

Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalar ve Normotansif Bireylerde Birinci Kuşak Kalsiyum Antagonistleri (Nifedipin, Verapamil ve Diltiazem Prototipleri)'nin Akut Kardiyovasküler Etkileri*

ACUTE CARDIOVASCULAR EFFECTS OF FIRST GENERATION CALCIUM ANTAGONISTS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND NORMOTENSIVES

Yard.Doç.Dr.Ahmet IŞIK, Prof.Dr.Cemal LÜLECİ, Dr.Hüseyin ÇELİKER, Yard.Doç.Dr.Ali DEMİR, Doc.Dr.Nadî ARSLAN, Dr.Osman ONAT, Dr.Oğuz AYHAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, ELAZIĞ

ÖZET

Sublingual nifedipin (10 mg), İV verapamil (0.15 mg/kg ve maksimum 10 mg) ve oral diltiazem (30-60 mg) akut kardiyovasküler etkileri hafif ile orta derecede 3 esansiyel hipertansiyonlu 32 olgu (H) ve 17 sağlıklı bireyde (K) incelendi. Baseline, ilaçların pik etki ve pik etkilerinin azalmaya başladığı dönemlerde kan basıncı (mm Hg), nabız (vurulduk), atım volümü (ml), debi (ml), periferik vasküler rezistans (PVR, mm Hg/L/dak), büyük arter distansibilitesi (BAD, mm Hg/ml) tayin edildi. Her iki grup kendi baseline'ı ile karşılaştırıldı.

Hasta ve kontrol grubu arasında baseline değerleri açısından sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı (herbiri için $p < 0.0005$), nabız ($p < 0.01$), PVR ($p < 0.0005$) ve BAD ($p < 0.0005$) de anlamlı farklılık görüldü.

Sublingual nifedipin her iki grubda PVR'ı düşürerek ortalama kan basıncını azaltmıştır (her birisi için $p < 0.0005$); kalb hızında refleks artış ($p < 0.0005$); atım volümü ve kardiyak çıkışla bir artış meydana getirmiştir (her birisi için $p < 0.0005$). İV verapamil de hasta ve kontrol gruplarında PVR'ı düşürerek (sırası ile $p < 0.0005$, $p < 0.025$) ortalama kan basıncını azaltmıştır (her ikisi için $p < 0.0005$); kalb hızında hipertansif grubda değişim olmazken

SUMMARY

We observed the acute cardiovascular effects of sublingual nifedipin (10 mg), IV verapamil (0.15 mg/kg max. 10 mg) and oral diltiazem (30-60 mg) in moderately and mildly 32 hypertensive cases (H) and in 17 healthy (C) individuals. Arterial blood pressure (mm Hg), pulse (stroke/min), stroke volume (ml), cardiac output (ml/min), peripheral vascular resistance (PVR mm Hg/L/min), large artery distensibility were assessed during baseline, peak effect times and during the time when the peak effects began to decrease.

According to the baseline values, there were significant differences in systolic, diastolic and mean blood pressures ($p < 0.0005$ respectively), pulse ($p < 0.01$), ($p < 0.0005$) and BAD ($p < 0.005$) when comparison was made between the patients and healthy individuals.

Sublingual nifedipine reduced mean blood pressure by reducing PVR in both groups ($p < 0.0005$ respectively). It caused a reflex increase in cardiac rate ($p < 0.0005$), an increase in stroke volume and cardiac output ($p < 0.0005$ respectively). IV verapamil reduced mean blood pressure ($p < 0.0005$ respectively) by decreasing PVR ($p < 0.0005$, $p < 0.025$ respectively) in both groups was observed, although an increase in the heart rate of the normotensive group ($p < 0.005$), no change was seen in hypertensive patients. It showed no effect in stroke volume and cardiac output. Although oral diltiazem caused a tendency of decrease in PVR in hypertensive patients, it caused an increase in normals ($p < 0.025$). It reduced mean blood pressure in hypertensive patients with low significance ($p < 0.025$) and a tendency of decrease in heart rate in hypertensives, decrease in normotensives ($p < 0.01$) were cau-

Geliş Tarihi: 9.2.1991

Kabul Tarihi: 14.4.1991

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Cemal LÜLECİ
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD, ELAZIĞ

*Bu çalışma Türk Kardiyoloji Derneğinin 26-30 Mayıs 1990 tarihinde İzmir'de düzenlediği VII. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde sunulmuştur.

nomiotansiflerde artış meydana getirmiştir ($p < 0.005$); atım volümü ve debi üzerine etkisiz olmuştur. Oral diliazem hipertansiflerde PVR'da düşme eğilimi, nomiotansiflerde artış meydana getirmiştir ($p < 0.025$); ortalama kan basıncını hipertansiflerde düşük anlamlılıkta azaltmıştır ($p < 0.025$); kalb hızında hipertansiflerde azalma eğilimi, nomiotansiflerde azalma ($p < 0.01$); atım volümü ve debide kontrol grubunda düşüş (sırası ile $p < 0.025$, $p < 0.005$) meydana getirmiştir.

Sublingual nifedipin ve IV verapamil hem küçük hem de büyük arterler üzerine aynı anda etki gösterecek hem total periferik rezistansı hem de nabız basıncı stroke hacmi oranını azaltmıştır, böylece arterial distansibilitede bir artış ortaya çıkmıştır. Diliazem ise büyük arterlerin gerilebilirliğini etkilememiştir.

Her üç ilaç hasta grubunda kardiyovasküler değişkenleri farklı şekilde etkilemektedir. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarında bu ilaçların etkilerinin olmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum antagonistleri, Hipertansiyon, Kardiyak fonksiyonlar

T Klin Kardiyoloji 1992,5:13-22

Kalsiyum iyonları organizmada enzimatik reaksiyonların düzenlenmesinde, uyarılabilir hücrelerin aktivasyonunda ve kas dokusunun kontraktü durumunun kontrolünde çok önemli rol oynar (1). Kalsiyum hücreye yavaş akımlı kalsiyum kanallarından membran aksiyon potansiyelinin repolarizasyon "faz 2" yani plato döneminde girer. Kalsiyum varlığında aktin ve miyozin etkileşime girerek kasılmayı oluştururlar. Kalsiyum antagonistleri ise kalsiyum kanallarından kalsiyumun geçişini bloke edip koroner dilatör, anıarilmik, antihipertansif ve vazodilatör etkilerini gösterir. Bu temel etkilerinin dışında migrenden primer pulmoner hipertansiyona, bronkospazmdan gastrointestinal motilite bozukluklarına kadar çok değişik endikasyonlarla kullanılmaya başlanmıştır. Kalsiyum antagonist ilaçlar olarak adlandırılan bileşikler sınıfı birçok kimyasal yapıya ayrılırlar. Bu sınıfın prototipini, nifedipin, verapamil ve diliazem kapsar (Şekil 1). Değişik kalsiyum antagonistleri arasında etki mekanizmaları, miyofibril ve damar düz kasına etki dereceleri bakımından önemli farklılıklar vardır. Üç majör kalsiyum antagonisti vazodilatör dozlarla eşit dozlarda araştırıldıklarında; kalb hızı, A-V iletisi ve miyokardial inotropik durum gibi kardiyovasküler

sed by oral dilliazem. Decrease in stroke volume, and cardiac output in controls was observed ($p < 0.025$, $p < 0.005$ respectively).

