

# Sistemik Hipertansiyonlu Olgularda Nikardipin'in Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonları ve Kitlesi Üzerine Olan Etkileri

THE EFFECT OF NICARDIPINE ON TO THE LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTIONS AND MASS IN THE CASES OF SYSTEMIC HYPERTENSION

Dr. Hatice ŞAŞMAZ, Prof.Dr. Siber GÖKSEL, Dr. Erdal DURU,  
Doç.Dr. Ali ŞAŞMAZ, Dr. Ferruh GURKAYNAK

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, ANKARA

## ÖZET

Bu çalışmada kalsiyum kanal bloken olarak kullanılan Nikardipin'in sistemik hipertansiyonda etkinliği, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile sol ventrikül kitlesi üzerine olan etkileri araştırıldı.

Yaş ortalaması  $50 \pm 9,3$  (36-63) olan 12 (% 60)'si kadın, 8 (% 40)'i erkek hasta 3 hafta süre ile  $3 \times 20$  mg dozda Nikardipin tedavisine alındı. Hastalar tedavi öncesi ve sonrası iki boyutlu ekokardiyografi ve "Pulsed" Doppler ekokardiyografik olarak incelendiler.

Tedavi sonunda hastalarda gerek sistolik gerekse diyastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı düşme sağlandı.

Doppler akım parametreleri incelendiğinde LV diyastolik fonksiyonları da tedavi sonunda belirgin düzelme gözlemlendi.

Sonuç olarak, Nicardipin'in hafif ve orta derecede hipertansiyonlu olgularda güvenle kullanılabilir, LV diyastolik fonksiyonlarını düzelterek, uzun süreli uygulamada LV hipertrofisini gerileterek kompliyansın artırılmasına katkıda bulunan bir kalsiyum antagonistidir olduğu kanıtına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik hipertansiyon, Nicardipin,  
Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlar

TKlin Kardiyoloji, 1991,4:22-25

Geliş Tarihi: 20.6.1990

Kabul Tarihi: 30.12.1990

Yazışma Adresi: Dr. Hatice ŞAŞMAZ  
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi  
Kardiyoloji, ANKARA

## SUMMARY

in this study the efficacy of Nicardipine a calcium channel blocker in systemic hypertension the effect of it on left ventricular systolic, diastolic functions and left ventricular mass were searched.

12 (60 %) female and 8 (40 %) male, whose mean age were  $50.3 \pm 9.3$  (36-63), were treated with Nicardipine for three weeks with a dose of  $3 \times 20$  mg. The patients were examined with pulsed Doppler echocardiography before and after the treatment. At the end of the treatment statistically significant reduction was showed for systolic and diastolic blood pressure.

When Doppler flow parameters examined obvious amelioration was observed for LV diastolic function at the end of the treatment.

As a result, it was concluded that Nicardipine as a calcium channel blocker can be used with reliance, in the cases of mild and moderate hypertension and it improves the left ventricular diastolic function and applying it chronically, it ameliorates left ventricular hypertrophy and so helps to increase the compliance.

**Key Words:** Systemic hypertension, Nicardipine,  
Left ventricular diastolic functions

Turk J Cardiol, 1991, 4:22-25

Kalsiyum antagonistleri sistemik hipertansiyonlu olgularda ilk basamak tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kalsiyum antagonistlerinin

antihipertansif etkileri yanısıra antiiskemik ve kardiyoprotektif etkileri de bildirilmektedir (1-3).

Bu grup ilaçların hücre içi kalsiyum düzeylerini etkileme mekanizmaları değişik olup, Nicardipin yavaş kalsiyum kanalları için selektiftir. Nicardipin hem reseptöre bağımlı hem de voltajı bağımlı kalsiyum kanallarını bloke eder ve kalsiyum kanallarını inhibe ederken hızlı sodyum kanallarını etkilemezler. Ayrıca reseptöre bağlanma afiniteleri ile vazodilatör etkisi birbirine paraleldir (4).

