

Koroner Arter Hastalığı Bulunan Hastalarda Nikardipin'in Sol Ventrikül Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonları Üzerine Olan Etkileri

Dr.Cahit KOCAKAVAK, Prof.Dr.Siber GÖKSEL, Dr.Ferruh GÜRKAYNAK

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Bu çalışma, koroner arter hastalığı (KAH) olan 13 hasta ve 20 normal kontrol olgusu üzerinde yapıldı. Yeni bir kalsiyum antagonisti olan nikardipin'in KAH bulunan olguların LV sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine olan etkileri plasebo kontrollü olarak araştırıldı.

İlk haftada hastalara 20 mg nikardipin veya plasebo oral olarak ve günde 3 defa verildi. Ertesi hafta, nikardipin alanlara plasebo, plasebo alanlara nikardipin verildi. Her bir dönem sonunda, hastalar, fizik muayene, konvansiyonel ehokardiyografi ve "pu/sed" Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi.

Bu çalışmada şu sonuçlar elde edildi: 1) KAH olan hastalarda LV diyastolik fonksiyonunun bozulmuş olduğunu bulundu, 2) Nikardipin KAH olan hastalarda LV sistolik fonksiyonu etkilemezken, LV diyastolik fonksiyonlarında belirgin iyileşme sağlandı.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, Nikardipin, Sol ventrikül sistolik fonksiyonu, Sol ventrikül diyastolik fonksiyonu.

Koroner arter hastalığının tıbbi tedavisinde kalsiyum antagonistleri, antianginal, antiiskemik, kardiyoprotektif, antihipertansif ve az da olsa anti aritmik

Geliş Tarihi: 14.9.1989 Kabul Tarihi: 1.3.1990
Yazışma Adresi: Dr.Cahit KOCAKAVAK
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği Başasistanı,
ANKARA

SUMMARY

EFFECTS OF NICARDIPINE ON SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

The present study was performed on 13 patients with coronary artery disease (CAD) and 20 normal control cases. The effects of nicardipine, a new calcium antagonist, on left ventricular (LV) systolic and diastolic functions in the patients with CAD, were assessed by using conventional and pulsed Doppler echocardiography as a placebo-controlled study.

20 mg nicardipine or placebo was given to each patient orally and twice daily in the first week. In the following week patients received nicardipine or placebo in the same ways. At the end of each period, the patients were evaluated by physical examination, conventional and pulsed Doppler echocardiography.

In the present study, the following results were obtained: 1) the impairment in LV diastolic function was found in the patients with CAD at rest, 2) nicardipine significantly improved LV diastolic function, while did not affect LV systolic function in the patients with CAD.

Keywords: Coronary artery disease, Nicardipine, Left ventricular systolic function, Left ventricular diastolic function.

özellikleri nedeni ile yaygın olarak kullanılmaktadır (1,2). Bunun sonucu olarak, farklı özellikleri bulunan çok sayıda yeni kalsiyum antagonisti klinik kullanıma sunulmuştur.

Kalsiyum antagonistlerinin ortak özellikleri yanında, özellikle sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonuna, iletim sistemine etkilen ve vazodilatasyon gücü, yan etkileri yönünden aralarında önemli farklılıklar bulunmaktadır (2).

**Tablo 1. Hastaların Koroner Arter Tutulumları
(%50 veya daha fazla lüminal darlık
bulunan koroner arterleri)**

| Tutulmuş koroner arterler | Hasta sayısı | % |
|---------------------------|--------------|------|
| LAD + Cx + RCA | 5 | 38.5 |
| LAD + Cx | 2 | 15.4 |
| LAD + RCA | 3 | 23.0 |
| Cx | 1 | 7.7 |
| RCA + Cx | 1 | 7.7 |
| RCA | 1 | 7.7 |

Kısaltmalar: LAD: Sol anterior desending arter, Cx: Sirkümler arter, RCA: Sağ koroner arter.