Sublingual nifedipine and IV verapamil reduced both total peripheral resistance and pulse pressure/stroke volume ratio by effecting on small and large arteries simultaneously. As a result, an increase in arterial distensibility was observed. Dilliazem showed no effect on the large arterial distensibility.

Each drug effected on the cardiovascular variables differently in patients. In addition, it was observed of the drugs were not the same in both of the groups.

Key Words: Calcium antagonists, Hypertension, Cardiac function

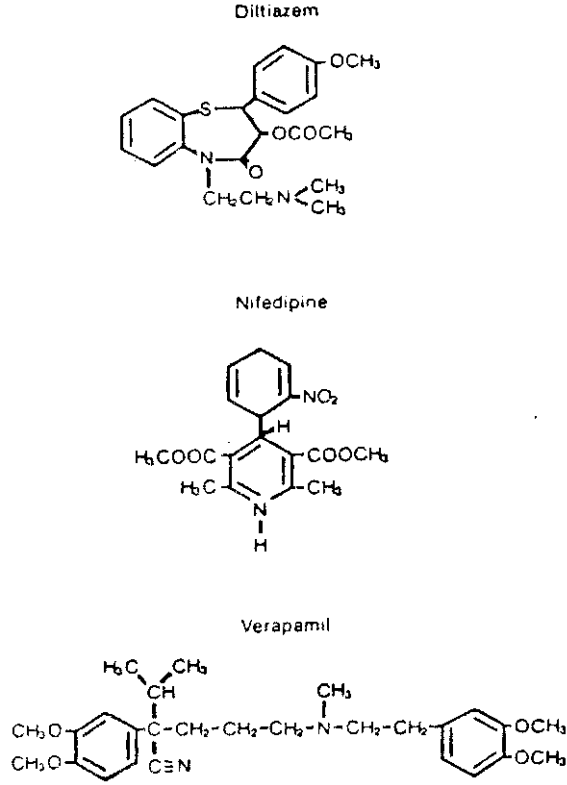
Turk J Cardiol 1992,5:13-22

değişkenlerde kalitatif veya kantitatif değişiklikler oluştururlar. Bu üç önemli ilacın yapısal farklılıktan dolayı değişik etkilere sahip olacağı tabiidir (2), hücre membranında değişik bölgelere bağlanarak farklı etki gösterirler, ayrıca reseptöre bağlanma kapasiteleri ile etkileri arasında da bir paralellik vardır. Daha önceki çalışmalar yapısal kardiyovasküler değişiklikler ve organ vasküler yapıları üzerine kalsiyum antagonistlerinin etkilerinin oldukça değişken olduğunu göstermiştir. Böylece bu ajanların daha ileri araştırmaları oldukça tavsiye edilmektedir (3).

Çalışmamızın amacı majör kalsiyum antagonistleri (nifedipin, verapamil ve diliazem) prototiplerinin sistemik esansiyel hipertansiyonlular ve hiçbir hastalığı olmayan genç bireylerde akut kardiyovasküler etkilerini topluca sunmaktır.

MATERYAL VE METOD

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran Dünya Sağlık Teşkilatı'na göre 1. veya 2. derece hafif ile orta arası 32 esansiyel hipertansiyonlu olgu ve 17 sağlıklı birey terapötik çalışmaya alındı. Hasta grubunun 21'i kadın (%65.63), 11'i erkek (%34.37) ve sağlıklı bireylerin 1'i kadın (%5.88), 16'sı erkek



Şekil 1. Üç majör kalsiyum kanal blokörü ilacın moleküler yapısı

(%94.12) idi. Ortalama yaş hasta grubunda 56 ± 1.44 (33-75), sağlıklı grupta 27.88 ± 1.41 (20-44) bulundu. Rutin klinik muayenelerle daha önceden belirlenerek geçirilmiş miyokard infarktüsü, aterosklerotik kalb hastalığı, valvüler veya konjenital kardiyak lezyonlara bağlı rahatsızlık, aortik regürjitasyon, mitral regürjitasyon, kardiyomiyopati, hepatik veya renal yetmezlik, sistemik önemli bir hastalık çalışma dışı bırakıldı. Her hastada kardiyak aritmileri tesbit etmek için 12 kanallı EKG ve iki dakikalık ritm şeridi kaydedildi. Diğer dışlama kriterleri ise dakikada 50 vurdan az olan bradikardi, hasta sinüs sendromu, 2. veya 3. dereceden AV blok, sol dal bloku, atrial flutter, preeksitasyon sendromları ile birlikte oluşan atriyal fibrilasyondur. Gerekli biyokimya ve idrar incelemeleri, teleradyografi, böbrek ve sürrenal gland ultrasonografisi ile hasta grubu sekonder hipertansiyon yönünden araştırıldı ve sekonder hipertansiyon ekarte edildi. İVP ve renal anjiyografi yapılmadı. Çalışmaya alınan kadınlar hamile olmayan ve süt vermeyen ve medikal olarak kontraseptif uygulamayanlardı. Hasta ve kontrol grubundan muvafakat-

name alındı. Hasta kabulü randomize bir süreç olup daha önceki antihipertansif tedavi ile ilgisi olmaksızın yapıldı. Hastalar ya önceden tedavi görmüyordu veya çalışmaya alınmazdan iki hafta önce bütün antihipertansif medikasyona son verilmişti. Kontrol grubu da son iki hafta içerisinde hiçbir ilaç kullanmamıştı. Hemodinamik baseline değerlendirilmesi öncesinde iki hafta müddetle üç mayunede diastolik basınçları 90 mm Hg'dan daha yüksek veya eşit, 120 mm Hg'dan daha azdı.

