıldı. Tüm hesaplamalarda Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin (ASE) ölçümleri kullanıldı.

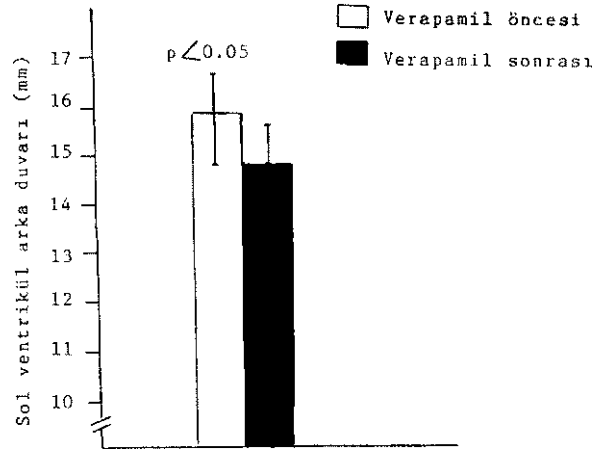
İstatistiksel değerlendirmeler "küçük ciltlendirilmiş serilerde 't' testi" kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Gurup A'nın başlangıçtaki ortalama sistolik kan basıncı 136.0 ± 10.3 mmHg, diyastolik ise 78.0 ± 8.0 mmHg idi. İki ila üç aylık izleme sonunda sistolik 134.0 ± 10.3 mmHg, diyastolik 76.0 ± 6.8 mmHg bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Yavaş salınan 240 mg verapamil tedavisi öncesi gurup B'de kan basıncı sistolik 138.8 ± 4.8 mmHg, diyastolik 70.0 ± 5.0 mmHg idi. Üç ila beş aylık ilaç uygulaması sonunda sistolik 133.8 ± 3.8 mmHg, diyastolik 68.8 ± 4.8 mmHg olarak bulundu. Bu farklar da istatistiksel olarak anlamsızdı. Gurup Ada sol ventrikülün diyastolik septum kalınlığı başlangıçta 12.2 ± 0.8 mm iken kontrol süresi sonunda 16.2 ± 0.8 mm'ye yükseldi. Bu sayısal artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.01$). Gurup B'de ise septum kalınlığı 15.0 ± 0.8 mmden 14.1 ± 1.1 mm'ye düştü. Bu sayısal düşmeye rağmen, istatistiksel olarak anlamsızdı. Her iki gurubun başlangıç septum kalınlıkları arasında da istatistiksel olarak bir fark yoktu.

Gurup A'da bulunan hastaların sol ventrikül arka duvarı 14.0 ± 0.9 mm'den 16.2 ± 2.1 mm'ye yükseldi. Bu sayısal yükselme istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Gurup B'de ise sol ventrikül arka duvar 15.9 ± 0.7 mm'den 14.9 ± 0.7 mm'ye geriledi. Sol ventrikül arka duvarında görülen bu azalma istatistiksel olarak biraz anlamlı bulundu ($p < 0.05$). (Şekil-1)

Ortalama sol ventrikül kitlesi gurup A'da 359.4 ± 64.2 g'dan 501.6 ± 99.8 g'a yükseldi. Hipertrofikite bu artış anlamlı idi ($p < 0.05$). Gurup B'de ise $446.8 \pm$



Şekil 1. Gurup B'de verapamil öncesi ve verapamil sonrası sol ventrikül arka duvar kalınlıklarının karşılaştırılması. SVAD: Sol ventrikül arka duvarı.