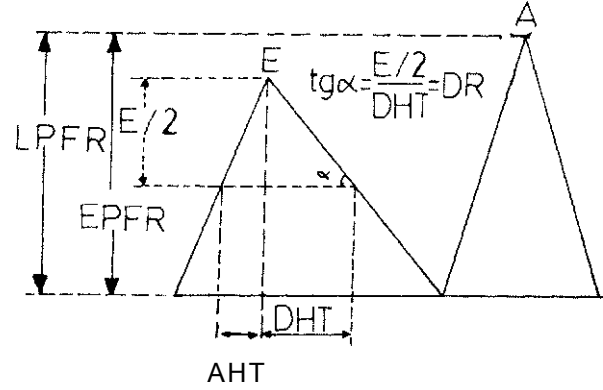
Kalsiyum antagonistlerinden nifedipin, verapamil ve diltiazem'in sistemik hipertansiyonlu hastalarda, yine nifedipin ve verapamil'in hipertrofik kardiyomyopati hastalarda LV diyastolik fonksiyonu olumlu şekilde etkiledikleri bildirilmiştir (3-7). Ayrıca yine nifedipin'in kısa süreli koroner oklüzyondan sonra oluşan miyokard disfonksiyonu (miyokardiyal "stunning")nu ve uzun süreli şiddetli miyokard iskemisi sonucu oluşan miyokardiyal disfonksiyonu (miyokardiyal "hibernation") önleyerek, LV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında iyileşme sağladığı da bildirilmiştir (8).

Bu çalışma, dihidropiridin grubu yeni bir kalsiyum antagonisti olan ve kimyasal yapısı nedeniyle nifedipin'e benzeyen nikardipin'in koroner arter hastalığı (KAH) bulunan olguların LV sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine olan etkilen plasebo kontrollü olarak, konvansiyonel ve "pulsed" Doppler ekokardiyografi ile araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Mart 1989 ile Temmuz 1989 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde yaşları ortalama 47 ± 17 (33-60 yaşlar arası) olan 20 normal kontrol olgusu ile yaşları 52 ± 9 (34-65 yaşlar arası) olan KAH'lı olan 13 olgu üzerinde yapıldı.

Kontrol grubunun 17 (%85)'si erkek, 3(%15)'ü kadındı. Bu olguların anjiyografik olarak koroner arterleri normaldi. Fizik bulguları, ekokardiyografik ve laboratuvar bulguları normal sınırlar içinde bulunuyordu. Hasta grubunun 12(%92)'i erkek, 1(%8)'i kadındı. Hastaların anjiyografik olarak, 6(%46.2)'sinin 2,5 (%38.5)'nin 3 ve 2 (%15.3)'sinin 1 koroner majör koroner arterinde veya önemli dalında %50 veya daha fazla lüminal darlık mevcuttu. Hiç birisinde KAH dışında hastalık bulunmuyordu. Hastaların önemli darlık bulunan koroner arterleri Tablo 1'de gösteril-



Şekil 1. Şemantik diyastolik mitral "inflow" spektral görüntüsü. LPFR: Geç "peak" doluş hızı, EPFR: Erken "peak" doluş hızı, AHT: Akselerasyon yarı zamanı, DHT: Deselerasyon yarı zamanı, DR: Deselerasyon hızı. TG: Tanjant.

mistir. Hastaların sadece 1(%8)'nin elektrokardiyogramında geçirilmiş miyokard infarktüsü örneği ve 2(%16)'sında anjiyografik ve ekokardiyografik olarak, LV duvar hareket bozukluğu mevcuttu.

Aşağıdaki özelliği olanlar çalışmaya alınmadı:

4 ay içinde akut miyokard infarktüsü geçirmiş olanlar, doğumsal ve diğer edinsel kalb hastalığı olanlar, diabetes mellitusu ve sistemik hipertansiyonu (sistolik*diyastolik kanbasıncı $160*95$ mm Hg) olanlar, atriyo-ventriküler ve intraventriküler iletim bozukluğu, kalb ritm bozukluğu olanlar ve yeterince ekojenik olmayanlar, ejeksiyon fraksiyonu (EF) %50'nin altında olanlar ve LV anjiyografik ve ekokardiyografik olarak LV anevrizması olanlar.

Araştırmanın Yapılışı

Araştırmaya alınan hastaların en az 3 gün süre ile almış oldukları tüm kardiyolojik ilaçlar kesildi. Bu süre içinde sadece angina hissettiklerinde isosorbid dinitratın dil altı tabletlerinden almalarına izin verildi. 3 gün sonunda hastalara 20 mg nikardipinin veya aynı firma (Sandoz) tarafından imal edilmiş olan plasebo tabletleri yemeklerden 2 saat önce olmak üzere, günde 3 defa oral olarak verildi. Ertesi hafta, nikardipin alanlar plasebo, plasebo alanlara da aynı şekilde 1 hafta süre ile verildi. Herbir haftalık nikardipin veya plasebo dönemleri sonunda, son ilaç dozundan 3 saat sonra olmak üzere hastalar fizik muayene, konvansiyonel ve "pulsed" Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi.