İki haftalık "washout" dönemi sonunda hastalar ve kontrol grubu öğle yemeği yememiş olarak eko-kardiyografi laboratuvarında baseline değerlendirilme öncesi bir saat dinlendirildiler. Kan basınçları sakin ortamda, yatar pozisyonda, sol kol brakial arter düzeyinden, Korotkow seslerinin 1. ve 5. fazları kullanılarak 10 dakika içinde üç ölçümün ortalaması olarak alındı. İki boyutlu, M-mode ve Doppler eko-kardiyogramlar standart tekniklerde uygulandı. Kullandığımız alet Sonolayer-SSH-60A TOSHIBA modeli olup, video kayıtları TOSHIBA V-73D modeli ile alındı. Kullandığımız transducer 2.5 MHz'lik TOSHIBA PSD-25-R'di. Kayıtlarda ise yine TOSHIBA Line Scan Recorder LSR 20B modeli kullanıldı. Kayıt hızı 50 mm/sn şeklinde ayarlandı. Tüm hastalar sol yan yatış pozisyonunda parasternal ve apikal pencere görüntülerinden incelendiler. Transmitral akım hızlarının kaydı, Doppler kürsörünün sol ventrikülün uzun eksenine paralel şekilde tutulması ve örnek volümün mitral anülüs seviyesinde oriente edilmesiyle apikal dört boşluk görüntülerinden yapılmıştır. Sistolik hız akım eğrisi de aort kapagından aynı tekniğe uygun olarak elde edilmiştir. Ses dalgaları ve akım arasındaki paralel orientasyon nedeniyle açı düzeltilmesine gidilmemiştir. Tüm ölçümler en az 6 kardiyak sıklusta yapılmış ve ortalamalar alınmıştır. Ekokardiyografi, EKG (genellikle D2) ve fono eş zamanlı kaydedildi.

Ortalama kan basıncı (OKB, mm Hg): Diastolik kan basıncı + $1/3$ (sistolik kan basıncı-diastolik kan basıncı); periferik vasküler rezistans (PVR, mm Hg/L/dak): Ortalama kan basıncı/dakika hacmi; büyük arter distansibilitesi (BAD, mm Hg/ml): Nabız basıncı/atım hacmi oranından standart formüllerle hesaplandı. Kalb debisi (ml): Atım volümü x kalb hızı şeklinde hesaplandı. Kalb hızı hastaya bağlanan EKG aracılığı ile tayin edildi; atım volümü ise: Ortalama akım hızı x kapak alanı olup, ortalama akım hızı kapaklardan Doppler yöntemi ile ölçülen akım hız integralinden, Doppler aleti içindeki kom-

Tablo 1. Major kalsiyum antagonistlerinin etki süreleri

İlaç	Alınış şekli	Etkinin başlaması	Pik etki	Etki zamanı	Yarılanma süresi
Nifedipin	Dil altı	<3dk	15 dk	6-12 saat	
	Oral	20 dk	1-2 saat	6-8 saat	4-5 saat
Verapamil	İV	2 dk	3-5 dk	30-60 dk	30 dk
	Oral	2 saat	3-4 saat	4-6 saat	3-7 saat
Diltiazem	İV	1-2 dk	-	3 saat	-r
	Oral	1-5 dk	30 dk	4-8 saat	4 saat

İV: intravenöz, dk: Dakika

püter aracılığı ile; kapak alanı ise M-mode ile ölçülen aort açılma değerinden hesaplandı,

Baseline değerlendirme sonrası 10 mg nifedipin dil altı uygulandı. İlacın dil altı alınımında, serum düzeyinin en yüksek olduğu bildirilen 15. dakikada (Tablo 1) ve maksimal etkinin azalmaya başladığı 30. dakikada baseline'daki prosedür uygulandı. 72 saatlik intervallerle verapamil ve diltiazem için belirtilen, serum düzeylerinin en yüksek olduğu maksimal etki dönemlerinde ve maksimal etkinin azalmaya başladığı dönemlerde aynı laboratuvar çalışmaları yapıldı. Verapamil 2 dakika içinde İV olarak (vücut ağırlığının kg'ı için 0.15 mg ve maksimum 10 mg) uygulandı. Verapamil için maksimal etki zamanı 5. dakika, maksimal etkinin azalmaya başladığı zaman olarakta 20. dakika alındı. Diltiazem ampul formunun ülkemizde bulunmaması ve dışarıdan temin edemememiz nedeniyle 30 mg'lık diltiazem tabletlerinden vakaların obezite durumuna göre 1 veya 2 tablet uygulandı. Diltiazem için maksimal etki zamanı 30. dakika, maksimal etkinin azalmaya başladığı dönem olarak 120. dakika alınmıştır. Terapötik uygulama hastaların ve kontrollerin yarısında nifedi-

pin-ve verapamil-diltiazem, diğeryarısında diltiazem-verapamil-nifedipin sırası şeklinde yapıldı.

Baseline değişiklikleri ile ilaçların sublingual, oral ve İV uygulama etkilerini karşılaştırmak için t testi kullanıldı. Grup bulguları metinde ortalama artı veya eksi standart hata olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Hastalarda ilk ilaç uygulamasındaki bazalde tesbit edilen tansiyon arteriyel, ikinci ve üçüncü ilaç uygulamasındaki bazallerde ilk güne göre düşme eğilimi gösteriyordu. Ancak kontrol grubunda bu durum söz konusu değildi. Hasta ve sağlıklı grup arasında baseline değerleri açısından sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı (herbiri için $p < 0.0005$), nabız ($p < 0.01$), FVR ($p < 0.0005$) ve BAD ($p < 0.0005$)'de anlamlı farklılık görüldü (Tablo 2).

Hasta ve sağlıklı grubda ilaçların pik etki ve pik etkilerinin azalmaya başladığı dönemlerde nabız, kan basıncı, atım volümü, debi, debi/bazal debi, periferik vasküler rezistans ve büyük arter distansibilitesinde baseline'a göre meydana gelen

Tablo 2. Hipertansif ve normotansif grubda baseline'daki kalp atım sayısı, kan basıncı, periferik vasküler rezistans, büyük arter distansibilitesi, atım volümü ve debi değerleri ile bu değerler arasındaki istatistiksel anlam farkları

	Hasta grubu	Normotansif grub	p değeri
Nabiz (Atım/dak)	82.7 ± 15	74.5 ± 22	<0.05
Sistolik KB (mmHg)	178.9 ± 4.3	113.1 ± 1.7	< 0.0005
Diastolik KB (mmHg)	102.9 ± 2.7	72.2 ± 1.4	< 0.0005
OKB (mmHg)	128.4 ± 2.9	86.5 ± 1.3	< 0.0005
PVR(mmHg/LAiak.)	20.3 ± 1.4	13.3 ± 0.9	< 0.0005
BAD (mmHg/ml)	0.94 ± 0.1	0.46 ± 0.1	< 0.0005
Atım volümü (ml)	84.2 ± 3.7	92.5 ± 4.4	NS
Debi (ml/dak.)	70.22 ± 393	6869 ± 353	NS

