

Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Yavaş Salımlı İsradipin'in Sol Ventrikül Kitlesi ve Fonksiyonlarına Etkisi

THE EFFECT OF SLOW RELEASE İSRADİPİNE ON LEFT VENTRICULAR MASS AND FUNCTIONS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Uz.Dr.Kaan KULAN*, Yrd.Doç.Dr.Özhan GÖLDELİ*, Dr.Cemai TUNCER*, Dr.Esin GÖLDELİ", Dr.Mehmet BOSTAN*, Dr.Mustafa GÖKÇE*, Prof.Dr.Baki KOMSUOĞLU*

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi 'Kardiyoloji ABD. "Farmakoloji ABD, TRABZON

ÖZET

Bu çalışmada; dihidropiridin grubundan, kalsiyum antagonistisi olan İsradipin'in yavaş salımlı oral formunun (SRO) (5 mg/gün), hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonu olan 20 hastada sol ventrikül kitlesi (LVM) ve fonksiyonları üzerine kısa dönemde etkisi incelendi. Tedaviden önce ve tedaviden 12 hafta sonra M-Mode; iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik tetkikleri yapıldı. Kalp hızı, sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), total periferik vasküler direnç, atım volümü, kardiyak debi, fraksiyonel kısalma, ejeksiyon fraksiyonunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri karşılaştırıldı.

Sol ventrikül (LV) diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi için erken doluş velositesi (E velosite), geç doluş velositesi (A velosite), E/A parametreleri değerlendirildi. İsradipin SRO tedavisinden 12 hafta sonra LVM ($P<0.03$) azalırken LV sistolik fonksiyonlarında ve nabızda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunamadı ($p>0.05$). SKB ve DKB'ında düşme görüldü ($P<0.001$). E velosite ve E/A oranında artma saptandı ($P<0.05$).

Anahtar Kelimeler: İsradipine, Esansiyel hipertansiyon, Doppler ekokardiyografi

T Klin Kardiyoloji 1994, 7:152-155

SUMMARY

In the present study, short term the antihypertensive efficacy of slow releasing oral form of Isradipine (SRO) (5 mg/daily), on left ventricle mass (LVM) and functions were investigated in 20 patients who were mild to moderately hypertensive. M-Mode, 2-dimensional and pulsed Doppler echocardiogram were performed before and 12 weeks after therapy by standart techniques.

Also values of heart rates, systolic, diastolic blood pressures (SBP, DBF) total peripheral vascular resistance, stroke volume, cardiac output, fractional shorting and ejection fraction were compared. To assess left ventricular diastolic function, early filling velocity (E velocity), late filling velocity (A velocity) parameters were evaluated

In conclusion, 12 weeks after Isradipine SRO treatment while LVM ($P<0.03$) decrease, left ventricle systolic functions and heart rate was not changed statistical significance ($P>0.05$) but SBP ($P<0.001$) and DBP ($P<0.001$) decreased. Also E velocity ($P<0.05$) and E/A ($P<0.05$) was changed statistical significance.

Key Words: Isradipine, Essential hypertension, Doppler echocardiography

Turk J Cardiol 1994, 7:152-155

Arteriyel hipertansiyon kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir risk faktörüdür. Sol ventrikül kitlesi (LVM) ve kan basıncı (KB) ölçümleri arasındaki korelasyon çok yakın olmamasına rağmen sürekli hipertansiyon sonucu sol ventrikül hipertrofisi (LVH) gelişebilmektedir. LVH de hipertansiyonlu hasta-

lardaki mortalite ve morbiditenin en önemli belirleyicilerinden biri olmaktadır (1).

Büyük antihipertansif ilaç sol ventrikülün öncelikle yüke bağlı diyastolik fonksiyonlarını düzeltmekte ve LVH'sini geriletmektedir (2). Değişik kimyasal yapıları olan kalsiyum antagonistleri, güçlü vazodilatatör etkileri olan antihipertansif ajanlar olup KB'nı düşürmekte, sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarına ise farklı etkiler göstermektedir (3,4).

