

# Kronik Stabil Angina Pektorisli Hastalarda Diltiazem Tedavisi: Çift Kör Plasebo Kontrollü Bir Çalışma

Dr.A.Eftal YÜCEL, Prof.Dr.Ferhan OZMEN, Dr.Mehmet KABUKÇU,  
Dr.Haldun MÜDERRİSOĞLU, Prof.Dr.Nasih NAZLI, Prof.Dr.Erdem ORAM

HÜTF İç Hastalıklar Anabilim Dalı Kardiyoloji Ünitesi, ANKARA

## ÖZET

Diltiazemin antianjinal etkisi çift kor ve plasebo kontrollü olarak ergometrik egzersiz testi yapılarak, kronik stabil anjina pektorisli, yaş ortalamaları  $52.8 \pm 8.8$  olan toplam 13 hastada (9 erkek 4 kadın) incelendi. Egzersiz testleri her tedavi periyodu sonrası, ilaç verilmeden önce ve verildikten sonra yapıldı. Hastaların haftalık anjinal atak sayısı ve nitrat tüketiminde plaseboya göre sırasıyla %66 ( $12 \pm 7.9$ 'dan  $4 \pm 3.2$ 'ye) ve %60 ( $9.7 \pm 4.9$ 'dan  $3.9 \pm 3.2$ 'ye) azalma oldu ( $P < 0.01$  ve  $P < 0.05$ ). İstirahat kalp hızı ilaç verildikten sonra, plaseboya ve ilaç verilmeden öncekine göre anlamlı şekilde düştü ( $P < 0.0001$  ve  $P < 0.01$ ). Efor sırasındaki kalp hızları açısından diltiazem ve plasebo arasında fark saptanmadı, ilaç verildikten sonraki istirahat hız-basınç ürünü değerleri plasebodan düşüktü ( $P < 0.005$ ). Ayrıca ilaç verilmeden önceki ve verildikten sonraki istirahat hız-basınç ürünü değerleri arasında da anlamlı fark vardı ( $P < 0.01$ ). Egzersiz süresi diltiazemle plasebolara göre ilaç verilmeden önce ve verildikten sonra uzadı (sırasıyla  $P < 0.05$  ve  $P < 0.0001$ ). Plasebosunda  $304.9 \pm 109.2$  saniye olan egzersiz süresi diltiazem verildikten sonra  $304.9 \pm 109.2$  saniye olan egzersiz süresi diltiazem verildikten sonra  $394.8 \pm 116.7$ 'ye yükseldi. Maksimum ST çökmesi ilaç verildikten sonra da plaseboya göre anlamlı şekilde azaldı ( $P < 0.01$ ). Bulgularla, diltiazemin kronik stabil anjina pektoris tedavisinde etkili olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Diltiazem, kronik stabil anjina pektoris, egzersiz testi.

Koroner aterosklerozis sonucu meydana gelen koroner arter hastalığı (KAH), gelişen modern tedavi yöntemlerine rağmen, yetişkinler için ölüm nedenleri

Geliş Tarihi: 23.2.1990

Kabul Tarihi: 26.3.1990

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Ferhan ÖZMEN  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Ünitesi  
ANKARA

## SUMMARY

**DILTIAZEM TREATMENT IN CHRONIC STABLE ANGINA PECTORIS: A DOUBLE BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY**

Antianginal effect of diltiazem was investigated as a double blind, placebo-controlled study in 13 patients with chronic stable angina pectoris (9 men, 4 women, mean age  $52.8 \pm 8.8$ ). Ergometric exercise stress test was performed in all patients before and after two-week drug or placebo periods. Number of anginal attacks per week and nitrate consumption were decreased after diltiazem when compared to placebo (66% vs 60%;  $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ ). Resting heart rate, systolic and diastolic blood pressures were statistically significantly decreased after diltiazem therapy ( $P < 0.0001$  vs  $P < 0.01$ ). While resting rate-pressure product values were less than that of placebo period in diltiazem period, exercise tolerance increased 29% after diltiazem treatment compared with placebo. Also the amount of ST segment depression significantly decreased in patients receiving diltiazem ( $P < 0.01$ ). As a result it is concluded that, diltiazem is an effective agent in the treatment of chronic stable angina pectoris.

**KeyWords:** Diltiazem, chronic stable angina pectoris, exercise test.

arasında dünyada ve ülkemizde ilk sırayı almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 35-64 yaş arası nüfusta ölümlerin %40'ı KAH'dan olmakta ve her yıl KAH nedeniyle 600.000 kişiden fazla ölüm meydana gelmektedir (1,2).

KAH tedavisinde kalsiyum kanal blokerleri ilk sırayı işgal etmektedir. Etkinliklerinin yanısıra iyi tolere edilmeleri ve metabolik ciddi yan etkilerinin bulunmaması bu ilaçlara olan ilgiyi artırmaktadır (3).

Stabil anjina pektorisli hastalarda kalsiyum kanal blokeden ile ilgili birçok klinik araştırma yapılmıştır (4,19). Ancak diltiazemin ülkemizde klinik kullanıma yeni girmiş olması sonucu, etkinliği yeterince incelenmemiştir.