Tablo 3. Hasta grubunda ilaç uygulaması öncesi, ilaçların pik etki ve pik etkilerinin azalmaya başladığı dönemlerde nabız, kan basıncı, atım volümü, debi, debi/bazal debi, periferik vasküler rezistans, büyük arter distansibilitesi değişiklikleri ve anlamlılıkları

NİFEDİPİN			
	Bazal	15'	30'
Nabız	82.719 ± 1.997	89.594 ± 2.012 E	89.188 ± 1.895 E
TA sistolik	178.906 ± 4.346	151.875 ± 3.244 E	148.75 ± 3.167 E
TA diastolik	102.969 ± 2.655	89.844 ± 2.064 E	88.906 ± 1.834 E
OKD	128.39 ± 2.92	115.52 ± 2.17 E	105.86 ± 3.69 E
Atım volümü	84.207 ± 3.744	94.856 ± 4.054 E	92.603 ± 3.769 E
Debi	7022.43 ± 392.78	8550 ± 449.86 E	8306.53 ± 432.24 E
Debi/bazal debi	—	1.24 ± 0.88	1.208 ± 0.035
PVR	20.33 ± 1.43	14.19 ± 9.7 E	14.35 ± 1.02 E
BAD	0.94 ± 0.06	0.67 ± 0.04 E	0.70 ± 0.07 E
VERAPAMİL			
	Bazal	5'	20'
Nabız	83.333 ± 1.665	82.033 ± 1.567	80.8 ± 1.616 D
TA sistolik	173.833 ± 4.045	153.839 ± 3.593 E	154.500 ± 3.92 E
TA diastolik	102.000 ± 2.38	94.080 ± 2.426 E	93.667 ± 2.456 E
OKB	125.96 ± 2.65	113.95 ± 2.58 E	114.39 ± 2.58 E
Atım volümü	77.112 ± 4.518	78.656 ± 4.002	79.049 ± 3.84
Debi	6459.43 ± 411.97	6488.56 ± 377.63	6027.19 ± 38738
Debi/bazal debi	—	1.024 ± 0.29	1.022 ± 0.027
PVR	21.79 ± 1.66	19.56 ± 1.54 E	19.69 ± 1.48 E
BAD	1.02 ± 0.08	0.83 ± 0.08 E	0.82 ± 0.08 E
DİLTİAZEM			
	Bazal	30'	120'
Nabız	82.269 ± 2.175	80.08 ± 1.949	79.84 ± 2.204
TA sistolik	176.923 ± 5.743	173.400 ± 5.072 A	166.4 ± 5.319 C
TA diastolik	99.808 ± 2.519	97.8 ± 2.293 A	95.2 ± 2.606 A
OKB	125.51 ± 3.29	122.24 ± 2.78 A	119.17 ± 3.03 A
Atım volümü	75.687 ± 4.662	75.831 ± 4.339	75.031 ± 3.787
Debi	6104.42 ± 371.90	6085.15 ± 339.29	6027.19 ± 387.56
Debi/bazal debi	—	1.015 ± 0.025	1.01 ± 0.041
PVR	22.42 ± 1.45	21.62 ± 1.34	22.06 ± 1.74
BAD	1.12 ± 0.11	1.05 ± 0.10	1.03 ± 0.11

Ap: <0.05, Cp: <0.01, Dp: <0.005, Ep: <0.0005

Bazal: İlaç uygulanması öncesi, 15': Nifedipinin pik etki dönemi, 30': Nifedipinin pik etkisinin azalmaya başladığı dönem, TA: Tan-siyon arteriyel, OKB: Ortalama kan basıncı, PVR: Periferik vasküler rezistans, BAD: Büyük arter distansibilitesi, Debi/bazal debi: İlaçların pik etki ve pik etkilerinin azalmaya başladığı dönemlerdeki debinin başlangıçtaki debiye oranı

değişiklikler ve anlamlılıkları Tablo 3,4'de gösterilmiştir.

Sublingual nifedipin her iki grubda PVR'ı düşürerek ortalama kan basıncını azaltmıştır (her birisi için p<0.0005); kalb hızında, atım volümü ve kardiyak çıkışta bir artış meydana getirmiştir (her birisi için p<0.0005). İV verapamil de her iki grubda PVR'ı düşürerek (sırası ile p<0.0005, p<0.025) ortalama kan basıncını azaltmıştır (her ikisi için

p<0.0005); kalb hızında hipertansif grubda değişim olmazken normotansiflerde artış meydana getirmiştir (p<0.005); atım volümü ve debi üzerine etkisiz olmuştur. Oral diltiazem hipertansiflerde PVR'da düşme eğilimi, normotansiflerde artış meydana getirmiştir (p<0.025); ortalama kan basıncını hipertansiflerde düşük anlamlılıkta azaltmıştır (p<0.025); kalb hızında hipertansiflerde azalma eğilimi, normotansiflerde azalma (p<0.01); atım volü-

Tablo 4. Normotansif grubda ilaç uygulaması öncesi, ilaçların pik etki ve pik etkilerinin azalmaya başladığı dönemlerde nabız, kan basıncı, atım volümü, debi, debi/bazal debi, periferik vasküler rezistans, büyük arter distansibilitesi değişiklikleri ve anlamlılıkları