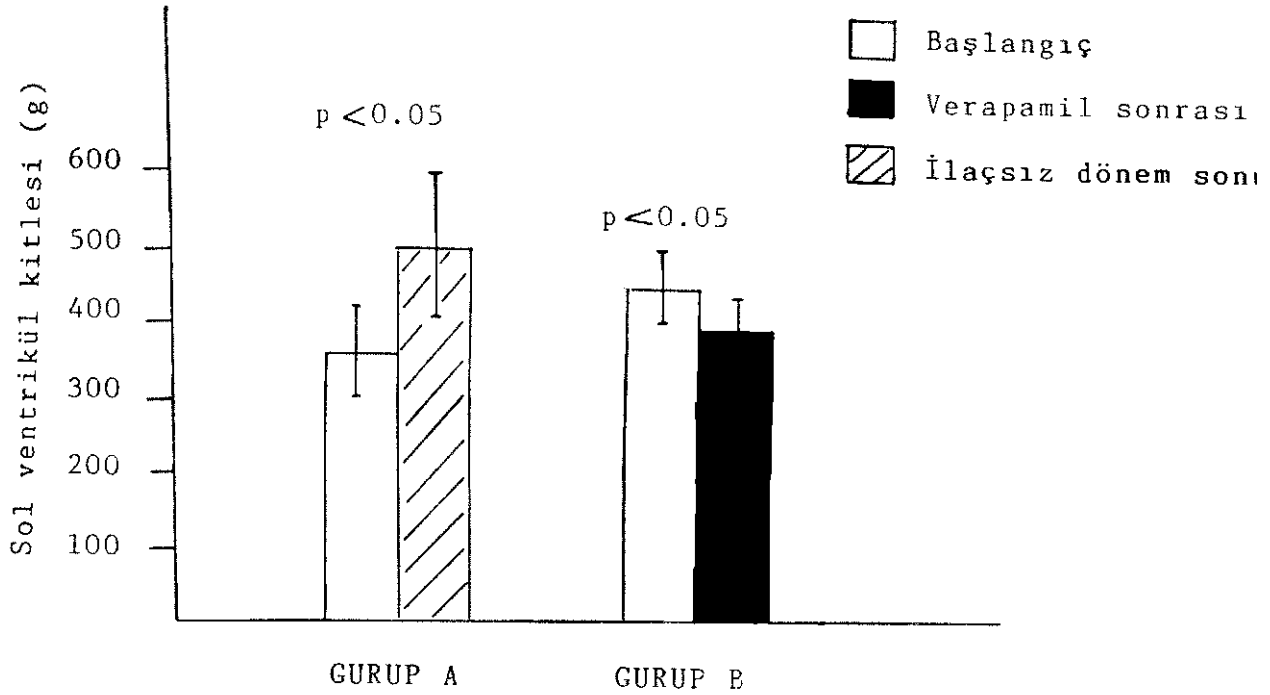
47.5 g'dan 392.0 ± 42.1 g'a geriledi. Bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Şekil-1).

TARTIŞMA

Verapamilin çok çeşitli şekillerde kronik böbrek yetmezliğinde kullanıldığını biliyoruz. Literatürde ilk defa denenilen bu uygulama şekli ile de verapamil, normotensif kişilerde kronik böbrek yetersizliğinde de olsalar ciddi hipotensif etki oluşturmamaktadır. Böylece verapamilin çok önemli bir özelliği, bu normotensif hastalarımızda ortaya çıkmış olmaktadır. Normotensif kişilerde intravenöz injeksiyonla rezistansın düşmediği daha önceden gösterildiği için (7), vakalarımızda hipotansif olayların görülmemesini periferik rezistansın çok yüksek olmasına bağlayabiliriz. Diğer taraftan renin yüksek hipertansiyonlularda verapamilin etkisinin sınırlı olduğu bildirilmiştir (7). Olgularımızın normotensif kalmalarını böylece renin yüksekliği ile de açıklayabiliriz.

Gurup A'daki tüm hastalarda septumda mevcut hipertrofinin gözlem sonunda daha da arttığı gözlenmiştir. Bu süre içinde gerek sistolik ve gerekse diyastolik kan basıncında önemli bir farklılığın saptanmaması dolayısı ile, septum hipertrofinin kronik üremik sendromdaki çeşitli metabolik olaylarla ilgisi olması muhtemeldir. Gurup B'de verapamil uygulaması sonunda septum kalınlığında önemli bir fark gözlenmedi. Bu durum verapamilin septum hipertrofindeki artış hızını durdurabildiğini düşündürmektedir.

Gurup A'da mevcut arka duvar hipertrofinin kontrol süresince ortalama 2 mm artış göstermesine karşın is-



Şekil 2: Gurup A ve Gurup B'de sol ventrikül kulesinde meydana gelen değişikliklerin birbirleriyle karşılaştırılması. Verapamil almayan grupta sol ventrikül kitlesinde artış meydana gelirken, verapamil kullanan grupta sol ventrikül kulesinde regresyon gözlemlendi.

tatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Buna karşılık gurup B'de verapamilden sonra sol ventrikül arka duvar kalınlığı anlamlı derecede azaldı. Bu olay da, sistolik ve diyastolik kan basıncında bir değişiklik olmamak kaydıyla geliştiği için, doğrudan verapamilden kan basıncı dışında oluşturduğu hemodinamik etkiye bağlanmalıdır. Arka duvar hipertrofinde görülen bu regresyonun kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyalize ilgisi olmasa gerek. Sekiz olgu da çok uzun süreden beri düzenli şekilde hemodiyaliz tedavisi görmekte idiler. Bunlara izleme süresince eklenen tek değişiklik yavaş salınan 240 mg verapamilin tek doz olarak verilmesiydi.