Bu çalışmanın amacı, kalsiyum kanal blokelerinden diltiazem kronik stabil anjinal hastalarda anjinal atak sayısına, efor kapasitesine, kalp hızına, kan basıncına ve EKG'de ST segmenti üzerine etkilerini, ilaçların kan seviyelerinin vadi ve tepe düzeylerinde bulunduğu sırada ergometrik egzersiz testi yaparak ölçmek, kullanımları sırasında ortaya çıkan etkilerini karşılaştırmaktır.

### MATERYAL ve METOD

Dört aydan uzun süredir stabil anjina pektoris hikayesi olan 14 hasta çalışmamızın materyalini oluşturdu. Hastalardan biri, çalışma başlangıcında, stabil olmayan anjina pektoris geliştiği için değerlendirme dışı tutuldu. Yaş ortalamaları  $52.8 \pm 8.8$  (yaş sınırı 37 ile 70) olan, bu 13 hastanın 9'u erkek, 4'ü kadındı (Tablo 1).

Çalışmaya alınan tüm hastaların, ergometrik egzersiz testi sırasında EKG'de en az bir derivasyonda, 1 mm veya daha fazla düz ya da aşağıya doğru ST segment çökmeleri mevcuttu. Valvüler kapak bozukluğu olan, konjestif kalp yetmezliği bulunan, son 6 ay içinde akut miyokart infarktüsü geçiren, stabil olmayan anjina pektoris olan, atriyal fibrilasyonlu hastalar ile antiaritmik ilaç, dijital veya diüretik kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma başlangıcında tüm antianjinal ilaçlar en az 1 hafta süre ile kesildi. Bu süre içinde hastanın anjinal ağrısı sırasında sublingual nitrat almasına müsaade edildi.

Çift kör ve plasebo kontrollü olarak yapılan çalışma 2 defa ikişer haftalık 2 periyottan oluştu (Şekil 1). Hastalara diltiazem (Diltizem tb) ve plasebosu 2'şer hafta süreyle sırasıyla 8 saatte bir 60 mg verildi. Ergometrik egzersiz testi en az 1 haftalık yıkama periyodundan sonra, 3. ve 5. haftalarda yapıldı, ilaç ve plasebo dönemi sonrası egzersiz testleri, önce sabah hasta aç iken ilaç verilmeden yapıldı ve ilaç verildikten 2,5 saat sonra egzersiz testi tekrarlandı. Böylece başlangıçta 1 kere, ilaç ve plasebolardan sonra da ikişer kere egzersiz testi yapılarak her hastaya toplam 5 kere efortesti yapılmış oldu.

Semptomla sınırlı ergometrik egzersiz testine (20), 25 W ile başlandı, her 2 dakikada bir 25 W artırılarak devam edildi. Çevre hızı dakikada 45-50 olacak şekilde ayarlandı. 12 derivasyonu EKG her dakika kaydedildi. 2 dakikada bir kan basınçları ölçüldü. Egzersiz testinden önce ve sonlandırıldıktan 2,4,6 dakika sonra EKG kaydedildi. Kan basınçları ölçüldü. Egzersiz testi, Tablo 2'deki kriterler gözönünde tutularak sonlandırıldı. PR segmenti referans alınarak, horizontal ya da aşağıya doğru 1 mm veya daha fazla ST segment çökmeleri anlamlı olarak kabul edildi.

Hastaların anjina pektoris sayıları, kullandıkları nitrat miktarları, toplam egzersiz süreleri, 1 mm ST çökmesi için geçen süre, istirahat kalp hızı, maksimum

Tablo 1. 13 Hastanın Klinik Özellikleri, 6 Hastanın

> Anjiografi Sonucu

Hasta No	Yaş (y>0)	Cinsiyet	Risk Faktörleri	Standart EKG	Koroner Damar Hastalığı
1	37	E	Sigara, Kol, TG	Normal	
2	52	E	Sigara, Kol, TG	Normal	
3	49	E	Sigara, Kol, TG	Yaygın İskemi	3
4	55	E	Kol, TG	Normal	1
5	60	E	—	Normal	2
6	56	K	—	Nonspesifik ST-T değ.	
7	50	K	Şişman	Normal	3
8	41	E	Sigara	Normal	3
9	70	E	Şişman, Sigara	Anterolateral iskemi	
10	60	E	Sigara, Kol	Anteroseptal eski MI lateral iskemi	3
11	53	E	Sigara, Kol, TG	Inferior ve septal MI	
12	46	K	Şişman, Tg	Anteroseptal iskemi	
13	58	K	Şişman	Inferior ve anteroseptal iskemi	

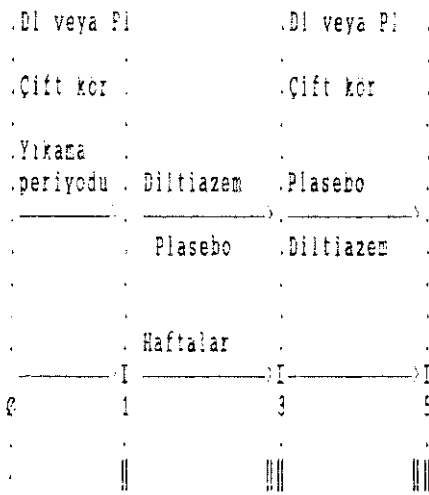
E : Erkek K: Kadın

Kol: Total kolesterol düzeyi yüksek

TG : Trigliserid düzeyi yüksek

değ.: Değişiklikleri

MI : Miyokart infarktüsü



Şekil 1. Çalışma protokolü

?b Piaseio Di: Di 11 iaze

Ih Eizersiz testi

kalp hızı, istirahattaki ve egzersiz sonlandırıldığındaki sistolik ve diastolik kan basınçları, hız-basınç ürünleri (maksimum egzersizdeki sistolik kan basıncı x maksimal kalp hızı x  $10^{-2}$ ) değerlendirilmeye alındı. Yan etkiler kaydedildi

İlaç sonrası hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine (ALT, AST; Alkalen fosfataz, total protein, albümin, bilirubin, üre, kreatinin) bakıldı.