Kalsiyum kanal blokerlerinin sistemik hipertansiyon, hipertrofik kardiyomyopati ve koroner kalp hastalığı tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı ve bu ilaçların LV diastolik fonksiyonlarını olumlu yönde etkiledikleri daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (4-9).

Biz de Nicardipinin hipertansiyonlu olgular-daki antihipertansif etkinliğini gözlemek, LV diastolik doluş parametreleri ve LV kitlesine olan etkisini araştırmak amacıyla böyle bir çalışmayı planladık.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ocak 1990 - Nisan 1990 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde yaşları ortalama 50,  $\pm$  9.3 (36-63) olan, 12 (% 60)'si kadın, 8 (% 40)'i erkek toplam 20 olgu üzerinde yapıldı (Tablo 1).

Hastalarda hipertansiyon dışında başka bir hastalık yoktu. Daha önce aldıkları antihipertansif ilaç dozları giderek azaltılarak kesildi ve bir haftalık ilaçsız dönemden sonra Nikardipin tedavisine başlandı. Hastalar tedavi öncesinde fizik muayene, EKG ve telekardiyografik tetkik ile konvansiyonel ekokardiyografi ve daha sonra Doppler Ekokardiyografik incelemeye alındılar. 3x20 mg Nikardipin ile 3 hafta boyunca tedavi edilen olgular, tedavi sonunda kontrole çağırıldılar.

Kan basıncı sfigmomanometre ile sağ koldan ve 15 dakikalık bir istirahatten sonra ölçüldü. Diastolik kan basıncı için Faz V kullanıldı.

**Tablo 1.** Nicardipine Tedavisine Alınan Hastaların Genel Özellikleri

Yaş	: 50.3 $\pm$ 9.3 (36-63)
Cins	: 12 Kadın (% 60) 8 Erkek (5 40)
n	= 20

## Ekokardiyografik İnceleme

Hastalar önce M-Mode ve iki boyutlu ekokardiyografi ile incelenerek, interventrikuler septum (IVS) posteriyor duvar (PW), sol ventrikül diastol sonu çap (LV EDD), sol ventrikül sistol sonu çapları (LVESD), ölçüldü.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF);

100xdiastol sonu volum-sistol sonu volum/diastol sonu volum'den bulundu.

Fraksiyonel kısalma (FS)

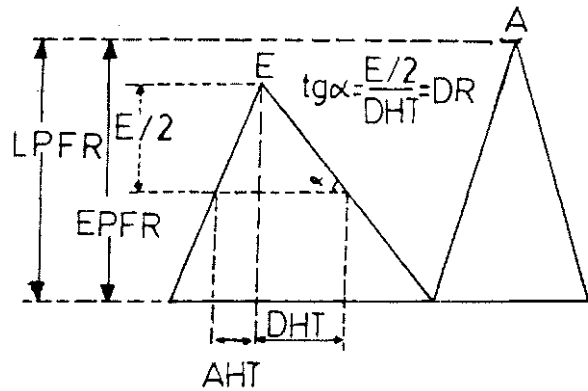
100xdiastol sonu çap-sistol sonu çap/diastol sonu çap formülünden hesaplandı (11).

LV mass, Devereux tarafından önerilen formülden yararlanarak hesaplandı (12).

LV mass = 1.04x[( İnterventrikuler septum + LV internal boyut + Posteriyor duvar kalınlığı)<sup>3</sup> - LV internal boyut<sup>3</sup>] - 13,6.

Doppler ekokardiyografik incelemeler General Electric Pass D-cihaz 3,5 mHz transduser kullanılarak yapıldı. Cihaz "Pulsed Wave" modunda iken, apikal dört boşluk kesitle sample volum mitral anulustan itibaren 1 cm. LV içinde yerleşerek şekilde ve apex-mitral eksenine paralel olacak veya bu eksenin en fazla 20'lik sapma olacak şekilde yerleştirildi. Kayıtlar, hasta ekspirium durumundayken, görüntü hızı 50 mm/sn olarak ve 3-5 kardiyak siklus incelenecek şekilde alındı (13).