Konvansiyonel Ekokardiyografinin

Yapılışı

Hastalar başları çeşitli derecelerde yükseltilmiş ve çeşitli derecelerde sol dekübitis pozisyonunda olmak

Tablo 2. Kontrol ve Plasebo Dönemindeki, Yaş, Kalb Hızı, Sistolik ve Diyastolik Kan Basınçları, Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlıkları Yönünden İstatistiksel Karşılaştırılmaları (Parametreler ortalama ± Standart sapma olarak verildi)

| | Kontrol grubu (n = 20) | Hasta grubu (n = 13) | P değeri |
|------------------|---------------------------|-------------------------|----------|
| Yaş (yıl) | 47 ± 17 | 52 ± 9 | >0.05 |
| KH (vuru/dakika) | 84 ± 14 | 80 ± 8 | >0.05 |
| SKB (mm Hg) | 151 ± 12 | 134 ± 15 | <0.01 |
| DKB (mm Hg) | 74 ± 21 | 77 ± 8 | >0.05 |
| LVADK (cm) | 1.0 ± 0.1 | 1.1 ± 0.1 | >0.05 |

Kısaltmalar: KILkalb hızı, SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diyastolik kan basıncı, LVADK: sol ventrikül arka duvar kalınlığı.

üzere General Electric PASS-C model ekokardiyografi cihazı ve 3.5 mHz'lik transduser kullanılarak Feigenbaum tarafından tanımlanan şekilde uygulandı (10). LV duvar hareket bozukluğu belirlenen hastalarda LV volümleri ve EF Tolerado ve arkadaşlarının önerdiği yöntemle, diğer hastalarda ise Teicholtz'un formülünden bulundu. EF (%)'nu 100x diyastol sonu volüm-sistol sonu volüm/diyastol sonu volüm ve fraksiyonel kısalma (FK) = 100xdiyastol sonu çap-sistol sonu çap/diyastol sonu çap formüllerinden bulundu (10,11).

Doppler Ekokardiyografinin Uygulanışı

Hastalar konvansiyonel ekokardiyografinin yapıldığı pozisyonda olmak üzere Hattle (12) tarafından bildirilen yöntemle ve General Electric PASS-D cihazı ve 3.5 mHz'lik transduser kullanılarak ve cihaz "pulsed" Doppler "mode"unda iken uygulandı. "Sample" volüm apikal 4 boşluk pozisyonunda ve "sample" volüm mitral anülüsten itibaren 1 cm LV içinde bulunacak şekilde ve apeks-mitral anülüs eksenine paralel olacak şekilde veya bu eksenin en fazla 20 derecelik sapma olacak şekilde yerleştirildi. Odyo-sinyalin en kuvvetli duyulduğu mitral "inflow" spektral görüntüsünün en net görüldüğü "sample" volüm konumlarında ve hastalar ekspiriyum durumundayken, 3-5 kardiyak siklus boyunca ve görüntü hızı 50 mm/sn iken kayıt alındı (12).

Doppler Ekokardiyografim Parametrelerin Belirlenişi

Doppler ekokardiyografik parametreler Şekil 1'deki şematik diyastolik mitral "inflow" spektral

Tablo 3. Kontrol ve Hasta Grubunun Plasebo Dönemindeki Sol Ventrikül Ekokardiyografik Fonksiyonlarının Göstergesi Olarak Alman Ejeksiyon Fraksiyonu (EF), Fraksiyonel Kısalma Hızı (FK) Hızı Yönünden İstatistiksel Olarak Karşılaştırılmaları (Ortalama ± Standart Sapma

| | Kontrol grubu (n = 20) | Hasta grubu (n = 13) | P değeri |
|--------|---------------------------|-------------------------|----------|
| EF (%) | 62 ± 5 | 60 ± 5 | >0.05 |
| FK (%) | 30 ± 5.0 | 32 ± 5.6 | >0.05 |

kayıtında gösterildiği gibi ve en net olarak görülen sınırlardan belirlendi (13). Buna göre şu Doppler parametreleri belirlendi: LV erken "peak" doluş hızı (E), LV geç "peak" doluş hızı (A), E/A oranı, erken doluş akselerasyon yarı zamanı (AHT), erken doluş deselerasyon yarı zamanı (DHT) ve erken doluş deselerasyon hızı (DR). Şekil 1'de gösterildiği gibi DR, E/2 değerindeki EF eğimi (^açısının tanjantından bulundu (13). Milisaniye (msn) biriminden bulunan zaman aralıkları eşzamanlı olarak çekilen elektrokardiyogramlarından bulunan R-R süresi (msn)'nin kare köküne bölünerek, kalb hızına göre düzeltildi (14).