Altı hastaya çalışma protokolü bitiminde, lokal anestezi ile femoral arterden girilerek, Judkins yöntemiyle selektif sağ ve sol koroner anjiyografi yapıldı (21). Diğer hastalarda ise kabul etmedikleri için bu işlem yapılmadı. Koroner anjiyografi sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Değişkenlerin analizi işler arasındaki farkın önem kontrolü, t-testi ile yapıldı. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Değişken değerleri ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi.

## BULGULAR

### Anjinal Atak Sayısı ve Nitrat

#### Kullanımı

Plasebo periyodlarına göre diltiazem verildiğinde haftalık anjinal atak sayısında anlamlı azalma meydana

Tablo 2. Egzersiz testi Sonlandırma Endikasyonları

- 1- Egzersiz sırasında olan ve artış gösteren anjina benzeri göğüs ağrısı
- 2- Egzersiz sırasında aşırı (4 mm) ST çökme veya yükselmesi
- 3- Ektopik supraventriküler taşikardi
- 4- Egzersizle olan VES'ler (Atımların % 25'inden fazla)
- 5- Ventriküler taşikardi
- 6- Egzersiz sırasında intrakardiyak blok olması
- 7- Periferik dolaşım bozukluğu bulgusu olması (solukluk, nabızda azalma, bitkinlik, sendeleme gibi)
- 8- Sistolik basınçta düşme olması (10 mm Hg'den fazla)
- 9- Aşırı yorgunluk ve dispne
- 10- Kişi sonlandırmak isterse

gelmiştir (P<0.001, P<0.0001) (Tablo 3, Tablo 4, Şekil 2). Plasebo kullanımı sırasında  $12 \pm 7.9$  olan haftalık ortalama anjinal atak sayısı diltiazem kullanımı ile  $4 \pm 3.2$ 'ye düşmüştür. Nitrat kullanımlarına bakıldığında da benzer şekilde, haftalık ortalama nitrat tüketiminde diltiazem için  $9.7 \pm 4.9$ 'dan  $3.9 \pm 3.2$ 'ye düşmüştür (P<0.005).

### Kalp Hızı

Diltiazem verilmeden önce ölçülen ortalama istirahat kalp hızları plasebolarla olan hızlardan farksızdır (Tablo 3, Tablo 4, Şekil 3). ilaç verildikten sonraki değerler plasebo ve diltiazem için sırasıyla,  $72.5 \pm 11.6$  ve  $66.7 \pm 12.5$  olarak bulunmuştur. Bu değerler arasındaki fark anlamlıdır (P<0.001). ilaç verilmeden önceki değerler ile verildikten sonraki değerler karşılaştırıldığında diltiazem verilmeden önce  $70.9 \pm 14.5$  olan ortalama istirahat kalp hızının diltiazem verildikten sonra  $66.7 \pm 12.5$ 'e düştüğü ve bu değerler arasında anlamlı fark bulunduğu görülmüştür (P<0.01) (Tablo 3, Tablo 4). Egzersiz sırasında ulaşılan ortalama maksimum kalp hızlarına bakıldığında diltiazem ve plasebo arasında ve ilaç öncesi ile sonrası değerler arasında fark bulunmamıştır.

### Kan Basıncı

İstirahattaki sistolik ve diastolik kan basınçlarının diltiazem verilmeden önceki değerleri ile plasebo verilmeden önceki değerleri arasında fark bulunmamıştır. Ancak diltiazem verildikten sonraki istirahat kan basınçları plasebo değerleriyle karşılaştırıldığında, hem sistolik hem de diastolik kan basınçlarında anlamlı azalmalar olduğu görülmektedir (Tablo 3, Tablo 4, Şekil 4). istirahat ortalama sistolik kan basıncı plasebo sonrası  $139.6 \pm 9.0$  iken, diltiazem sonrası  $128.8 \pm 15.1$  olarak saptanmıştır (P<0.01). istirahat ortalama diastolik