NİFBEDİPİN			
	Bazal	15'	30'
Nabız	74.5 ± 2.238	81.438 ± 2.223 E	79.625 ± 2.202 D
TA sistolik	113.125 ± 1.7	108.125 ± 1.983E	104.062 ± 1.659E
TA diastolik	72.188 ± 1.441	67.188 ± 1.766 D	68.75 ± 1.677 D
OKB	86.46 ± 1.32	80.63 ± 1.35 E	80.52 ± 1.46 E
Atım volümü	92.474 ± 4.358	105.007 ± 4.636E	101.525 ± 4.679 D
Debi	6869.06 ± 352.86	8617.2 ± 497.34E	8148.62 ± 485.09 E
Debi/bazal debi	—	1.262 ± 0.052	1.191 ± 0.052
PVR	13.27 ± 0.90	9.98 ± 0.74 E	10.64 ± 0.91 E
BAD	0.46 ± 0.03	0.40 ± 0.02 A	0.36 ± 0.02 E
VERAPAMİL			
	Bazal	5'	20'
Nabız	77.062 ± 2.829	80.562 ± 2.431 D	76.25 ± 2.332
Ta sistolik	114.375 ± 1.76	105.625 ± 1.76 E	106.25 ± 1.407 E
Ta diastolik	73.75 ± 1.548	70.312 ± 1.675 D	68.75 ± 1.738 D
OKB	87.29 ± 1.18	82.08 ± 1.46 E	81.67 ± 1.51 E
Atım volümü	98.864 ± 5.023	96.916 ± 4.67	94.031 ± 5.7
Debi	7689.81 ± 594.33	7850.62 ± 508.73	7231.0 ± 642.60
Debi/bazal debi	—	1.042 ± 0.036	0.949 ± 0.035
PVR	12.38 ± 1.09	11.24 ± 0.84 B	12.24 ± 0.94
BAD	0.42 ± 0.03	0.37 ± 0.02 A	0.42 ± 0.03
DİLTİAZEM			
	Bazal	30'	120'
Nabız	76.706 ± 2.598	73.824 ± 2.414	71.118 ± 2.133 C
TA sistolik	114.412 ± 2.006	110 ± 2.144 B	110.29 ± 2.55 A
TA diastolik	70.882 ± 1.372	69.412 ± 1.863	69.118 ± 1.831
OKB	85.39 ± 1.44	82.75 ± 1.70 B	83.04 ± 1.90
Atım volümü	97.065 ± 4.361	92.691 ± 3.846	88.019 ± 4.024 B
Debi	7486.82 ± 502.48	6846.29 ± 380.71 A	5843.31 ± 475.82 D
Debi/bazal debi	—	0.917 ± 0.04	0.865 ± 0.049
PVR	12.06 ± 0.68	12.73 ± 0.84	13.91 ± 0.85 B
.BAD	0.46 ± 0.02	0.44 ± 0.02	0.48 ± 0.01

Ap: <0.05, Bp: <0.025, Cp: <0.01, Dp: <0.005, Ep: <0.0005

Bazal: İlaç uygulaması öncesi, 15': Nifedipinin pik etki dönemi, 30': Nifedipinin pik etkisinin azalmaya başladığı dönem, TA: Tansiyon arteriyel, OKB: Ortalama kan basıncı, PVR' Periferik vasküler rezistans. BAD: Büyük arter distansibilitesi, Debi/bazal debi: İlaçların pik etki ve pik etkilerinin azalmaya başladığı dönemlerdeki debinin başlangıçtaki debiye oranı.

mü ve debide kontrol grubunda düşüş (sırası ile $p < 0.025$, $p < 0.005$) meydana getirmiştir.

Sublingual nifedipin ve IV Verapamil hem küçük hem de büyük arterler üzerine aynı anda etki göstererek hem total periferik rezistansı hem de nabız basıncı/stroke hacmi oranını azaltmıştır, böylece arterial distansibilitede bir artış ortaya çıkmıştır. Diltiazem ise büyük arterlerin gerilebilirliğini etkilememiştir.

TARTIŞMA

Nifedipin

Kalsiyum antagonistleri (nifedipin-verapamil-diltiazem) insanda periferik vasküler direnci azaltarak, sistolik ve diastolik kan basıncını düşürürler ve sol ventriküler afterloadı azaltarak indirekt olarak sol ventriküler performansını iyileştirirken, refleks olarak (sempatik adrenerjik stimülasyona sekonder) kalb hızı, A-V ileti ve miyokardial kontraktiletiyi

artırabilirler. Bunlar kronik ve acil hipertansiyon tedavisinden sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Kardiyak hemodinamiler üzerine etkileri değişkendir.

Birçok çalışmada (4,5-14) hipertansif hastalara nifedipin verildikten sonra periferik vasküler direncin azaldığı, sistolik ve diastolik tansiyonların düştüğü ve refleksi olarak kalb hızının arttığı görülmüştür. Bir çalışmada (4) kan basıncının oral veya sublingual nifedipin verilmesinden sonra bütün hastalarda normale doğru indiği ve sublingual nifedipin etkisinin başlangıç atağının 15 dakika içerisinde, maksimal atağın ise 15-30 dakika arasında olduğu rapor edilmektedir. Bununla ters orantılı olarak da kalb atım hızı ve kardiyak çıkışın arttığı gözlenmiştir. Ellrodt ve arkadaşları (6) sublingual nifedipin verdikleri hipertansif hastaların kan basınçlarının ilk 5 dakikada düşmeye başladığını, ancak pik etkinin 30-60 dakika arasında oluştuğunu gözlemlemişlerdir. 30. dakikada sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel basınçtaki düşme başlangıca göre anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Çalışmamızda dil altı nifedipin verilen hasta grubunda sistolik ve diastolik kan basıncında ilk 15 dakika içerisinde anlamlı düşmenin olduğunu ve bu etkinin 30. dakikaya kadar değişmediğini gözledik. Bu sonucumuz Frishman ve arkadaşlarının (4) çalışması ile uyumludur. Fakat Ellrodt ve arkadaşlarının çalışmasında (6) pik etkinin 30-60 dakika içerisinde olduğu belirtilmiştir. Beer ve arkadaşlarının çalışmasında da (11) sublingual nifedipin uygulamasından sonra pik etkinin bizimki ile uyumlu olarak 20-30 dakika arasında olduğu bildirilmiştir. Yukarıdaki çalışmalarda nifedipinin nabız sayısı üzerindeki artırıcı etkisini bizde çalışmamızda tesbit ettik. 15 ve 30. dakikadaki kalb atım sayısı bu araştırmacıların bulduklarına benzer olarak baseline ile anlamlı bir farklılık içinde idi. Birçok araştırmacı (10,11,15,16) nifedipinin kalb atım sayısını artırdığını belirtmesine rağmen, bazıları da (8,17,18) kan basıncı etkisi kaybolmadan önce bazal değerlerine dönen kalb hızında inisiyal bir artma belirtmişlerdir, diğer bazıları ise (19,20) kalb hızında minimal bir artış olduğu veya hiç olmadığını belirtmişlerdir. Bertel ve arkadaşları (10) kalb hızındaki artışın hastaların yaşı ile ters orantılı olarak ilişkide olduğunu ve bu durumun genç hastalarda sempatik stimülasyona artmış adrenerejik cevaplılıkla en iyi izah edilebileceğini bildirmişlerdir. Polese ve arkadaşları (19) yaşlı hastalarda kalb hızında anlamlı bir artış olmadığını rapor etmişlerdir. Lacche ve arkadaşları (20) 66-70 yaşları arasında kalb hızında azalma olduğunu belirtmektedirler. Guazzi ve arkadaşları (8) nifedi-

pinin kontrol grubunda da kan basıncını %19 oranında olmak üzere hipertansiyonlulardan daha az oranda düşürdüğünü saptamışlardır. Çalışmamızda nifedipin verilen normotansillerin kan basınçlarının 15. ve 30. dakikadaki değerlerini başlangıç değerinden anlamlı olarak azalmış bulduk. Bugrupda kalb atım sayısı hipertansiyonlu hastaların kalb atım sayısı ile aynı oranda artmıştır. Nabız sayısındaki bu artış diğer çalışmalarda belirtildiği gibi (4,7,10) nifedipinin gençlerde kalb hızını daha fazla etkilemesinden ileri gelmektedir. Zira normotansif grubumuzun yaş ortalaması hasta grubuna göre çok düşüktü.