Gurup A'da başlangıçtaki sol ventrikül kitle ölçümleri literatürde bildirilen çeşitli hipertrofi sınırları ortalamalarının hepsinin üzerinde bulundu (8-10). Kan basınçları kontrol altında olduğu için basit bir "afterload" artışı bu ilerleyen hipertrofidan sorumlu tutulamaz. Gurup A'da izleme süresi sonunda ortalamasının 501.6 ± 99.7 g bulunması çok şaşırtıcı bir değer olarak ortaya çıkmaktadır. Böylece gurup A'da sistolik fonksiyonların normal olduğu düşünülse bile, bu hipertrofi nedeniyle azalan kompliansın diyastolik fonksiyon kusuru ve dolayısı ile kalp performansında

bozukluk yapması kaçınılmazdır (1). Bu yüzden hastaların hipertrofleri tespit edildiği andan itibaren en azından kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edilmeleri gerekir (7).

Gurup B'de tedavi öncesi kitle, gurup A'ya göre biraz fazla bulundu. Guruplar arasında "afterload" farkı olmadığı için bu 90 g lık ortalama farkı açıklamak zordur. Hastalıklarının uzun sürmesi ve hemodiyalize rağmen üremik bazı toksinlerin bu hipertrofiyi kolaylaştırdığı akla gelmektedir. Gurupların anemi düzeylerinde belirgin bir fark olmadığı için, hipertrofideki ilerleme ya da gerilemenin hiperdinamik kalp fonksiyonu ile ilgisi kurulamamıştır. Verapamilden sonra gurup B'de istatistiksel olarak kitle regresyonu gözlemlendi. Hipertrofideki bu gerileme de değişmeyen afterload ile ilişkili bulunmadı. Yalnız bu guruba özel bir girişim uygulandığı için regresyonun ancak verapamilden etkilenmesi beklenir. Verapamille oluşturduğu düşünülen bu regresyonun diyastolik faz indekslerinde de bir iyileşme yapması olasıdır.

Sonuç olarak kronik böbrek yetersizliğinde hipertansiyon, anemi ve hipervolemi gibi birçok olay hipertrofiye neden olur. Normotensif seyirli hastalarımızda hipertrofinin devamı ve ilerlemesi ise muh-

temelen mevcut hiperdinamik hastalık tablosu ile açıklanabilir. Hipertrofinin ani ölüm riskini artırması dolayısı ile hastalarımızda normotensif yaşamlarında bile tedavi gerekmiştir. Yavaş salınan 240 mg tek doz verapamil, diyalizli hastalarda, normotensif bile olsalar, hipertrofinin yapacağı diyastolik fonksiyon bozukluklarını düzeltme amacıyla kullanılabilir emin ve yararlı bir ajan olarak görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Hampf H, Schafer GE, Kessel M : Haemodynamic state in severe chronic renal failure. *Nephron* 39:102-111,1985.
2. Leenen EIM, Smith DL, Khanna R, Oreopoulos DG : Changes in left ventricular hypertrophy and function in hypertensive patients started on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am Heart J* 110:102-106,1985.
3. Ferrara LA, de Simeno G, Mancini M, Fasano ML, Pasanisi F, Vallone G : Changes in left ventricular mass during a double-blind study with chlorthalidone and slow-release nifedipine. *Eur J Clin Pharmacol* 27:525-528,1984.
4. Russel GI, Pohl JEF, Baldwin J : Treatment of essential hypertension : Changes in blood pressure. Echocardiography and electrocardiography on three therapeutic regimes. *Eur J Clin Pharmacol* 28:119-124, 1985.
5. Dunn EG, Oigman W, Ventura HO, Messerli FH, Kobrin I, Frohlich ED : Enalapril improves systemic and renal hemodynamics and allows regression of left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Cardiol* 53:105-108, 1984.
6. Leonetti G, Sala C, Bianchini C : Antihypertensive and renal effects of orally administered verapamil. *Eur J Clin Pharmacol* 18:375-382,1980.
7. Frishman W11, Charlap S, Michelson EL : Calcium channel blockers in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 58:157-160,1986.
8. Schlant RC, Felner JM, Heymsfield SB, Gilbert CA, Schulman NB, Tuttle EP : Echocardiographic studies of left ventricular anatomy and function in essential hypertension. *Cardiovasc Med* 2:477,1977.
9. Dunn FG, Bastian B, Laurie TDV, Lorimer AR : Effect of blood pressure control on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Clin Sci* 59:441 S, 1980.
10. Devereux RB; Paul N : Performance of primary and derived M-mode echocardiographic measurements for detection of left ventricular hypertrophy in necropsied subjects and in patients with systemic hypertension, mitral regurgitation and dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 57:1388-1393,1986.