Tablo 3. 13 Hastanın Diltiazem ve Plasebo ile Olan Egzersiz Test Sonuçları

	Bazal	Diltiazem Plasebosu		Diltiazem	
		İlaç Öncesi	İlaç Sonrası	İlaç Öncesi	İlaç Sonrası
Anjinal Atak (1 hafta)	12.6 ± 11.8	12.0 ± 7.		4.0 ± 3.2	
Nitrat Tüketimi (1 Hafta İstirahatte)	11.2 ± 7.3	9.7 ± 4.9		3.9 ± 3.2	
Kalp Hızı (atım/dk)	76.3 ± 9.6	73.2 ± 10.8	72.5 ± 11.6	70.9 ± 14.5	66.7 ± 12.5
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	145.4:116.7	140.4 ± 9.9	139.6 ± 9.0	140.8 ± 12.4	128.8 ± 15.1
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	84.6 ± 6.9	82.3 ± 4.8	83.4 ± 8.2	75.4 ± 8.5	75.4 ± 8.5
Hız-Basınç Ürünü (atım X mmHg/100)	110.4:116.6	101.7 ± 14.6	100.1 ± 12.8	100.5 ± 24.0	87.0 ± 19.1
<b>Egzersizde:</b>					
Egzersiz Süresi (sn)	301.1:1116.6	305.0 ± 109.3	304.9 ± 109.2	354.7 ± 133.2	394.8 ± 116.7
1 mm ST Çökme Süresi (sn)	150.6:173.2	159.9 ± 83.1	190.0 ± 82.8	252.3 ± 113.5	273.6 ± 106.7
Maksimum ST çökmesi (mm)	1.67 ± 0.51	1.65 ± 0.53	1.76 ± 0.59	1.60 ± 0.59	1.39 ± 0.63
Maksimum Kalp Hızı (atım/dk)	120.0:18.3	116.9 ± 9.3	118.0 ± 7.7	115.2 ± 7.7	112.5 ± 6.5
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	185.7:132.2	172.3 ± 25.1	170.4 ± 25.3	170.4 ± 23.7	168.1 ± 25.7
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	100.7:112.1	97.3 ± 10.1	96.9 ± 10.3	95.0 ± 8.9	93.5 ± 10.9
Hız-Basınç Ürünü	223.1:143.0	201.0 ± 35.0	201.3 ± 35.3	195.7 ± 28.0	190.0 ± 29.5

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4. Diltiazem ve Plasebolannın Antianjinal Etkilerinin Karşılaştırılması İle Elde Edilen "p" Değerleri

	Diltiazem Plasebosu öncesi İle Diltiazem Öncesi	Diltiazem Plasebo Sonrası İle Diltiazem Sonrası	Diltiazem Öncesi ile Diltiazem Sonrası
Anjinal atak (sayı/hafta)	<0.001		
Nitrat Tüketimi (sayı/hafta)	<0.05		
<b>İstirahatte</b>			
kalp hızı (Atım/dk)	AD	< 0.001	<0.01
Sistolik kan basıncı (mmHg)	AD	<0.01	< 0.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	AD	<0.01	< 0.001
Hız-basınç ürünü (atım/mmHg/100)	AD	< 0.005	< 0.001
<b>Egzersizde</b>			
Egzersiz süresi (sn)	<0.05	< 0.0001	<0.05
1 mm ST çökme süresi (sn)	< 0.005	<0.05	AD
Maksimum ST çökmesi	AD	<0.01	<0.01
Maksimum kalp hızı (atım/dk)	AD	AD	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	AD	AD	AD
Diastolik kan basıncı (mmHg)	AD	AD	AD
Hız-Basınç ürünü (atım/mmHg/100)	AD	AD	AD

AD: Anlamlı değil

tolik kan basıncı plasebo sonrası 82.3 ± 4.8 iken, diltiazem sonrası 75.4 ± 8.5 olarak bulunmuştur (P<0.01).

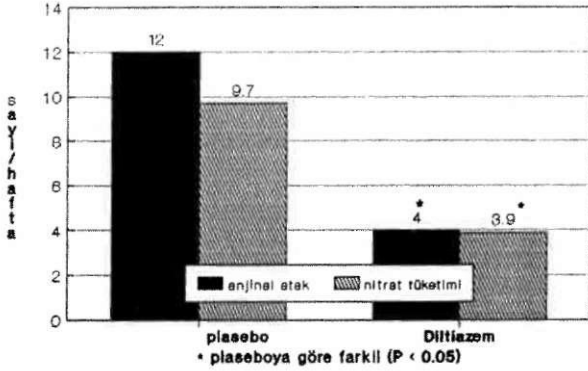
Diltiazem verilmeden önce ve verildikten sonraki istirahat sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında fark yoktur.

Egzersiz sırasındaki sistolik ve diastolik kan basınçları yönünden tüm periyotlar birbirleriyle

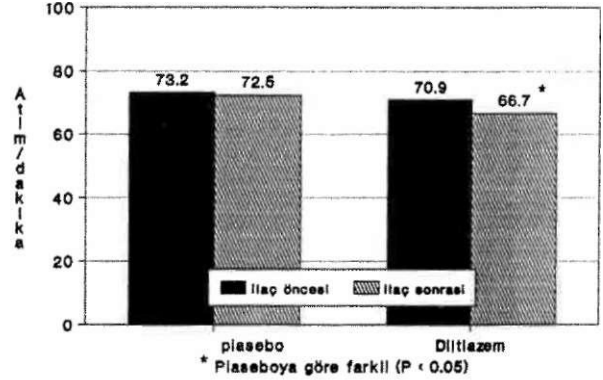
karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmamıştır (Tablo3,Tablo4).