İncelenen Doppler Parametreleri; LV erken zirve doluş hızı (E), LV geç zirve doluş hızı (A), E/A oranı, erken doluş deselerasyon yarı zamanı (DHT)'ye erken doluş deselerasyon hızı (DR). Şekil 1'de Doppler parametreleri şematik olarak gösterildi. DR, E/2 değerindeki EF eğimi (« açısından tanjantı) 'ndan bulundu (14).



**Şekil 1.** Şematik olarak Doppler Parametreleri

İstatistiksel değerlendirme;

İstatistiksel değerlendirmeler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalında student t testi uygulanarak yapıldı.

## SONUÇLAR

Olguların tedavi öncesi sistolik kan basınçları  $174,5 \pm 19,8$  iken tedavi sonunda  $142,2 \pm 18,2$  oldu. Sistolik kan başmandaki bu düşüş istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $P < 0,001$ ). Tedaviden önce  $100,2 \pm 8,1$  olan diyastolik kan basınçları ise tedavi sonunda  $86,5 \pm 9,1$ 'e düştü. Bu azalma da istatistiksel önem gösteriyordu ( $P < 0,001$ ). Olguların kalp hızı tedavi sonunda tedavi öncesine nazaran daha fazla idi. Bulgular Tablo 2'de gösterildi.

Hipertansiyonlu olguların ekokardiyografik verileri Tablo 3'de sunuldu. Tablo'nun incelenmesiyle görüleceği gibi interventriküler septum ve posteriyör duvar kalınlıkları tedavi sonunda belirgin olarak azaldı. ( $P < 0,001$ ).

Doppler parametreleri açısından izlenen hastalarda tedavi öncesinde E/A oranında azalma görülürken tedaviyle bu değer anlamlı bir artış gösterdiği dikkati çekiyordu.

**Tablo 2.** Nikardipine Tedavi Öncesi ve Sonrası Kalp Hızı Kan Basıncı Değerleri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Ki1 (Vuru/dak)	79,15 $\pm$ 4,48	89,45 $\pm$ 3,9	< 0,001
SKB (mm Hg)	174,5 $\pm$ 19,8	142,2 $\pm$ 18,2	< 0,001
DKB (mm Hg)	100,2 $\pm$ 8,6	86,5 $\pm$ 9,1	< 0,001

Ki1: Kalp Hızı, SKB: Sistolik kan basıncı  
DKB: Diyastolik kan basıncı.

**Tablo 3.** Olguların Diğer Ekokardiyografik Bulguları

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
IVS	1,50 $\pm$ 0,35	1,41 $\pm$ 0,34
PW	1,65 $\pm$ 0,2	1,58 $\pm$ 0,2
EF	68 $\pm$ 9	71 $\pm$ 8
FS	37 $\pm$ 7	40 $\pm$ 6
LV MASS.	389 $\pm$ 148	342 $\pm$ 125

IVS: interventriküler septum kalınlığı,  
PW: Posteriyör duvar kalınlığı. EF: Ejeksiyon fraksiyonu,  
FS: Fraksiyonel kısalma, LV MASS: Sol ventrikül kitlesi.

Diyastolik fonksiyonların iyi bir göstergesi olan DHT (deselerasyon yarı zamanı) ise tedavi öncesi  $100,4 \pm 13,5$  iken tedavi sonunda  $77,2 \pm 13,3$  olarak bulundu. Bu azalma da istatistiksel açıdan anlamlıydı. Deselerasyon rate (DR) ise tedavi sonunda belirgin artış gösterdi. Bulgular Tablo 4'de gösterildi.

Yan etki açısından da izlenen hastalarda, tedavinin kesilmesini gerektirecek önemli bir yan etki gözlenmedi. Hastaların 3 (% 15)'ünde ateş başlaması ve yüzde kızarıklık, 2 (% 10)'sinde baş ağrısı yakınması vardı.