Diğer parametreler olarak, hastaların istirahat sırasındaki kalb hızı (KH), sistolik kan basıncı (SKB) ve "double product" (DP) (=KHxSKB) değerlendirildi. SKB sağ koldan ve sifigmanometre ile ölçüldü. KH ise o sırada çekilen istirahat elektrokardiyogramdan elde edildi.

İstatistiksel değerlendirmeler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'nda "paired" t testi ve ortalamalar arası farkın önemliliği t-testi yöntemleri ile yapıldı.

BULGULAR

Kontrol grubunun yaş, plasebo dönemindeki istirahat KH, SKB ve DKB, LV arka duvar kalınlıkları yönünden istatistiki karşılaştırmaları Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre, hastaların SKB'lerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu (P<0.001) ve yaş, KH, DKB, LV arka duvar kalınlığı yönünden iki grup arasında fark bulunmadığı görüldü (P>0.05).

Kontrol grubu ile hasta grubunun plasebo dönemindeki ekokardiyografik LV sistolik parametreleri olan FK ve EF yönünden istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 3'de gösterilmiştir, buna göre, bu parametreler yönünden, iki grup arasında önemli fark bulunmadığı görüldü (P>0.05).

Tablo 4. Kontrol Grubu İle Hasta Grubu (Plasebo dönemi) Doppler Ekokardiyografik Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyon Parametreleri Yönünden Karşılaştırılması (Ortalama \pm Standart sapma)

| | Kontrol grubu (n = 20) | Hasta grubu (n = 13) | P değeri |
|------------------|---------------------------|-------------------------|----------|
| E (cm/sn) E (cm) | 67.7 \pm 11.8 | 55.4 \pm 5 | < 0.001 |
| A (cm/sn) | 56.2 \pm 12 | 67 \pm 5 | <0.01 |
| E/A oranı | 1.25 \pm 0.34 | 0.82 \pm 0.11 | < 0.001 |
| AHT + | 124 \pm 0.27 | 1.02 \pm 0.25 | <0.05 |
| DHT + | 2.35 \pm 0.70 | 3.30 \pm 0.56 | < 0.001 |
| DR(cm/sn2) | 557 \pm 244 | 317 \pm 106 | < 0.001 |

Kısaltmalar: E: Lverken "peak" doluş hızı, A: LV erken "peak" doluş hızı, E/A oranı, AHT:L erken doluş akselerasyon yan zamanı, DUT: erken doluş akselerasyon yan zamanı, DR: erken doluş akselerasyon hızı +: süre ile ilgili parametreler kalb hızına göre düzeltilmiş olarak verilmiştir.

Tablo 6. Hasta Grubunda Plasebe ve Nikardipin Dönemindeki Ekokardiyografik LV Sistolik Fonksiyon Parametreleri Olan Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) ve Fraksiyonel Kısılma Hızı (FK)'nın İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması (Ortalama + Standart sapma)

| | Plasebo | Nikardipin | Pdeğeri |
|--------|------------|------------|---------|
| EF (%) | 60 \pm 7 | 62 \pm 8 | 0.05 |
| FK (%) | 32 \pm 6 | 32 \pm 7 | 0.05 |

Kontrol grubu ile hasta grubunun plasebo dönemindeki LV diyastolik parametreleri, yönünden karşılaştırılmaları Tablo 4'de gösterilmiştir. Buna göre, tüm Doppler parametreleri (E, A, E/A oranı, AHT, DHT ve DR) yönünden hasta grubunda LV diyastolik fonksiyonunun bozulmuş olduğu görüldü (sırası ile, p< 0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.05, p<0.001, p<0.001).

Hasta grubunda, plasebo ve nikardipin dönemlerindeki KH, SKB, DKB ve DP yönünden karşılaştırılmaları Tablo 5'de ekokardiyografik sistolik, fonksiyon parametreleri olan EF ve FK yönünden karşılaştırılmaları Tablo 6'da gösterilmiştir. Buna göre, nikardipin plaseboya göre, KH'da belirgin artış (p<0.001), SKB ve DKB'de belirgin düşüş (sırası ile, p<0.001, p<0.01) görüldü. DP yönünden nikardipin ile plasebo arasında önemli fark görülmedi (p> 0.05).