#### Hız-Basınç Ürünü

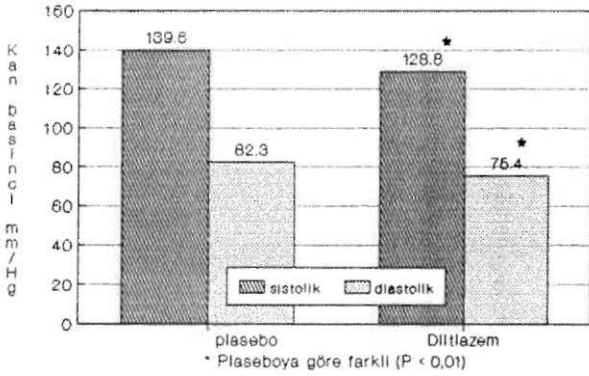
Diltiazem verilmeden önceki istirahat hız-basınç ürünü değerleri arasında fark saptanmamıştır (Tablo 3, Tablo 4, Şekil 5). İlaç verildikten sonraki istirahat ortalama hız-basınç ürünü değerleri ise plasebolardan



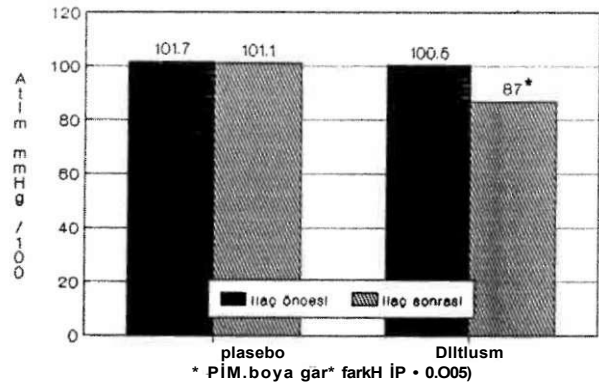
Şekil 2. Anjinal atak sayısı ve nitrat tüketimi



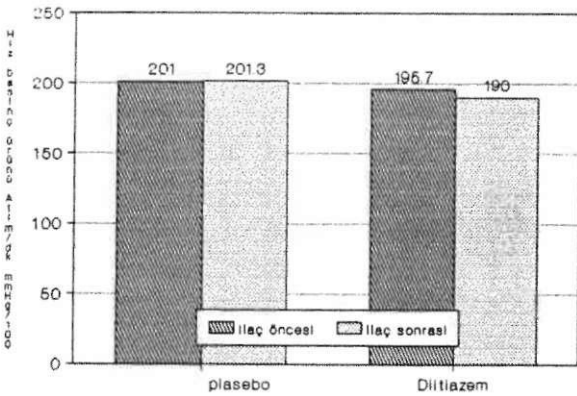
Şekil 3. İstirahat kalp hızları



Şekil 4. İlaç sonrası istirahat kan basınçları



Şekil 5. İstirahat hız-basınç ürünleri



Şekil 6. Egzersizde hız-basınç ürünleri.

daha düşük bulunmuştur (sırasıyla  $p < 0.005$ ). Diltiazem plasebosu sonrası  $100.1 \pm 12.8$  olan değer, diltiazem sonrası  $87.0 \pm 19.1$  olarak belirlenmiştir. Aynı şekilde diltiazem verilmeden önceki ve verildikten sonraki istirahat ortalama hız-basınç ürünü değerleri arasında da anlamlı fark gözlenmiştir ( $P < 0.001$ ). Diltiazem öncesi  $100.5 \pm 24.0$  olan değer, diltiazem sonrası  $87.0 \pm 19.1$  'e düşmüştür (Tablo 3, Tablo 4).

Efor sırasındaki hız-basınç ürünleri ele alındığında, ilaç ve plasebo, ilaç öncesi ve sonrası değerleri arasında fark bulunamamıştır (Tablo 3, Tablo 4, Şekil 6).

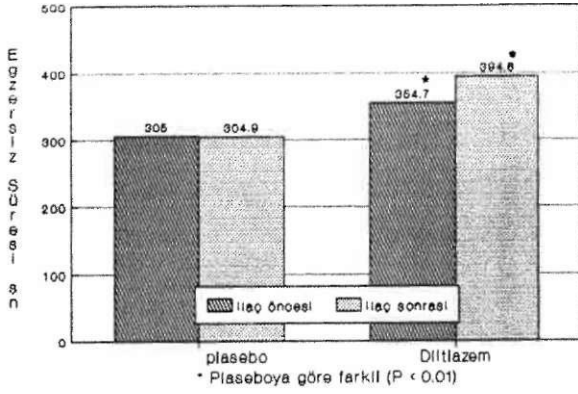
### Egzersiz Süresi

Egzersiz süresini diltiazem, ilaç verilmeden önce ve ilaç verildikten sonra plaseboya göre anlamlı derecede uzatmıştır (Tablo 3, Tablo 4, Şekil 7). Plasebosu verilmeden önce  $305.0 \pm 109.3$ , verildikten sonra  $304.9 \pm 109.2$  olan değerler; diltiazem verilmeden önce  $354.7 \pm 133.2$  verildikten sonra  $394.8 \pm 116.7$ 'ye yükselmiştir (sırasıyla  $P < 0.005$  ve  $P < 0.0001$ ).