## TARTIŞMA

Kalsiyum antagonistlerinin vazodilatör, antihipertansif ve koroner dilatör etkileri ortak özellikleri olup kendi aralarında etkinlikleri açısından farklılıklar gösterirler. Nikardipin kardiyodepresan etkisi olmayan atriyoventriküler iletimi etkilemeyen ve vazodilatasyon yapıcı etkisi en fazla olan vazoselektif bir kalsiyum antagonistidir.

Nikardipin ile yapılan daha önceki çalışmalarda hipertansif, normotansif ve kalp yetmezlikli olgularda bu ilacın kalbin pompa gücünü artırdığı, ejeksiyon fraksiyonunu artırdığı gözlenmiştir. Ayrıca kardiyak indeks ve kardiyak debiyi doza bağımlı olarak artırdığı saptanmıştır. Kalp indeksi artışı kalp hızı artışı ile birlikte (1-3). Nitekim bizim sonuçlarımızda da tedavi öncesine kıyasla kalp hızları tedavi sonrasında artmış olarak bulundu. Gerek sistolik gerekse diyastolik kan basınçlarındaki anlamlı düşme bu ilacın antihipertansif etkinliğinin bir kanıtı olup daha önce yayınlanan literatür verileriyle uyum içerisindedir (2-4).

**Tablo 4.** Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası Doppler Ekokardiyografik Olarak Hesaplanan Diyastolik Fonksiyon Parametreleri (Ortalama  $\pm$  Standart Sapma)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
E (cm/sn)	67,7 $\pm$ 14,9	75,2 $\pm$ 16,2	< 0,001
A (cm/sn)	75,2 $\pm$ 18,5	72,7 $\pm$ 20,9	> 0,05
E/A oranı	0,9 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,2	< 0,01
D U T	100,4 $\pm$ 13,5	77,2 $\pm$ 13,3	< 0,001
DR (cm/sn <sup>2</sup> )	339 $\pm$ 87	489 $\pm$ 114	< 0,001

E: LV erken doluş hızı, A: LV geç doluş hızı. E/A oranı,  
DIIT: erken doluş deselerasyon yarı zamanı,  
DR: deselerasyon hızı.

Çalışmamızın ekokardiyografi ve "Pulsed Doppler" ekokardiyografi verileri incelendiğinde, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bir azalma gözlenmediği aksine ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma değerlerinde artma olduğu görüldü ki bu bulgularda Nikardipin'in kardiyodepresan etkisinin olmadığını göstermektedir. İlacın, konjestif kalp yetmezlikli olgularda bile kontraktilite üzerine olumsuz etkisi olmadığını bildirmiştir (15-19).

Çalışmamızda sol ventrikül arka duvar ve inter-ventriküler septumun kalınlıklarının, sol ventrikül kitlesinin tedavi ile anlamlı olarak azaldığı gösterildi. Daha önce yapılan yayınlarda da hipertansif hastalar ve hayvanlarda sol ventrikül hipertrofinin medikal tedavi ile gerileyebileceği bildirilmiştir (20-22).

Nikardipin, sol ventrikül doluşunu olumlu olarak etkileyerek myokardiyal kompliansı artırır, vazoselektif özelliği nedeniyle vazodilatasyon yaparak "afterload"u düşürür. Bizim verilerimizde "Pulsed Doppler" parametrelerindeki tedavi öncesi değerlerin tedavi sonunda olumlu yönde düzelmesini myokard relaksasyonunun düzelmesi ile ilgili olduğu kanısındayız.

Bütün bu veriler ışığında sonuç olarak;

1- Nikardipin'in hafif ve orta derecede sistemik hipertansiyonda güvenle kullanılabilir bir kalsiyum antagonisti olduğu

2- Uzun süreli kullanımda sol ventrikül diastolik parametrelerini olumlu yönde etkileyip, sol ventrikül hipertrofini gerileteceği ve kompliansı artıracığı sonucuna vardık.