Tablo 5. Hastaların Plasebo ve Nikardipin Aldıkları Dönemlerdeki Kalb Hızı (KH), Sistolik Kan Basıncı (SKB), "Double Product" (DP) Değerlerinin Karşılaştırılması (Ortalama \pm Standart sapma)

| | Plasebo | Nikardipin | P değeri |
|--------------------------|-----------------|----------------|----------|
| KH (vuru/dakika) | 80 + 8 | 89 \pm 7 | < 0.001 |
| SKB (mmHg) | 135 \pm 16 | 110 \pm 10 | < 0.001 |
| DKB (mm Hg) | 78 \pm 8 | 69 \pm 5 | <0.01 |
| DP (vuru/dakika X mm Hg) | 10381 \pm 901 | 9837 \pm 561 | >0.05 |

Tablo 7. Hasta Grubunda Plasebo İle Nikardipin Dönemindeki Doppler Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyon Parametrelerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması (Ortalama \pm Standart sapma)

| | Plasebo | Nikardipin | P değeri |
|-------------|-----------------|-----------------|----------|
| E (cm/sn) | 55.4 \pm 13.1 | 63.5 \pm 11.5 | <0.05 |
| A (cm/sn) | 67.0 \pm 9.5 | 59.2 \pm 8.3 | <0.05 |
| E/A oranı | 0.81 \pm 0.11 | 1.04 \pm 0.14 | < 0.001 |
| Airr' | 1.03 \pm 0.25 | 1.35 \pm 0.32 | <0.01 |
| DHT' | 3.30 \pm 0.56 | 2.66 \pm 0.42 | <0.01 |
| DR (cm/sn') | 557 + 244 | 317 \pm 106 | < 0.001 |

Hasta grubunda, plasebo ile nikardipin'in LV diyastolik fonksiyonunu gösteren parametrelere olan etkilerinin istatistiksel karşılaştırılmaları Tablo 7'de gösterilmiştir. Buna göre, plasebo dönemi sonunda (ortalama \pm standart sapma) A, 67 \pm 10 cm/sn iken, nikardipin verilmişinden sonra 60 \pm 29'a düştü. Ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). Diğer parametreler olan E, E/A oranı, AHT, DHT ve DR yönünden LV diyastolik fonksiyonunda belirgin iyileşme görüldü (sırası ile, p<0.05, p<0.001, p<0.01, p<0.01, p<0.001).

TARTIŞMA

Kalsiyum çok sayıda önemli kardiyovasküler fonksiyonda ve kalpte eksitasyon-kontraksiyon ve relaksasyon işlevinde anahtar rolü oynayan belki de de en önemli iyondur (12). Kalsiyum, depolarizasyon ve dolayısı ile kontraksiyon sırasında sarkolemmadan hücre içine geçerek hücre içine geçerek, hücre içi kalsiyum depolarından daha fazla kalsiyumun sitozole salınmasını sağlar. Burada kalsiyum troponin C'ye bağlanarak, aktin-miyozin köprüleşmesinde ve

dolayısı ile, kontraksiyonun oluşmasında çok önemli rol oynar. Kalsiyum benzer şekilde, periferik arterlerdeki düz adele hücrelerinin kontraksiyonunda ve dolayısı ile, periferik damarların vazokonstrüksiyonunda da önemli rol oynayan bir iyonudur. Diğer yandan, kalsiyumun trombositlerin hasarlı arteriyel endotele bağlanması, trombosit kökenli gelişme faktörü (=platelet-derived growth factor)'ünün salınımında, damar düz adele hücrelerinin endotele göçünde ve ateroskleroz patogenezi içinde kofaktör rolü oynadığı sanılmaktadır (12).

Bazı araştırmacıların istirahat miyokard geriliminin, hücre içi kalsiyum iyonu inflüksünden bağımsız olduğunu bildirmelerine karşılık (6), diğer bazı araştırmacılar miyokardiyal iskemisi sırasında oluşan hücre içi kalsiyum artışına bağlı olarak, mitokondriyumda aşırı birikimi olduğunu ve bu birikimin ilerleyici miyokard hücresi kontraktürüne ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yol açtığını, bunun sonucu olarak da hücre içi yüksek enerjili fosfatların yapım ve depolanmasının bozulmasına yol açarak, sonuçta aktin-miyozin köprüleşmesi için ve bu köprülerin açılması için gerekli enerjinin azalmasına ve dolayısı ile, miyokardın kontraksiyon ve relaksasyonunun bozulmasına neden olduğu ileri sürülmüştür (6,8). Kalsiyum benzer şekilde reperfüzyon hasan patogenezi içinde rol oynadığı bildirilmiştir (8,17).