Singh ve arkadaşlarının makalesinde (21) nifedipinin İV veya sublingual uygulamasında, periferik vazodilatör etki ile refleksi olarak, normal bireylerde ve kardiyak hastalarda kalb hızında, kontraktilete, A-V iletide, kardiyak ve strok volüm indekslerinde artış olduğu bildirilmektedir. Kontraktiletedeki artışın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda %11, kardiyak indekste %14 ve sirkumferensiyal lif kısalma hızında %17 artış (LVEDP ve LVEDV değişmeden) meydana getirdiği de aynı makalede belirtilmektedir. Henry (22)'nin makalesinde ise şuurlu köpeklerde 43 mg/kg sublingual nifedipinin, total periferik rezistansı %43 düşürerek, kalb hızının ve kardiyak outputun %62 arttığı belirtilmektedir. Koroner akım artışının inferior kaval akım (venöz dönüş) ve pulmoner arteriel akım (kardiyak output) artışlarıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir. 5 gönüllüde 0.015 mg/kg İV nifedipin uygulamasından sonra sistolik ve diastolik basınçlarda düşme, periferik vasküler rezistansta (PVR) %20 azalma, kalb hızında %27 artış, kardiyak indekste %40 artış olduğu da yine aynı makalede bildirilmektedir. Bizim bu çalışmamızdaki atım hacmi ve kardiyak çıkışta tesbit ettiğimiz artışlar yukarıda belirtilen literatür bulguları ile uyumluluk içinde idi.

Verapamil

Yerleşmiş hipertansiyonun hemodinamik özelliği arteriyel vasküler yataklardaki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerden kaynaklanan yükselmiş total periferik rezistanstır. Bu yüzden antihipertansif bir ajan yükselmiş olan total periferik rezistansı azaltarak arteriyel basıncı düşürmelidir. Verapamil hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilk kalsiyum kanal blokörüdür. Birçok terapötik çalışmada verapamilin arteriyel hipertansiyonu etkili ve emniyetli bir şekilde kontrol altına aldığı belgelenmiştir. Verapamilin İV uygulaması TPVR'de bir azalmaya bağlı olarak sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel basınçta belirgin bir azalmaya neden olurken debi'yi de

artırır. Kardiyak çıkıştaki bu yükselme esas olarak, kalb hızı ve sol ventrikül ejeksiyon oranındaki artmaktan kaynaklanır.

İV verapamil verilen hipertansif hastalarda kan basıncında maksimal düşüşün 5 dakika sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir (23-26). Yukarıdaki çalışmalarda bu düşüşün sistolik kan basıncında 23-33 mm Hg, diastolik kan basıncında 16-23 mm Hg arasında olduğu belirtilmektedir. Pedersen'in çalışmasında (23) verapamil uygulamasından 30 dakika sonra bile kan basıncının düşük ve anlamlı olduğu bulunmuştur. Yapılan tüm çalışmalarda (23-27) verapamil uygulamasından sonra sistolik ve diastolik kan basınçları 5-30 dakika içerisinde düşmektedir. Bu süre içerisindeki düşüşler istatistiksel anlamdadır. Çalışmamızda verapamil uyguladığımız hasta grubunda sistolik ve diastolik kan basınçlarının 5. dakikadaki değerleri bazale göre anlamlı olarak düşmüştü. 20. dakikadaki ölçümlerde de düşüşün hala devam ettiği ve bazale göre anlamlı olduğu görüldü. Bulgularımızı yukarıdaki çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Bazı çalışmalarda (22,26,27) verapamil verildikten sonra kalb atım hızında ani yükselmenin olduğu, daha sonra düştüğü bildirilmiştir. Ancak bu düşmenin istatistiksel anlamda olmadığı belirtilmektedir. Anderson ve arkadaşlarının çalışmasında (28) ise verapamilin kalb atım hızında anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı vurgulanmıştır. Verapamilin kalb atım hızını azalttığı da bildirilmektedir (25). İV verapamilin kardiyak indeks ve strom volüm indeksinde artışa neden olduğu tesbit edilmiştir (25,26). Henry (22)'de makalesinde 7 sağlıklı insanda 7.5-12.5 mg İV verapamil uygulamasının periferik vasküler dirençte %33, ortalama aort basıncında %15 ve ortalama pulmoner arter basıncında %11 düşme ile kalb hızında %14, kardiyak indekste %24 artış olduğunu bildirmektedir. Ayrıca plazma seviyesi 2000 ng/ml olacak şekilde açık göğüslü köpeklerde arteriyel basınç, periferik vasküler direnç, kalb hızı, kardiyak output ve LV dp/dt'de azalma meydana getirdiği, halbuki 150 ng/ml plazma seviyesinde çok az hemodinamik değişiklik meydana getirdiği belirtilmektedir. Bauer ve arkadaşlarının (12) makalesinde ise pik etkinin İV uygulamadan sonra 2-5 dakika sonra olduğu ve kan başındaki düşüşün kardiyak hemodinamiklerdeki değişik etkilerle birlikte olduğu, kalb hızının arttığı, azaldığı veya değişmediği rapor edilmektedir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda nabız sayısının 20. dakikada anlamlı düştüğü, normotansiflerde 5. dakikada anlamlı arttığı bulundu. Atım volümü ve debi'de ise belirgin bir değişiklik olmadı. Sadece kontrol grubunda 5. ve 20.

dakika debileri arasında çok düşük bir anlamlılık mevcuttu.

Diltiazem

Antihipertansif olarak kullanılan diltiazemin hipertansiflere orai veya İV olarak verilmesinde sistolik ve diastolik kan basınçlarını düşürdüğü bu konu ile yapılan tüm çalışmalarda gösterilmiştir (1,4,12,29). Kan başındaki düşüşün verilen doza bağımlı olduğu bildirilmektedir (3,23).