Bu çalışmanın amacı; esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, 1-4 dihidropiridin grubundan, ikinci jenerasyon kalsiyum kanal blokeri olan İsradipin'in 5 mg'lık

Geliş Tarihi: 3.5.1994

Kabul Tarihi: 17.6.1994

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Kaan KULAN
KTÜ Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD
TRABZON

yavaş salınımlı oral formunun (SRO) kısa dönem antihipertansif etkinliği ile LVM, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

MATERYEL VE METOD

Çalışma; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran Dünya Sağlık Teşkilatı kriterlerine göre hafif veya orta derecede esansiyel hipertansiyonu olan 20 hastada yapıldı. Hastaların 12'si erkek, 8'i kadın, yaş ortalaması 49.1±10.1 (34-66), klinik olarak saptanmış hipertansiyon süresi 4±6.4 (2 ay-14 yıl) yıldı.

Çalışmaya alınan hastaların izinleri alındı. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları hasta takip formuna işlendi. Ağır, sekonder, malign veya labil hipertansiyonu olanlar, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, valvüler kalp hastalığı olanlar, bradikardi (<50/dak), 2. veya 3. dereceden AV bloklu olanlar, ilaç veya alkol bağımlılığı olanlarla, ilaç metabolizmasını ve atılımını etkileyecek sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların daha önce almakta oldukları antihipertansif tedavileri kesilerek 2 hafta ilaçsız arındırma dönemi uygulandı. Bu dönemi takiben oturur pozisyonda üç kere ölçülen diyastolik kan basıncı (DKB) 95-114 mmHg arasında olanlara 12 hafta boyunca günde tek doz 5 mg isradipin SRO başlandı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 2. ve 4. haftası ile 2. ve 3. aylarında elektrokardiyografileri çekildi. 5 dakikalık dinlenme periyodunu takiben oturur pozisyonda sağ koldan aynı standart sfigmomanometre ile KB'ları ölçüldü. 10 dakika ara ile iki ölçüm daha yapıldı ve bu üç ölçümün ortalama değeri kişinin KB olarak kabul edilirken, eş zamanlı dakikadaki kalp hızları kaydedildi. Tedavi öncesi ve tedavinin 12. haftasında M-mode, 2 boyutlu ve Doppler ekokardiyografik tetkikleri yapıldı.

Ekokardiyografi, Toshiba SSH-140A cihazı kullanılarak parasternal uzun aks ve apikal dört boşluk konumunda yapıldı. M-mode ekokardiyografi ile parasternal uzun aks konumunda sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVIDd), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVIDs), interventriküler septum kalınlığı (IVST), arka duvar kalınlığı (PVVT) ölçüldü. Fraksiyonel kısalma (FS), ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı. Bu ölçümler için Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin kriterleri esas alındı (6). Atım hacmi (AV), kardiyak debi (CO), total periferik vasküler rezistans (TPVR) standart formüllerle hesaplandı (7).

Doppler incelemeleri 2.5 MHz'lik transducer kullanılarak yapıldı. Apikal 4 boşluk konumunda, sample volume mitral kapak anülüsüne, orifisine yakın ve septuma paralel şekilde konuldu. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirilmesi için: sol ventrikül erken doluş hızı (E hızı), geç (atriyal) hız (A hızı), E/A oranları kullanıldı.

Veriler ortalama ± standart sapma olarak belirtildi. Yöntem olarak "ikili t testi" kullanıldı. P<0.05 ise anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan bütün hastalar, tedaviyi bırakmayı gerektiren yan etki gözlenmeden çalışmayı tamamladı. Tablo 1'de hastaların tedavi öncesi ve 12 haftalık isradipin SRO tedavisinden sonraki kalp hızı ve KB değerleri gösterildi. Tedavi öncesi SKB: 161.25±10.97 mmHg, DKB: 102.95±6.27 mmHg iken tedavi sonrası SKB: 138.75±6.96 mmHg, DKB: 87.1±5.41 mmHg'ya düştü (p<0.001). Kalp hızında anlamlı bir değişiklik olmadı. Hastaların 17/20'sinde DKB<90 mmHg'nın altına düşerken tamamında DKB azalması 10 mmHg'ya eşit veya daha fazla idi. DKB 90 mmHg'nın üzerinde olan 3 hastaya 12 hafta sonra diüretik tedavisi eklenmesi ile KB kontrolleri sağlandı.