Kalsiyum iyonun kardiyovasküler fizyopatolojisindeki bu çok yönlü işlevleri nedeniyle, çok sayıda kalsiyum antagonisti antianginal, antiiskemik, kardiyoprotektif, antihipertansif ve vazodilatör olarak, klinik uygulamada yaygın kullanım alanı bulmuştur (2-15). Kalsiyum antagonistlerinin ortak özellikleri bulunmakla birlikte, özellikle LV fonksiyonlarına iletim sistemi üzerine olan etkileri, vazodilatasyon gücü ve yan etkileri yönünden aralarında önemli farklılıklar bulunmaktadır (2,18). Bu grup ilaçlardan verapamil ve diltiazem'in sistemik hipertansiyonlu olgularda nifedipin ve verapamil'in KAH olan olgularda LV basınç-volüm ilişkisinde olumlu değişiklikler sağladığını, LV kompliyansını artırdığı, LV "stiffness"ini azalttığı ve sonuçta LV erken doluşunu artırdıkları bildirilmiştir (3-7). Fujibashi ve arkadaşları kısa süreli koroner oklüzyonu ve reperfüzyonu sonucu oluşan LV sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu (=miyokardiyal "stunning")'nın nifedipin ile tekrar normale çevrilebildiğini bildirmişlerdir (10). Bunun yanında, kalsiyum antagonistlerinden verapamil'in kuvvetli, nifedipin'in zayıf ve diltiazem'in orta derecede negatif inotropik etkilerinin bulunduğu belirlenmiştir (2,18). Ayrıca kalsiyum antagonistlerinin vazodilatasyon oluşturabilme

güçlerindeki farklılık sonucu, aralarında antihipertansif ve refleks takikardi oluşturma yönünden de farklılık bulunduğu bildirilmiştir (2).

Bu çalışmamızda, normotansif KAH bulunan olgularda, plasebo ile kıyaslandığında, nikardipin'in KH'nı artırdığı, SKB ve DKB'nı düşürdüğünü, buna karşılık, DP'ı etkilemediği görüldü. Diğer yandan da, nikardipin'in LV sistolik fonksiyonlarını olumlu veya olumsuz şekilde etkilemediği görüldü. Bu durum diğer kalsiyum antagonistlerinin aksine olarak, nikardipin'in negatif inotropik etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu sonuç daha önce yapılmış araştırma sonuçları ile uyumluluk göstermektedir (20,21).

Bu çalışmada nikardipin'in LV diyastolik fonksiyonuna olan etkileri "pulsed" Doppler ekokardiyografi ile araştırıldı. Bugüne kadar yapılmış çok sayıda araştırmaya, bu yöntem ile bulunan LV diyastolik parametrelerinin, hemodinamik, sineanjiyografik ve radyonüklid yöntemlerle bulunanlar ile çok iyi korele olan parametreler olduğunu göstermiştir (13,22-27). Lin ve arkadaşları "pulsed" Doppler parametrelerinden E/A oranının, DHT ve DR'nin hemodinamik LV diyastolik parametreleri ile en iyi korele olan parametreler olduğunu ve AHT'nin daha az hassas bir parametre olduğunu bildirmişlerdir (13).

Lozel ve arkadaşları nifedipin'in şu 4 mekanizma ile miyokard iskemisinde yararlı olduğunu bildirmişlerdir: 1. Kalsiyumun hücre içine girişini engellemek suretiyle kontraksiyonu ve dolayısı ile miyokardın oksijen gereksinimini azaltması, 2. miyokard iskemik hasardan direkt olarak koruması, 3. koroner kan akımını artırması 4. "afterload"u düşürerek, kalbin işini azaltması (28).

Kumik ve arkadaşları, nifedipin'in LV doluşunu olumlu yönde etkilediğini ve bunun miyokardiyal "stiffness"i azaltması veya miyokardiyal kompliyansı artırımına bağlı olmadığını, daha çok vazodilatasyon etkisine bağlı olarak, "afterload"u düşürmesinin sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir (29). Diğer bazı araştırmacılar ise nifedipin ve verapamil'in miyokardiyal kan akımını artırarak, iskemik miyokard hücrelerinde aşırı kalsiyum birikimini önleyerek, LV fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediğini ileri sürmüşlerdir (6,8). Buna zıt sonuçlar da bildirilmiştir (19).