Çalışmamızda oral diltiazem verildikleri sonra 30, ve 120, dakikalardaki sistolik ve diastolik kan basınçları başlangıça oranla anlamlı bir şekilde düşmüş bulundu. Aoki ve arkadaşları (30) hipertansif hastalara oral diltiazem verilmesinden 3 saat sonra sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı bir düşüş saptamışlardır. Diltiazemin oral alımında 15 dakikadan daha kısa zamanda hipotansif etkinin başladığı ve bu etkinin 30. dakikada maksimuma ulaştığı bildirilmiştir (12,32). İV uygulamada ise hipotansif etkinin yaklaşık olarak 3 saat sürdüğü ve etkinin başlamasının ise alman doza bağımlı olduğu gösterilmiştir (4). Çalışmamızda oral diltiazemin kan basıncını 120. dakikada 30. dakikaya göre daha fazla düşürdüğünü gözlemledik. Her ne kadar oral diltiazemin kan basıncı üzerindeki pik etkisinin 30. dakikada olduğu belirtilmiş ise de (12,32) bizim bulgularımızda bu sonuç farklıdır. Buna göre pik etkinin çok daha sonra ortaya çıktığı söylenebilir. Normal bireylerde yapılan çalışmada (33) diltiazemin oral yolla alınmasının kan basıncında değişme yapmadığı, bununla beraber yüksek dozda diltiazemin İV uygulamasının kan basıncında belirgin bir düşüşe neden olduğu gözlenmiştir. Bu görüşe uygun olarak Aoki ve arkadaşları da (30) normotansif bireylerde oral diltiazemin sistolik ve diastolik kan basınçlarını değiştirmediklerini bildirmişlerdir. Normotansif grubumuzda, başlangıça göre, 30. ve 120. dakikadaki sistolik kan basınçları hafif düştü, diastolik kan basınçlarında anlamlı bir düşme olmadı. Hipertansiyonlu hastaların çoğunda periferik vazokonstriksiyon yüksek olduğundan, kalsiyum antagonistleri antihipertansif etkilerini esas patolojik mekanizmayı düzelterek gösterirler. Bu nedenle normal bireylerde bu ilaçların kan basınçları üzerinde çok az etkiye sahip oldukları görülmektedir,

Hipertansif hastalarda diltiazemin kan basıncını önemli ölçüde düşürmesine karşılık, bazı araştırmalarda (30,34,35) kalb hızını düşürdüğü, bazılarında

(36,37) değiştirmediyini ve bir kısım araştırmalarda ise (29,31,38) kalb hızını artırdığı belirtilmiştir, Bauer ve arkadaşları (12) ise İV diltiazem verdikten kısa süre sonra (5 dakika) kalb hızında geçici bir artışın olduğu ancak daha sonra normal düzeye indiğini göstermişlerdir. Biz hasta grubumuzda oral diltiazemin kalb hızı üzerinde anlamlı bir değişiklik yapmadığımızı saptadık. İV diltiazem uygulamasından sonra baroreleksin neden olduğu bir geçici kalb hızı artışı olabilir, Diltiazem sino-atrial nod'da impuls oluşumunu direkt olarak etkileyerek kalb hızındaki artışı depress eder veya kalb hızının artmaması başka bir otonomik sinir sistemi etkisinden ya da direkt olarak arteriyel etkiden doğabilir. Baroreseptörler ise arteriyel duvar başındaki değişiklikler ile fonksiyon görür, halbuki diltiazem diğer vazodilatörlerin aksine arter duvar basıncına etkili değildir (36). Çalışmamızdaki normotansif grubda diltiazemin kalb hızında anlamlı bir azalmaya neden olduğunu saptadık. Yukarıda bahsedildiği gibi bunun muhtemel nedeni diltiazemin sempatik uyarım ile nonkompetitiv bir antagonizmaya neden olabileceğidir (30). Mateme ve arkadaşlarının çalışmasında (34) diltiazemin kalb debisini ve atım volümünü artırdığı belirtilmektedir. Bir çalışmada ise (29) İV diltiazem verilmesi atım volümünü değiştirmemekle beraber artan kalb hızına bağımlı olarak kalb debisini artırmıştır. Amodeo ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada refleks kardiyak stimülasyonun, ya baroreseptör fonksiyonu üzerine diltiazemin etkisiyle ya da post ganglionik sinir uçlarından kalsiyuma bağlı nörotransmitterlerin salgılanması ile ilgili olduğu öne sürülmüştür. Bununla beraber artmış kalb hızının büyük arterler üzerine direkt etkiden meydana geldiği kaydedilmiştir. Literatürde diltiazemin büyük arter distansibilitesine etkilemediği bildirilmektedir (25,29,38). Diltiazemin küçük ve büyük arter distansibilite üzerine farklı etkiye sahip olduğu görülmüştür. Arterioller dilate eder ve total periferik direnci düşürür fakat büyük arterler üzerine hiçbir etkiye sahip değildir. Büyük arter distansibilitesine hiçbir etkisi olmadığı bu çalışmada da gösterilmiştir. Nabız basıncı/stroke hacmi olarak değerlendirilen büyük arter distansibilitesi üzerine diltiazemin etkisinin olmadığı ve bu nedenle baroreseptör refleksi etkilemediği düşüncesindeyiz. Başka bir çalışmada (30) kalb debisinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı halbuki atım volümünde artmanın olduğu bildirilmiş, bu artışın arteriyel dilatasyonun bir etkisine bağlı olarak görüldüğü belirtilmiştir. Kalb atım sayısında da anlamlı bir değişiklik bulunmadı. Bunların sonucu olarak kalb

debisinde değişik gözlenmedi. Normotansif grubda ise hem nabız hem de atım volümü düşmüşü, bunlara bağlı olarak debide de düşüş kaydedildi. Bizim yararlandığımız literatürde (4,12,32,39) oral diltiazemin pik etkisinin 30. dakikada olduğu bildirilmişken tüm tablo değerlerimiz incelendiğinde pik etki döneminin 120. dakikadan da daha ileri bir zaman olacağı izlenimi doğmaktadır.

SONUÇ

Her üç ilaç hasta grubunda kardiyovasküler değişkenleri farklı şekilde etkilemektedir. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarında bu ilaçların etkilerinin aynı olmadığı görüldü.

