

# Aterosklerotik Koroner Arter Hastalarında Nisoldipinin Hemodinamik Parametreler, Lipid Profili ve İn vitro Trombosit Agregasyonu Üzerine Etkileri

EFFECTS OF NISOLDIPINE ON HEMODYNAMIC PARAMETERS, LIPID PROFILE AND INVITRO PLATELET AGGREGATION IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC CORONARY ARTERY DISEASE

Vedat KOCA\*, Seçkin PEHLİVANOĞLU\*, Rasim ENAR\*\*

\* Uz.Dr.İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü,

\*\* Doç.Dr.İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, İSTANBUL

## ÖZET

Bu çalışmada ikinci jenerasyon kalsiyum antagonisti nisoldipinin, aterosklerotik koroner arter hastalarında kan basıncı (KB), kalp hızı (KH), lipid profili ve invitro trombosit agregasyonuna (TA) olan etkileri araştırıldı. Bilinen aterosklerotik koroner arter hastalığı (29'u geçirilmiş miyokard infarktüsü, 16'sında koroner anjiyografide anlamlı koroner darlığı) ve yaş ortalaması 63.7±8.4 olan 37 hastaya 10 gün ilaçsız dönemi takiben trombosit sayısı, trombosit agregasyonu ve lipid profili değerlendirmesi için başlangıç kan örnekleri alındıktan sonra, nisoldipin 2x5 mg oral dozda başlanıp, bir hafta sonra kan örnekleri tekrarlandı. Takiben 300 mg/gün aspirin (ASA) tedavisi ilave edilip 2. ve 8. haftalarda bu parametrelere tekrar bakıldı. TA'da başlangıçla 1. hafta arasında anlamlı değişiklik bulunmadı (%61.4±5.3 ve %59.8±5.2); başlangıçla 2. hafta arasındaki fark (%61.4±5.3 ve %30.2±6.8) anlamlı idi (p<0.0001). Trombosit sayısında anlamlı farklılık gözlenmedi. Ortalama KB'da başlangıca göre 1. haftadaki düşüş anlamlı değilken (104±15 ve 99±15 mmHg), 2. haftada (96±14 mmHg) anlamlı derecede azalmış (p<0.001) ve bu etkisi 8. haftada da devam etmiştir (94±13mmHg). Kalp hızı, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid değerlerinde başlangıçla diğer haftalar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak, aterosklerotik koroner arter hastalarında 8 haftalık sürede nisoldipin KB üzerine olumlu etki göstermiş, KH, plazma lipid düzeyleri ve invitro TA üzerinde anlamlı etkisi olmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Nisoldipin, Trombosit agregasyonu, Lipid profili, Kan basıncı, Kalp hızı

T Klin Kardiyoloji 1996, 9:12-15

**Geliş Tarihi:** 20.11.1995

**Yazışma Adresi:** Vedat KOCA  
İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü,  
İSTANBUL

## SUMMARY

In this study we evaluated the effects of nisoldipine, a second generation calcium antagonist on blood pressure (BP), heart rate (HR), lipid profile and invitro platelet aggregation. Thirty-seven patients (mean age 63.7±8.4) with established diagnosis of atherosclerotic heart disease (27 with previous myocardial infarction, 16 with significant coronary lesion at coronary angiogram) were included in the study. After 10 days of washout period, baseline BP and HR values were recorded and blood samples for hematologic evaluation were taken. Thereafter nisoldipine 5 mg b.i.d were given for one week and subsequently aspirin (300 mg/day) was added to the regimen. Evaluation of hemodynamic and hematologic parameters were repeated after one week of nisoldipine alone, and at the 2<sup>nd</sup> and 8<sup>th</sup> weeks of the combination therapy. Platelet aggregation was not different at the 7<sup>th</sup> week compared to the baseline (61.4±5.3% and 59.8±5.2%), but there was a significant difference at the 2<sup>nd</sup> week (61.4±5.3% and 30.2±6.8%) (p<0.0001). No significant change was seen with platelet values. With nisoldipine decrease of mean BP was not significant at the 1<sup>st</sup> week (104±15 and 99±15 mmHg), but the difference was significant at the 2<sup>nd</sup> week (96±14 mmHg) (p<0.001), and this effect continued till the 8<sup>th</sup> week (94±13 mmHg). There was no significant change with HR, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride values with nisoldipine alone or combination therapy.