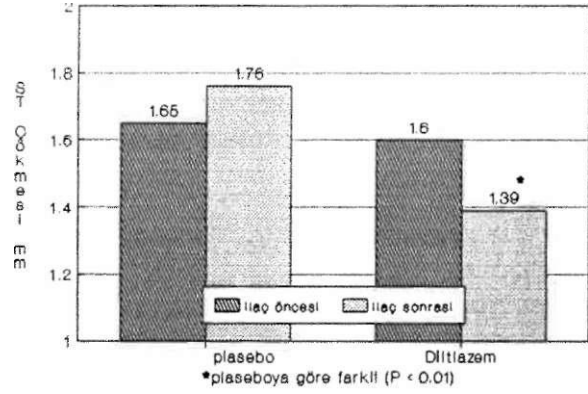
Diltiazem verilmeden önceki ve verildikten sonraki değerler arasındaki fark da anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.05$ ).

### 1 mm ST Çökme Süresi

Diltiazem öncesi ile diltiazem sonrası arasında, istatistiksel açıdan fark bulunmamasına karşın, plasebo öncesi ile diltiazem öncesi arasında, plasebo sonrası ile diltiazem sonrası arasında fark saptanmıştır (sırasıyla  $P < 0.005$ ,  $P < 0.005$ ) (Tablo 3, Tablo 4).



Şekil 7. Egzersiz süreleri.



Şekil 8. Maksimum ST çökmeleri,

### Maksimum ST Çökmesi

Plaseboya göre diltiazem verilmeden önceki maksimum ST çökme değeri istatistiksel olarak farksız bulunmuştur (Tablo 3, Tablo 4, Şekil 8). ilaç verildikten sonraki değerler ise plaseboya göre düşük saptanmıştır ( $P < 0.01$ ). Plasebosu sonrası  $1.76 \pm 0.6$  olan maksimum ST çökmeleri ortalaması, diltiazem sonrası  $1.39 \pm 0.6$ 'ya düşmüştür.

### Yan Etkiler

Yan etkilere, plasebo ile rastlanmamış, diltiazem ile 2 hastada (%15.4) rastlanmıştır. Bir hastada ağız kuruması, başka bir hastada da pretibial döm kaydedilmiştir. Plasebo ve ilaç kullanımları sonrası alınan kanların biyokimyasal analizlerinde, bir değişiklik gözlenmemiştir.

### TARTIŞMA

Diltiazem benzodiazepine türevi olan bir kalsiyum kanal blokeridir (22). Oral alınımını takiben emilimi hızlıdır ve hemen tamamı absorbe olur. Büyük kısmı idrar ve safra ile değişmeden atılır, bir kısmı da karaciğerde deasetilasyonla metabolize edilir, Diltiazemin yarı ömrü ilk dozda 3-4 saat olmasına karşın uzun süreli tedavi ile klerensi azalır (23,24). Yan etki görülme sıklığı ortalama %13 olup, en sık başağrısına, gastrointestinal şikayetlere ve pretibial ödeme neden olur (22). Diltiazem negatif inotropik ve negatif dromotropik etki gösterir. Koroner kan akımını artırır, kalbin yaptığı işi ve oksijen tüketimini azaltır, periferik vasodilatasyon yaparak kan basıncında düşme meydana getirir (25,26).

Kronik stabil anjina pektorisli hastaların tedavisinde kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı yapılan çeşitli çalışmalar ile etraflı bir şekilde

araştırılmıştır. Kalsiyum kanal blokerlerinden yaygın olarak kullanılan diltiazemin, plaseboya göre anjinal atak sayısı ile nitrat kullanımını azalttığı ve egzersiz toleransını uzattığı birçok araştırma ile gösterilmiştir (4,19). Benzer etkiler diğer kalsiyum kanal blokerleri ile de gösterilmiştir. Ayrıca, 1988 yılında yayınlanan çalışmalarda kalsiyum kanal blokerinin (nifedipin ile diltiazemin) birlikte verilmesinin de tek başlarına verilmesine oranla daha etkili olduğu bildirilmiştir (14,18). Yapılmış olan çalışmalarda egzersiz testleri ilaç dozu verildikten sonra, kan ilaç düzeylerinin maksimum olacağı düşünüldüğü zaman yapılmıştır. Araştırmamızda plasebo ve kalsiyum kanal blokerlerinin verildiği periyodlar sonrası egzersiz testleri, hem ilaç verilmeden önce hem de ilaç verildikten sonra yapılmış, böylece diltiazemin kanda en düşük ve en yüksek seviyede bulunması beklenen zamanlarda plaseboya göre olan etkinlikleri ölçülmüş, ilaçların verilmeden önce ve verildikten sonra etkileri karşılaştırılmıştır.