## KAYNAKLAR

- Lahiri A, Robinson CW, Kohli RS, Caruana MP, Raftery EB: Acute and chronic effects of nicardipine on systolic and diastolic left ventricular performance in patients with heart failure a pilot study. *Clin Cardiol* 1986, 9:257-61.
- İliopoulou A, Turner P, Worington SJ: Acute hemodynamic effects of a new calcium antagonist, Nicardipine in man A comparison with nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 1983, 15:59-66.
- Campbell BC, Kelman AW, Hillis WS: Noninvasive assessment of the hemodynamic effect of nicardipine in normotensive subjects. *Br J Clin Pharmacol* 20 (supp) 1985,555-615.
- Parmley WV: A symposium. Nicardipine a vasoselective calcium antagonist. *Am J Cardiol* 1987, 59:10-20.
- Lipson LC, Epstein SE: Clinical efficacy of verapamil alone and combined with propranolol in treating patients with chronic stabil angina pectoris. *Am J Cardiol* 1981, 131-7.
- White HD, Polak JF, Wynne J, Holman BE, Antman EM, Nesto RW: Addition of nifedipine to maximal nitrate and betaadrenoreceptor blocker therapy in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985,55:1305-9.
- Sasayama S, Nakamura Y, Kawai C: Effect of nifedipine on left ventricular distensibility, relaxation and filling dynamics during pacing-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1989,63T02E-107E.
- Shaffer EM, Rocchin AP, S Juni J, Snider R, Crowley DC, Rosenthal A: Effects of verapamil on LV diastolic filling in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988, 61:413-7.
- Kocakavak C, Kütük E, Göksel S, Gürkaynak F: Kronik stabil angina pectoris olan normotensif olgularda Nicardipinen antianginal, antiiskemik etkinliği. *Türk Kardiol Dern Arş* 1990, 18:26-9.
- Betochi S, Cuocoio A, Pace L, Chaiariello M, Trimarco B, Alfano B, Ricciardelli B, Salvatore M, Conderelli M: Effects of intravenöz verapamil administration on left ventricular diastolic function in systemic hipertansiyon. *Am J Cardiol* 1987, 59:624-9.
- Feigenbaum H: *Echocardiograph* 4th ed. Lea and Febiger Philadelphia, 1986 pp 50-104.
- Devereux RB, Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man anatomic validation of the method. *Circulation* 1977,55:613-8.
- Halle L, Angelson B: *Doppler ultrasound in cardiology*. 2nd ed. Lea and febiger. pp: 1985, 78-80.
- Lin SL, TakT, Kawanishi DT, McKay CR, Rahimtoola SH, Chandraratna AN: Comparison of Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular diastolic properties in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988, 62:882-6.
- Cody R: Use of invasive ergometric exercise to asses the hemodynamic response to nicardipine. *Am J Cardiol* 1987,59:200-4.
- Pepine CJ, Lamberd CR: Effects of nicardipine on coronary blood flow. *Am Heart J* 1988,116:248-53.
- Pepine CJ, Lambert CR: Usefulness of Nicardipine for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987,59:130-90.
- Sklar J, Dennis GW, Skoarko Np, Giles T, Freedman D, Buhite SG, Koretz SH, Roe LR: Usefulness of nicardipine as monotherapy for chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989, 63:1203-7.
- Visser CA, Koolen JJ, Vezel HV, Dunning AJ: Hemodynamics of nicardipine in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987,59:90-120.
- Fouad Tarazi FM, Licbsan PR: Echocardiographic studies of regression of left ventricular hypertrophy in hypertension. *Hypertension* 9 (Supl II) 11-65-11, 68.
- Fetnat M, Fouad Tarazi: Ventricular diastolic function heart in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990, 65:856-86.
- Trimarco B, Luca ND, Rosiello G, Ricciardelli B, Betochi S, Filardi PP, Roconi M, Conderelli M: Improvement of diastolic function after reversal of left ventricular hypertrophy. Induced by long-term antihypertensive treatment with Tertatolol. *Am J Cardiol* 1984, 64:745-51.