As a result, in our study nisoldipine showed a positive effect on BP reduction and a neutral effect on HR, plasma lipid values and invitro platelet aggregation in patients with atherosclerotic heart disease.

**Key Words:** Nisoldipine, Platelet aggregation, Lipid profile, Blood pressure, Heart rate

T Klin J Cardiol 1996, 9:12-15

İskemik kalp hastalığının medikal tedavisinde kullanılan ilaçların yararlı etkilerinin yanısıra, istenmeyen ve bazen aterosklerotik hastalığın seyrini kötüleştiren yan etkileri de vardır. Kronik stabil angina pektorisin te-

davisinde nitratlara ilave olarak beta blokerler ve kalsiyum antagonistleri klasik tedavide yerini almıştır. Ancak beta blokerlerin kalp hızı (KH), kan basıncı (KB) ve lipid profili üzerine olan etkileri özellikle uzun süreli tedavide çeşitli olumsuz durumlara yol açmaktadır (1-4). Kalsiyum antagonistleri ise iskemik kalp hastalığında ileti bozukluğu ve kalp yetersizliğine neden olarak hastalığın doğal gidişini kötüleştirebilmektedir (5). Son zamanlarda bu yan etkileri en aza indirmek için ikinci jenerasyon kalsiyum antagonistleri geliştirilmiştir. Bu grup ilaçlardan olan nisoldipin, bir dihidropridin derivativesidir; nifedipine göre vasküler ve koroner selektivitesi daha güçlü olup, miyokard üzerine depresif etkisi yüksek dozda alınmadıkça yoktur (6-8).

Biz de bu çalışmamızda koroner selektif ikinci jenerasyon kalsiyum antagonisti nisoldipinin, aterosklerotik koroner arter hastalarında kan basıncı, kalp hızı, lipid profili ve invitro trombosit agregasyonuna olan etkilerini 8 haftalık bir dönemde araştırdık.

## MATERYEL VE METOD

Bu çalışma Ağustos 1994 ve Aralık 1994 döneminde İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü polikliniğinde aterosklerotik koroner arter hastalığı tanısı ile takip edilen toplam 37 hastada yapıldı. Angina pectoris nedeniyle koroner anjiyografi yapılarak anlamlı derecede (>%50) koroner arter darlığı saptanan hastalar ile kliniğimizde akut miyokard infarktüsü tanısı ile izlenmiş olan veya daha önce başka bir hastanede infarktüs geçirip yattığını söyleyen ve EKG'sinde patolojik Q dalgası görülen hastalar da infarktüs geçirmiş kabul edilip çalışmaya alındılar. "Unstable" angina pectorisi olanlar; son üç ay içinde miyokard infarktüsü geçirenler; bilinen trombosit fonksiyon bozukluğu yapan Glanzman hastalığı, Bernard Solier sendromu, miyeloproliferatif hastalık ve SLE gibi kollojen doku hastalığı olan hastalar; trombositopeni (<100.000/mm<sup>3</sup>) yapan aplastik anemi, hematolojik malign hastalık, idiyopatik trombositopenik purpura, hipersplenizm, hemolitik üremik sendrom ve viral enfeksiyon gibi hastalığı olan hastalar; kinidin ve heparin kullananlar; diyabetes mellitusu, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar çalışmaya alınmadılar.

Trombosit fonksiyonları üzerinde etkili olduğu düşünülen kalsiyum antagonistleri, beta blokerler, nitratlar, antitrombotikler veya nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar çalışmaya başlamadan 10 gün önce kesildiler. Çalışma sırasında hastalara antilipemik diyet ve ilaç verilmedi. İlaçsız dönemde angina pectorisi olan hastalarda, istirahat ile geçmeyen ağrı olduğunda kısa etkili sublingual nitrat kullanımına izin verildi.