Kalsiyum kanal blokerleriyle, kronik stabil anjina pektorisli hastalarda şimdiye kadar yayınlanmış tüm çalışmalarda hastaların anjinal atak sayısı ve nitrat kullanımını azalmış, efor kapasiteleri artmıştır. Bizim çalışmamızda da hastaları plasebolara göre haftalık anjinal atak sayısı ve nitrat kullanımını azalmış, efor kapasiteleri artmıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların plasebolara göre haftalık anjinal atak sayısı diltiazem ile %66.6, oranında azalmıştır. Benzer şekilde hastaların haftalık nitrat tüketimi de sırasıyla %60 oranında düşmüştür (Tablo 3, Tablo 4, Şekil 2). Egzersiz süresi ise, plaseboya göre diltiazemle ilaç verilmeden önce %16.3, ilaç verildikten sonra %29.5 oranında artma meydana gelmiştir. Egzersiz süresi, ilaç dozu verildikten sonra yapılan testlerde, ilaç verilmeden önce yapılanlara göre anlamlı derecede uzamıştır. Bu bulguların ışığında, diltiazemin ilaç dozu verilmeden önce

efor kapasitesini plaseboya göre arttırdığı, ancak bu etkisinin ilaç verildikten sonra daha belirgin olduğu söylenebilir, ilaç verilmeden önce de plaseboya göre egzersiz süresini anlamlı derecede uzatması, diltiazemin kan seviyesinin en az olduğu sırada da plaseboya göre daha etkin olduğunu göstermektedir.

istirahat sırasındaki kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basınçları ve hız-basınç ürünlerinin diltiazem verilmeden önceki ve verildikten sonraki değerleri plasebo değerleriyle karşılaştırıldığında, plaseboya göre azalma olduğu görülmüştür (Tablo 3, Tablo 4, Şekil 3, Şekil 4, Şekil 5). Bu etkiler diltiazemin negatif kronotropik etkisi nedeni ile miyokardın oksijen tüketimi beklenen sonuçlardır (25,27). Periferik vazodilatasyon yapıcı etkileri nedeniyle, nifedipin gibi bazı kalsiyum kanal blokerlerinde gözlenen sempatik aktivasyona bağlı taşikardi, araştırmamızda saptanmamıştır. Bunun sebebi muhtemelen diltiazemin negatif kronotropik etkiye sahip bulunmasıdır. Diltiazemle yapılmış çalışmalar da genel olarak bu sonuçları teyid etmektedir. Kalp hızı x sistolik kan basıncı x  $10^{-12}$  şeklinde edilen hız-basınç ürünü, miyokart oksijen tüketiminin kolayca hesaplanabilen iyi bir göstergesidir (28). Çalışmamızda istirahatteki hız basınç ürünlerinin düşük bulunması, diltiazemin istirahatta kalbin oksijen tüketimini azalttığını göstermektedir.

Klinik etkinliğin diğer bir göstergesi olan 1 mm ST çökmesi için geçen süre ilaç verildikten sonra %44 artmıştır (Tablo 3, Tablo 4). Diltiazem miyokart perfüzyonunu arttırdığından, egzersiz sırasında plasebolara göre 1 mm'lik ST çökmesi için geçen süre uzamıştır. Literatürdeki çalışmalarda da plaseboya göre 1 mm ST çökme süresi uzun bulunmuştur.

Maksimum ST çökmesi, çalışmamızda diltiazem için, hem ilaç öncesi, hem de ilaç sonrası değerler dikkate alındığında plaseboya göre azalmış olarak saptanmıştır (Tablo 3, Tablo 4, Şekil 8). Diltiazemin, kronik stabil anjina pektorisli hastalarda, uzun süreli etkinliği konusunda Hossack ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada egzersiz sırasında ST çökmesinin plasebo ile  $1.8 \pm 1.2$  iken, diltiazem ile  $1.4 \pm 1.3$ 'e inmiş olarak bulunmuştur (11). Daha önce diltiazem ile yapılmış diğer çalışmaların bir kısmında maksimum ST çökme değeri plaseboya göre bizim sonuçlarımıza benzer şekilde azalmış (10,18), bazılarında değişmemiş (14,15,19) ve bir tanesinde ise artmış olarak bulunmuştur (4). ST çökmesinin miyokart iskemisini gösterdiği göz önüne alındığında, diltiazem kullanımı sırasında azalması beklenmelidir.

Egzersiz sırasındaki maksimum kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basınçları ve hız-basınç ürünleri değer-

leri plasebodan farksız bulunmuştur. Bu parametreler yönünden ilaç öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında da aralarında fark saptanmamıştır. Diltiazem ile yapılmış diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da plaseboya göre egzersiz sırasındaki hız-basınç ürünü değerleri farksız bulunmuştur (4,10,11,14,15). Miyokardın oksijen tüketimini gösteren hız-basınç ürünü diltiazem ile istirahat sırasında azalmış, egzersiz sırasında ise azalmasına rağmen istatistiksel fark bulunmamıştır. Bunun nedeni, plasebolara oranla uzamış olan egzersiz süresi sonunda, kalp hızı ve kan başmandaki artışların plasebo ile yapılan egzersiz testlerindeki değerlere yaklaşmasıdır.

Diltiazemin oral kullanımla iyi tolere edilir. Gastrointestinal şikayetler, baş ağrısı, baş dönmesi, pretibial ödem, ensik olarak görülür (22). Deri döküntüsü, halsizlik ve semptomatik sinüs bradikardisi de bildirilmiştir (11,14,16,23). Bizim hasta grubumuzda, bir hastada ağız kuruması ve bir diğerinde de pretibial ödem kaybedilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada diltiazem kronik stabil anjina pektorisli hastalarda kullanılabilecek iyi tolere edilen bir ilaçtır.