KAYNAKLAR

1. Weiner DA. Calcium channel blockers. Med Gin North Am 1988; 72:83-11,5.
2. Millard RW, Uthrop DA, Grupp G, Ashraf M, Grupp II, Schwartz A. Differential cardiovascular effects of calcium channel blocking agents: Potential mechanisms. Am J Cardiol 1982; 49:499-506.
3. Frohlich ED. Hemodynamic effects of calcium entry-blocking agents in normal and hypertensive rats and man: Am J Cardiol 1985; 56:2111-2711.
4. Frishman WII, Weinberg P, Peled IIB, Kimmcl B, Charlap S, Beer N. Calcium entry blockers for the treatment of severe hypertension and hypertensive crisis. Am J Medicine 1984; 31,35-45.
5. Pedersen OL and Mikkelsen E. Acute and chronic effects of nifedipine in arterial hypertension. Europ J Clin Pharmacol 1978;14:375-81.
6. Ellrodt AG, Auli MJ, Riedinger MS, Murata GIL Efficacy and safety of sublingual nifedipine in hypertensive emergencies. Am J Med 1985; 79(4A Supp): 19-25.
7. Bertel O, Conen I.D. Treatment of hypertensive emergencies with the calcium channel blocker nifedipine. Am J Med 1985; 79(4A Suppl):31,35.
8. Guazzi M, Olivari MT, Polese A, Fiorentini C, Magrini F, and Moruzzi P. Nifedipine, a new antihypertensive with rapid action. Clin Pharmacol Ther 1977; 22:528-32.
9. Bonaduce D, Ferrara N, Pctretta M, Romano E, Postiglione M, Rengo F, and Condorelli M. Hemodynamic study Of nifedipine administration in hypertensive patients. Am Heart J 1983; 105:865-7.
10. Bertel O, Conen D, Raddi EW, Müller J, Lang C. Dubach L (. Nifedipine in hypertensive emergencies. B Med Journal 1983; 286:19-21.
11. Beer N, Gallegos I, Cohen A, Klein N, Sonnenblick E, and Frishman W. Efficacy of sublingual nifedipin in the acute treatment of systemic hypertension. Chest 1981; 79:571-83.

12. Bauer JII, and Reams GP. The role of calcium entry blockers in hypertensive emergencies. *Circulation* 1987; 75(V Suppl): 174-80.
13. Sağkan O, Kaynar K, Gören ML. Esansiyel hipertansiyonda nifedipin'in sol ventrikül sistolik fonksiyonları üzerine etkisi. In: Türkiye Klinikleri-Kardiyoloji, (Ed.) Candan İ, Türkiye Klinikleri Yayınevi Ankara, 1989;2:1:17-20.
14. Karaaslan Y, Kabakçı G, Oto A. Kalsiyum kanal blokörleri ve klinik kullanımı. In: Türk İlaç ve Tedavi Dergisi, 1989;2, 9-17, 82-6.
15. Conen D, Bertel O, Dudach UC. An oral calcium antagonist for treatment of hypertensive emergencies. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4:378-82.
16. Huysmans FTM, Sluiter HE, Thien TA, Koene RAP. Acute treatment of hypertensive crisis with nifedipin. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16:725-7.
17. Guazzi M, Fiorentini C, Olivari MT, Bartorelli A, Necchi G, Polese A. Short and long-term efficacy of a calcium antagonist agent (nifedipine) combined with methyl dopa in the treatment of severe hypertension. *Circulation* 1980; 61:913-9.
18. Bartorelli C, Magrini F, Moruzzi P. Hemodynamic effects of a calcium antagonistic agent (nifedipine) in hypertension: Therapeutic implications. *Clin Sci* 1978; 55(4 Suppl):291-2.
19. Polese A, Fiorentini C, Olivari MT, Guazzi MD. Clinical use of a calcium antagonistic agent (nifedipine) in acute pulmonary edema. *Am J Med* 1979; 66:825-30.
20. Lacche A, Bagaglia P. Hypertensive Emergencies: Effects of therapy by nifedipine administered sublingually. *Curr Ther Res* 1983; 34:879-87.
21. Singh BN, Hecht IIS, Nademance K, Chew CVC. Electrophysiologic and hemodynamic effects of slow-channel blocking drugs. *Prog Cardiovas Dis* 1982; 25:103-132.
22. Henry PD. Comparative pharmacology of calcium Antagonists: Nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am J Cardiol* 1980; 46:1047-58.
23. Pedersen OL. Does verapamil have a clinically significant antihypertensive effect? *Europ J Clin Pharmacol* 1978; 13:2M.
24. Gould BA, Mann S, Kieso H, Subramanian VB, and Rafferty EB. The 24-hour ambulatory blood pressure profile with verapamil. *Circulation* 1982; 65:22-7.
25. Schmieder RE, Messerli FII, Garavaglia GE, Nunez BD. Cardiovascular effects of verapamil in patient with essential hypertension. *Circulation* 1987; 75:1030-36.
26. Cody RJ. The hemodynamics of calcium channel antagonists in hypertension: Vascular and myocardial responses. *Circulation* 1987; 75(1 Suppl):175-9.
27. Reiter MJ, Shand DG, Aanonsen LM, Wagoner R, McCarty E, and Pritchett E L C. Pharmacokinetics of verapamil: Experience with a sustained intravenous infusion regimen. *Am J Cardiol* 1982; 50:716-21.
28. Anderson DM, Raff GL, Ports TA, Brundage BH, Parmley WW, Chatterjee K. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Effects of acute and chronic verapamil treatment on left ventricular systolic and diastolic function. *Br Heart J* 1984; 51:523-9.
29. Amodeo C, Kobann I, Ventura HO, Messerli FH and Fröhlich ED. Immediate and short-term hemodynamic effects of diltiazem in patients with hypertension. *Circulation* 1986; 73:108-13.
30. Aoki K, Sato K, Kondo S and Yamamoto M. Hypotensive effects of diltiazem to normals and essential hypertensives. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25:475-80.
31. Joyal M, Pieper JA, Cremer K, Feldman RL, and Pepine CJ. Pharmacodynamic aspects of intravenous diltiazem administration. *Am Heart J* 1986; 111:54-61.
32. Bairn DS, Baron MG, Barry WH et al (Fid.) Braunwald E. Heart Disease, Philadelphia: Saunders Company, 1988:402-13,451-61,824-6.
33. Hermann PII, Rodger SD, Remones G, Thenot JP, London DIC and Mmorselli PL. Pharmacokinetics of diltiazem after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24:349-52.
34. Materne P, I^egrand V, Vandormael M, Collignin P, and Kulbertus HE. Hemodynamic effects of intravenous diltiazem with impaired left ventricular function. *Am J Cardiol* 1984; 54:733-7.
35. Bertrand ME, Dupuis BA, ^blanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA. Coronary hemodynamics following intravenous or intracoronary injection of diltiazem in man. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4:695-9.
36. Joyal M, Cremer KF, Pieper JA, Feldman RL, and Pepine GJ. Systemic, left ventricular and coronary hemodynamic effects of intravenous diltiazem in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985; 56:413-7.
37. Simth MS, Verghese CP, Shand DG, Pritchett E L C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of diltiazem. *Am J Cardiol* 1983;51:1369-74.
38. Safar ME, Simon AC, Levenson JA, Cazor JL. Hemodynamic effects of diltiazem in hypertension. *Circ res* 1983; 52(1 Suppl):169-73,
39. Özmen F, Karamehmetoglu A. Kalsiyum antagonistleri, Türkiye Klinikleri 1982; 189-98.