Hastaların almakta olduğu tüm ilaçlar 10 gün süreyle kesildi. Onuncu gün sabah 09-10 saatleri arasında KB ve KH ölçümleri yapıldı. Trombosit sayısı, trombosit agregasyonu, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid tetkikleri için kan örneği alındı ve bunlar başlangıç değeri olarak kabul edildi, işlemler tamamlandıktan sonra,

hastalara nisoldipin 2x5 mg/gün oral yolla verildi. Bir hafta sonra sabah aç olarak 5 mg nisoldipin alındıktan 2 saat sonra hastalarda KB ve KH ölçümleri yapıldı. Trombosit sayısı, trombosit agregasyonu ve lipid tetkikleri için kan örneği alındı. Daha sonra hastalara nisoldipin tedavisine ek olarak aspirin (ASA) 300 mg/gün başlandı. Nisoldipin, antlagrajan etkisinin araştırılması için sadece bir hafta süreyle tek başına kullanılmış ve bundan sonra tedaviye ASA ilave edilmiştir. Başlangıçtan 2 ve 8 hafta sonra, sabah aç olarak nisoldipin 5 mg ve ASA 300 mg alındıktan 2 saat sonra hastalarda KB ve KH ölçümleri yapıldı. Trombosit sayısı, trombosit agregasyonu (2.hafta) ve lipid tetkikleri için kan örnekleri tekrarlandı.

İstatistiki değerlendirme: Bulguların değerlendirilmesi student-t testi ile yapıldı; "p"nin 0.05'ten küçük olduğu değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 37 hastanın 30'u erkek, 7'si kadındı; ortalama yaşı 63.7±8.1 idi. Aterosklerotik koroner arter hastalığı risk faktörleri olarak 27 hastada (%72) sigara kullanımı, 16'sında (%43) hipertansiyon, 16'sında (%43) heredite ve 25 hastada ise (%67) hiperkolesterolemi vardı. Hastaların 29'u (%78) daha önce miyokard infarktüsü geçirmiş olup 17'si (%59) anteriyör, 12'si (%41) inferyör lokalizasyonlu idi. Koroner anjiyografi uygulanan 16 hastadan (%43), 8 hastada (%50) 3 damar, 5 hastada (%30) 2 damar ve 3 hastada (%20) tek damar hastalığı saptanmıştı. Bu hastalardan 6'sına çalışmaya alınmadan önce koroner arter bypass operasyonu yapılmıştı.

Hastalarda KB, KH, lipid profili, trombosit sayısı ve invitro TA değerlerine bakıldı. Trombosit sayısında başlangıça göre diğer haftalar arasında farklılık görülmedi. TA'da başlangıçla 1. hafta arasında anlamlı değişiklik bulunmadı (%61.4±5.3 ve %59.8±5.2; başlangıçla 2. hafta arasındaki fark ise (%61.4±5.3) ve %30.2±6.8) anlamlı idi (p<0.0001) (Tablo 1).

Ortalama KB'da başlangıça göre 1. haftadaki düşüş anlamlı değilken (104±15 ve 99±15 mmHg), 2. haftada (96±14 mmHg) anlamlı derecede azalmış (p<0.001) ve bu etkisi 8. haftada devam etmiştir (94±13 mmHg). Sistolik ve diyastolik kan basınçlarında da aynı tip değişik gözlenmiştir. KH'nda başlangıç ile diğer haftalar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

Hastaların total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid değerlerinde başlangıç ile diğer haftalar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

## TARTIŞMA

Günümüzde kalsiyum antagonistleri iskemik kalp hastalığı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kalp kası, sinüs düğümü, AV ileti yolları, periferik ve koroner arterler gibi farklı dokularda farklı etkileri vardır

**Tablo 1.** Hastaların trombosit sayısı, trombosit agregasyonu, kan basıncı, kalp hızı ve lipid değerleri

	Başlangıç	Lhafta	2.hafta	8.hafta
Trombosit (/mm <sup>3</sup> ) (10 <sup>3</sup> )	186.5±44.8	186.1+39.7	185.1+39.6	186.5+31.9
Trombosit agregasyonu (%)	61.4±5.3	59.8±5.2	30.2+6.8*	—
Sistolik kan basıncı (mmHg)	143.5+24.6	135.6+24.6	131.7+23*	128.9+21.1*
Ortalama kan basıncı (mmHg)	104.6+15.3	99.6+15	96.5+14.1*	94.5+13.4*
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	85.9+11.8	82.1+11.2	79.5+11.1*	77.9+10.1*
Kalp hızı (/dk)	79.2±8.6	80+8	80+7.1	80+7.1
Total kolesterol (mg/dl)	218.2+46	225+42	228.4+41.7	228.5+40.9
HDL-kolesterol (mg/dl)	40.5+11	40.6+9.2	42.6+10.7	43.4+10.2
LDL-kolesterol (mg/dl)	166.3±66.1	161.2+36.7	158.4+32.5	157.5+32.4
Trigliserid (mg/dl)	118.8+33.1	117.4+33.4	122.2+31.7	124.3+31.3