#### KAYNAKLAR

1. Willerson JT, Buja LM: Cause and course of acute myocardial infarction. Am J Med 69: 903-1000,1980.
2. Taylor HL; Blackburn H, Keys A, Parlin RW, Vaquez C.Punchner TIV: Five year follow-up of employees of selected U.S. railroad companies. Circulation 41(Suppl 1): 1-20,1970.
3. Chan P, Heo J, Garabian G, Askenase A, Segal BL; Iskandrian AS: The role of nitrates, beta blockers, and calcium antagonists in stable angina pectoris. Am Heart J 116: 838-848,1988.
4. Khurmi NS, Raftery EB: A comparison of nine calcium ion antagonists and propranolol: Exercise tolerance, heart rate and ST: segment changes in patients with chronic stable angina pectoris. Eur J Clin Pharmacol 32: 539-548,1987.
5. Pool PE, Seagren SC; Bonanno Ja, Salel AF, Dennish GW: The treatment of exercise-inducible chronic stable angina with diltiazem: Effect on treadmill exercise. Chest 78 (Suppl): 234, 1980.
6. Hossack KF, Bruce RA: Improved exercise performance in persons with stable angina pectoris receiving diltiazem. Am J Cardiol 47:95-102,1981.
7. Strauss WE, McIntyre KM, Parisi AF, Shapiro W: Safety and efficacy of diltiazem hydrochloride for the treatment of stable angina pectoris: Report of a cooperative clinical trial. Am J Cardiol 49: 560-566,1982.
8. Rossack KF, Pool PE, Steele P et al: Efficacy of diltiazem in angina on effort: A multicenter trial. Am J Cardiol 49: 567-574,1982.

9. Petra MA, Crawford MM, Sorensen SG, Chaudhuri TK, Levine S, O'Rourke RA; Short and long-term efficacy of high-dose oral diltiazem for angina due to coronary artery disease: A placebo-controlled, randomized, double-blind crossover study. *Circulation* 68: 139-145,1983.
10. Khurmi NS, Bowles MJ, O'llara MI, Subramanian VB, Raftery EB: Long-term efficacy of diltiazem assessed with multistage graded exercise tests in patients with chronic-stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 54: 738-743, 1984.
11. Hossack KF, Kannagi T, Day B, Bruce RA: Long-term study of high-dose diltiazem in chronic stable exertional angina. *Am Heart J* 107: 1215-1220,1984.
12. Petru MA, Crawford MH, Kenedy GT, Anion KW, O'Rourke RA: Long term efficacy of high-dose diltiazem for chronic stable angina pectoris: 16 month serial studies with placebo controls. *Am J Cardiol* 109: 99-103,1985.
13. O'llara MJ, Khurmi NS, Bowles MJ, Subramanian VB, Dore CS, Raftery EB: Comparison of diltiazem at two dose levels with propranolol for treatment of stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 54: 477-481, 1984.
14. Frishman W, Charlap S, Kimmel B, et al: Diltiazem, nifedipine, and their combination in patients with stable angina pectoris: Effects on angina, exercise tolerance, and the ambulatory electrocardiographic ST segment. *Circulation* 77:774-786,1988.
15. Disk V, Lie KL, Crijns HJGM: Diltiazem in comparison with metoprolol in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 9: 1194-1199, 1988.
16. Morse JR: Comparison of combination nifedipine-propranolol and diltiazem monotherapy for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 62: 1028-1032,1988.
17. Miller WE, Vittitoe J, O'Rourke RA, Crawford MH: Nadolol versus diltiazem and combination for preventing exercise-induced ischemia in severe angina pectoris. *Am J Cardiol* 62: 372-376, 1988.
18. Toyosaki N, Toya-oka T, Natsume T, et al: Combination therapy with diltiazem and nifedipine in patients with effort angina pectoris. *Circulation* 77: 1370-1375,1988.
19. Wallace WA, Wellington KL, Murphy GW, Liang CS: Comparison of antianginal efficacies and exercise hemodynamic effects of nifedipine and diltiazem in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 63: 414-418, 1989.
20. Bruce RA, Blackman JR, Jones JW, Strait G. Exercising testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics* 32: 742-750, 1963.
21. Judkins MP: Selective coronary arteriography: A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 89: 815,1967.
22. Winniford MD, Hillis LD: Calcium antagonists in patients with cardiovascular disease: Current perspectives. *Medicine* 64: 61-73, 1985.
23. Zelis III, Kinney EL: The pharmacokinetics of diltiazem in healthy American men. *Am J Cardiol* 49: 529-532,1982.
24. Smith MS, Verghese CP, Shand DG, Pritchett EEC: Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of diltiazem. *Am J Cardiol* 51: 1369-1375,1983.
25. McAllister RG: Clinical pharmacology of slow channel blocking agents. *Progr Cardiovasc Dis* 25: 83-102,1982.
26. Singh BN, Hecht HS, Nademanee K, Chew CYC: Electrophysiologic and hemodynamic effects of slow-channel blocking drugs. *Progr Cardiovasc Dis* 25: 103-132,1982.
27. Henry PD: Comparative pharmacology of calcium antagonists: Nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am J Cardiol* 46: 1047,1980.
28. Gobel FL, Nordstrom LA, Nelson RR, Sorgenson CR, Wang Y: The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* 57: 549-555,1978.