Nikardipin'in ise konjestif kalp yetmezliği olan olgularda bile, kontraktilite üzerine olumsuz etkisinin bulunmadığı, kuvvetli vazodilatör olduğu, sistemik vasküler rezistansı düşürdüğü, pozitif dP/dt'yi etkilemeksizin, kalp debisini ve EF'ünü ve koroner kan akımını artırdığı bildirilmiştir (20,21,30-32). Bunun

yanında, Feldman ve arkadaşları anjiyoplasti işleminde, balonun şişirilmesi sırasında intravenöz olarak verilen nikardipin'in miyokardiyal "stunning"i önlediğini, bu etkisinin koroner kollateral dolaşımı artırması ile ilgili olduğunu ve bu sırada DP'nin çok az (%7) düştüğünü bildirmişlerdir (33).

Bu çalışmamızda, "afterload"ın göstergesi olarak aldığımız SKB'da belirgin düşüş görüldü. Buna karşılık, muhtemelen baroreseptör refleksinin artışına bağlı olarak, nikardipin ile KH'da artış görüldü. Sonuçta da miyokardın oksijen gereksiniminin göstergesi olarak aldığımız DP'ta önemli değişiklik oluşmadı.

Çalışmamızın diğer bir önemli sonucu olarak, nikardipin'in tüm "pulsed" Doppler parametrelerinde belirgin iyileşme sağlamış olmasıdır. DP'ta değişiklik oluşmamasına karşılık, LV diyastolik fonksiyonunda görülen bu iyileşmenin, nikardipin ile sağlanan koroner dilatasyon, koroner kolleteral dolaşım artışı ile ilgili olarak, miyokard iskemisinin azalması ve sonuçta miyokardiyal "hibernating"in kaybolması veya azalması ile ve muhtemelen hücre içi kalsiyum iyonu birikimini önleyerek, miyokard relaksasyonu düzeltmesi ile ilgili olduğunu düşünürüz.

Nikardipin'in olgularımızın LV sistolik fonksiyonlarını diğer kalsiyum antagonistlerinin aksine olarak, olumsuz yönde etkilememesinin ise nifedipin'de de olduğu gibi, "afterload"u düşürmesi, refleks katekolamin artışı oluşturması ile ilgili olduğu kanısına vardık.

Sonuç olarak çalışmamız, 1.KAH olan olgularda istirahat sırasındaki LV diyastolik fonksiyonunun sıklıkla bozulmuş olduğunu, LV sistolik fonksiyonunun ise normal bulunduğu, 2.Nikardipin'in KAH olan olguların LV sistolik fonksiyonunu etkilemezken, LV diyastolik fonksiyonunda belirgin iyileşme sağladığını gösterdi.

KAYNAKLAR

1. Cannon RD; Watson RM; Rosing DR; Epstein SE: Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small vessel coronary artery disease and abnormal coronar reserve. *Am J Cardiol* 56: 242-248, 1985.
2. Rutherford JD, Braunwald E, Cohn PF: Chronic ischemic heart disease. In Braunwald E, ed. *Heart Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Publishing, 1988:1323-1335.
3. Betocchi S; Cuocolo A, Pace L, Chaiariello M, Trimarco B, Alfano B, Riciardelli B, Salvatore M, Conderelli M: Effects of intravenous verapamil administration on left ventricular diastolic function in systemic hypertension on left ventricular diastolic function in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 59: 624-629,1987.
4. Shaffer EM, Rocchin AP, Spicer RL, Juni J, Snider R, Crowley DC, Rosenthal A: Effects of verapamil on LV diastolic filling in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 61:413-417,1988.
5. White HD, Polak JF, Wyne J, Holmann BL, Amman EM, Nesto RW: Addition of nifedipine to maximal nitrate and beta-adrenoreceptor blocker therapy in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 55: 1305-1309, 1985.
6. Sasayama S, Nakamura Y, Kawai C: Effects of nifedipine on left ventricular diastolic filling, relaxation and filling dynamics during pacing-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 63: 102E-107E, 1989.
7. Lipson LC, Epstein SE: Clinical efficacy of verapamil alone and combined with propranolol in treating patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 48: 131-137, 1981.
8. Kloner RA, Przylenk K, Patel B: Altered myocardial states. *Am J Med*, 86 (Suppl. 1A): 14-22,1989.
9. Scheid S: Therapy for angina pectoris : Comparison of nifedipine with other antianginal agents. *Am Heart J* 116:254-259,1988.
10. Feigenbaum H: *Echocardiography*. Philadelphia: Lea Febiger Publishing, 1986:50-104.
11. Tolerado FA, Quonines MA, Fernandez GC, Waggoner AD, Winters W: Quantification of left ventricular volumes by two dimensional echocardiography: A simplified and accurate approach. *Circulation* 67: 579-584,1983.
12. Hattle L, Angelsen B, Doppler ultrasound in cardiology, Lea Febiger Publishing, 1986:78-80.
13. Lin SL, Tak T, Kawanishi DT, McKay CR, Rahimoola SH, Chandraratna AN: Comparison of Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular diastolic properties in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 62: 882-886, 1988.
14. Isobe M, Yazaki Y, Takaku F, Hara K, Kashida M, Yamagushi T, Makii T: Right ventricular filling detected by pulsed Doppler echocardiography during convalescent stage of inferior wall infarction. *Am J Cardiol* 59: 1245-1250, 1987.
15. Parmley WV: A symposium: Nicardipine, a vasoselective calcium antagonist. *Am J Cardiol* 59:1J-2J, 1987.
16. Henry PD; Schucleib R, Davis J, Weis ES; Sobel BE: Myocardial contracture and accumulation of mitochondrial calcium in ischemic rabbit. *Am J Physiol* 233: H677-H684, 1977.
17. Nayler WG, Elz JS: Reperfusion injury: Laboratory artifact or clinical dilemma? *Circulation* 74: 215-221,1986.
18. Katz A: Mechanisms of action and differences in calcium channel blockers. *Am J Cardiol* 58: 20D-22D, 1986.
19. Fuoibayashi Y, Yamazaki S, Chang BL, Rajagopalan RE; Meebbaum S, Corday E: Comparative echocardiographic study of recovery of diastolic versus systolic function after brief periods of coronary occlusion: Differential effects of intravenous nifedipine administered before and during occlusion. *J Am Coll Cardiol* 6:1289-1298,1985.