\*p&lt;0.05 (başlangıç değerine kıyasla)

(15). İkinci jenerasyon kalsiyum antagonisti olan nisoldipinin iskemik miyokard hücrelerinde ve aterosklerotik vasküler düz kas hücrelerinde membran potansiyeli düşük olduğundan bu dokulara etkisinin daha güçlü olduğu ve nifedipine göre koroner arterlerin depolarizasyonla uyarılan kontraksiyonunu 20 misli daha güçlü inhibe ettiği gösterilmiştir (8). Nisoldipin periferik vasküler direnci azaltır, vasküler alfa-2 reseptörleri bloke eder, natriürezise neden olur ve prostosiklin yapımını stimüle ederek vasodilatasyona yol açar ve sonuçta kan basıncında düşme görülür (6,7,9-11). Nisoldipinin sinoatrial repolarizasyon, sinoatrial ve intrakardiyak ileti sürelerine etkisi gösterilmemiştir (12). Yapılan çeşitli çalışmalarda 10-40 mg (ve 40-80 mg) dozlarında nisoldipinin kan basıncında anlamlı düşüşe yol açtığı, ancak kalp hızında değişmeye yol açmadığı bildirilmiştir (13,14). Bizim çalışmamızda da kan basıncı düzeylerinde 1. haftada değişim olmazken, 2. hafta ve sonrasında anlamlı azalma gözlenmiş, kalp hızında tedavi süresince anlamlı değişiklik olmamıştır. Bu sonuçlar, ilacın periferik vazodilatasyon yaparken refleks sempatik aktivasyona yol açmaması, dengeli bir vazodilatatör olduğunu göstermektedir.

Kalsiyum antagonistlerinin lipid metabolizması üzerine olan etkileri tam olarak anlaşılamamış, yapılan bazı çalışmalarda plazma kolesterol ve lipoprotein düzeylerini değiştirmeksizin aterogenezi baskıladığı bildirilmiştir (15-17). Aterogenezis üzerine olan etkileri ise henüz hipotez safhasında olup, olası mekanizmalar olarak hücre göçünün önlenmesi ve antitrombosit etkilerinin olması ileri sürülmektedir (16). Kolesterol ile beslenen hayvanlarda yapılan çalışmalarda nisoldipinin aterosklerotik gelişimi yavaşlattığı gösterilmiştir (17). Biz çalışmamızda hastaların total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı değişim saptamadık. Lipid düzeylerine anlamlı etki yapmaması literatürün büyük bölümü ile uyum sağlamaktadır (18,19). Çalışmamızda 2 aylık takip süresinin nisoldipinin lipid profili üzerine etkisini değerlendirmede yetersiz olacağını düşünmemize rağmen, 26'sı hiperkolesterolemik olan bu koroner kalp hastalıklarını uzun süre antilipemik tedaviden yoksun bırakmayı uygun görmedik.

Literatürde kalsiyum antagonistlerinin klinik dozlarında trombosit fonksiyonlarına etkisini gösteren çalışmaların sonuçları çok çelişkilidir. Bu çalışmaların bazılarında verapamil ile trombosit fonksiyonlarının baskılandığı gösterilmiş (20-22), bazılarında ise diltiazem ve felodipin ile bu etki görülmemiştir (23,24). Nisoldipin ile yapılan çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda kullanılan ilaç dozu, hasta gruplarının seçimindeki farklılıklar, hasta sayısının azlığı ve trombosit agregasyonu üzerine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (22,25). Bizim çalışmamızda, adrenaline ile uyarılan trombosit zengin plazma agregasyonunda nisoldipin etkisiz bulundu, tedaviye aspirin eklenmesi ile agregasyonda ileri derecede baskılanma sağlandı (p<0.0001).