20. Cody R: Use of invasive ergometric exercise to assess the hemodynamic response to nicardipine. Am J Cardiol 59: 20J-24J, 1987.
21. Visser CA, Koolen JJ, vezel HV; Dunnign AJ: Hemodynamics of nicardipine in coronary artery disease. Am J Cardiol 59:9J-12J, 1987.
22. Friedman BJ, Drinkovic N, Miles H, Shih WJ, Mazzoleni A, Demaria AN: Assessment of left ventricular diastolic function: Comparison of echocardiography and gated pool scintigraphy. J Am Coll Cardiol 8: 1348-1354,1986.
23. Kuecherer HF, Ruffmann E, Schofer E: Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic filling dynamics in patients with coronary artery disease and normal systolic function. Eur Heart J 9:649-656,1988.
24. Otto CM, Pearlman AS, anisler LC: Doppler echocardiographic evaluation of diastolic filling in isolated valvular stenosis. Am J Cardiol 63:313-316,1989.
25. Rohey R; Kuo LC, Zxighbi WA, Limacher MC, Quonines MA: Determenation of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Dopier echocardiography: Comparison with cineangiography. Circulation 71:543-550,1985.
26. Spiroto P, Baron BJ, Bonow RD: Non invasive assessment of left ventricular diastolic function: Comparative analysis of Doppler echocardiography and radionuclide angiographic technics. J Am Coll Cardiol 7: 518-526,1986.
27. Ileceto S; Amico A, Marangelli V.D'Ambrosisso G, Rizzon P: Doppler echocardiographic evaluation of the effects of atrial pacint-induced ischemia on left ventricular filling in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 11:953-961,1988.
28. Lorell BH, Grossman B: Modification of left ventricular response to pacing tachycaria by nifedipine in patients with coronary artery disease. Am J Med 71:667-675,1989.
29. Kurnik PB, Courtois MR, Ludbrook PA: Effects of nifedipine on intrinsic myocardial stiffnes in man. Circulation 72:126-134,1986.
30. Pipeni CJ, Lambert CIL Usefulness of nicardipine for angina pectoris. Am J Cardiol 59: 13J-19J, 1987.
31. Skalr J, Dennis III GW, Glode J, WYSkoarko NP, Glise T, Frcedman D, Buhite SG, Koretz SH, Roe LR: usefullnes of nicardipine as monotherapy for chronic, stable angina pectoris. Am J Cardiol 63: 1203-1207,1989.
32. Pepine CJ, Lambert CR: Effects of nicardipine on coronary blood flow. Am Heart J 116: 248-253,1988.
33. Feldman RE, MacDonald RG, Hill J, Pepine CJ: Effect of nicardipine on determinants of myocardial ischemia occurring during acute coronary occlusion prduced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 60:267-270, 1987.