Sonuç olarak, çalışmamızda nisoldipinin 8 haftalık sürede aterosklerotik koroner arter hastalarında kan basıncını 2. haftadan itibaren anlamlı olarak düşürdüğü, kalp hızı, lipid profili, trombosit sayısı ve invitro trombosit agregasyonu üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Aterosklerotik koroner arter hastalarında kan basıncını düşürmesi, kalp hızı, plazma lipid düzeyleri ve invitro trombosit agregasyonu üzerine olumsuz etkisinin olmaması nedeniyle nisoldipinin güvenilir bir ilaç olduğu kararına varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Opie LH, Thadani U. Nitrates. In LH Opie (ed). Drugs for the heart. Philadelphia, VB Saunders Company 1991:26-36.
2. Frishman WH. Beta-adrenergic receptor blockers: Adverse effect and drug interaction. Hypertension 1988; 11 (Suppl II):1121-29.
3. Farmer JA, Gotto AM. Risk factors for coronary artery disease. In E Braunwald (ed). Heart Disease. Philadelphia, WB Saunders Company 1992:1125-60.
4. Lehtonen A. Effect of beta-blockers on lipid profile. Am Heart J 1985; 109:1192-95.
5. Braunwald E. Mechanism of action of calcium-channel blocking agents. N Eng J Med 1983; 307:1618-27.
6. Knorr A. The pharmacology of nisoldipine. Cardiovasc Drugs Ther 1987; 13:393-402.

7. Kazda S, Knorr A, Towart R. Common properties and differences between various calcium antagonists. *Prog In Pharmacol* 1983; 5(2):83-116.
8. Godfrained T, Miller RC, Wibo M. Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacol Rev* 1986; 321-417.
9. Kazda S, Garthoff B, Meyer H, Schlossmann K, Stoepel K, Towart R, et al. Pharmacology of a new calcium antagonistic compound, isobutyl methyl 1,4 dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl) 1-3,5-pyridinecarboxylate (nisoldipine, BAY K5552). *Arzneim Forsch* 1980; 30:2144-62.
10. Kazda S, Garthoff B, Meyer H, et al. Pharmacology of a new calcium antagonist compound (nisoldipine BAY K5552). *Arzneim Forsch* 1980; 30:2144-62.
11. Kazda S, Garthoff B, Ramach KD, Schluter G. Nisoldipine. In: Scriabine A, ed. *New drugs annual: Cardiovascular drugs*. Newyork: Raven Press, 1983: 243-7.
12. Klein HH. Effect of nisoldipine on electrophysiological parameters in patients pretreated with beta-bloklers. *Arzneim-Forsch* 1984; 34(II):1035-37.
13. Mehta J, Lopez LM. Calcium-blocker withdrawal phenomenon: Increase in affinity of alpha-2 adrenoceptors for agonist as a potential mechanism. *Am J Cardiol* 1986; 58:242-6.
14. Wilson J, Orchard MA, Spencer AA, Davies JA, Prentice CRM. Treatment of raised blood pressure with nisoldipine reduces spontaneous platelet aggregation in whole blood. *Tromb Haemos* 1987; 58(1):398-402.
15. Kappagoda CT, Thomson ABR, Senaratne MPS. Effect of nisoldipine on atherosclerosis in the cholesterol fed rabbit: Endothelium dependent relaxation and aortic cholesterol content. *Cardiovasc Res* 1991; 25:270-82.
16. Keogh AM, Schroder JS. The antiatherogenic effects of calcium antagonists. *Am J Hypertens* 1991; 4(7):512-8.
17. Bernini F, Catapano AL, Corsini A, Fumagalli R, Paoletti R. Effect of calcium antagonists on lipid and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1989; 64(17):1291-1301.
18. Ottosson AM, Karlberg BE. Short-and long-term metabolic effects of nisoldipine. *J Drug Dev* 1989; 2(2):83-92.
19. Iserlah J. Nisoldipine in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus. *Therapie Woche* 1991; 41 (40):2582-88.
20. Chierchia S, Crea F, Bernini W, et al. Antiplatelet effect of verapamil in man (abstr). *Am J Cardiol* 1981; 47:399-403.
21. Lacoste LL, Lam JYT, Hung J, Waters D. Oral verapamil inhibits platelet thrombus formation in humans. *Circulation* 1994; 89:630-4.
22. Jones XR, Pasanisi F, Elliot HL. Effects of verapamil and nisoldipine on human platelets: in vivo and in vitro studies. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20:191-6.
23. Andren L, Höqlund P, Dotevall A, et al. Diltiazem in hypertensive patients with type II diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1988; 114-20.
24. Sengelov H, Winther K. Effect of felodipine, a new calcium channel antagonist, on platelet function and fibronolytic activity at rest and after exercise. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1989; 37:453-7.
25. Klausner R, Spesler P, Gisinger C, et al. Platelet aggregation and metabolic control are not effected by calcium antagonist treatment in type II diabetes mellitus. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1990; 15(Suppl):93-6.