On iki haftalık isradipin SRO tedavisinden sonra LVIDd ve LVIDs değerlerinde tedavi öncesine göre önemli bir fark yokken (p>0.05), IVST, PVVT, LVM ve LVMI değerlerinde azalma gözlemlendi (p<0.05). Sistolik fonksiyonlardan FS, AV, CO'da bir değişim olmadı (Tablo 2). Tedavi ile diyastolik fonksiyonlardan, erken doluş hızı (E hızı) 54±1.3 cm/sn'den 62±0.9 cm/sn'ye E/A oranının 0.89±0.3'den 1.04±0.3'e yükseldiği görüldü (p<0.05) (Tablo 3).

Tablo 1. İsradiipin tedavisinden önce ve 12 hafta sonraki kan basıncı ve kalp hızı değerleri ve anlamlılıkları (ortalama±standart sapma)

	Başlangıç	12 hafta sonra	p
SKB (mmHg)	161.25±10.97	138.75±6.96	<0.001
DKB (mmHg)	102.95±6.27	87.1±5.41	0.001
Kalp hızı (/dak)	73.65±7.36	73.5±6.19	AD

AD: Anlamlı değil

Tablo 2. İsradiipin tedavisinden önce ve 12 hafta sonraki sistolik fonksiyon parametreleri ve anlamlılıkları (ortalama±standart sapma)

	Başlangıç	12 hafta sonra	p
LVIDd (mm)	51±6	50±7	AD
LVIDs (mm)	34±5	33±4	AD
IVST (mm)	13±3	9±2	<0.05
PVVT (mm)	9±1	8±1	0.05
LVM (g)	244±37	209±36	<0.003
LVMI (g/m ²)	136±12	114±12	<0.003
FS	0.30±0.03	0.29±0.02	AD
EF	0.62±0.02	0.61±0.05	AD
AV (ml)	77.3±14	79±16.3	AD
CO (L/dk)	6.8±1.2	6.9±1.8	AD
TPVR (mmHg/L/dk)	22.916±9.3	19.9±8.9	AD

AD: Anlamlı değil

Tablo 3. İsradiipin tedavisinden önce ve 12 hafta sonraki diyastolik fonksiyon parametreleri ve anlamlılıkları (ortalama tstandart sapma)

	Başlangıç	12 hafta sonra	P
E velosite (cm/s)	54±1.3	62±0.9	<0.05
A velosite (cm/s)	61.6±1.1	61.1±1.8	AD
E/A	0.89±0.3	1.04±0.3	<0,05

AD: Anlamli değil

TARTIŞMA

Çalışmamızda, hafif ve orta dereceli esansiyel hipertansiyonlu olgularda bir kalsiyum kanal blokörü olan İsradiipin SRO'nun SKB, DKB'nı azalttığını, sol ventrikü diyastolik fonksiyonlarını düzelttiğini ve LVM'da regresyona neden olurken, sol ventrikü sistolik fonksiyonlarında değişiklik yapmadığını saptadık.

1,4-dihidropiridin türevi olan İsradiipin güçlü vazodilatör etkisine bağlı olarak KB'nı düşürmektedir (8). Üç aydan uzun süreli kullanımlarda natriüretik ve diüretik etkisinin de olabileceği fakat bu etkinin tedavinin ikinci yılından sonra kaybolduğu bildirilmiştir (9). Tek doz İsradiipin SF50 kullanan hastaların 24 saat ambulatuvar KB takiplerinde, gün boyunca KB'nın kontrol altına alınırken, günlük KB değişimlerinin az olduğu ve antihipertansif etkinin en fazla sabah erken saatlerde olduğu belirtilmiştir (10). KB'nın gün içindeki değişimlerinin az olması hedef organ hasarını azaltırken, sabahları belirgin olan antihipertansif etkinin de aynı saatlerde KB seviyeleri ile orantılı artan miyokard infarktüsü ve ani ölümleri önlemede etkili olabileceği düşünülmektedir (10).

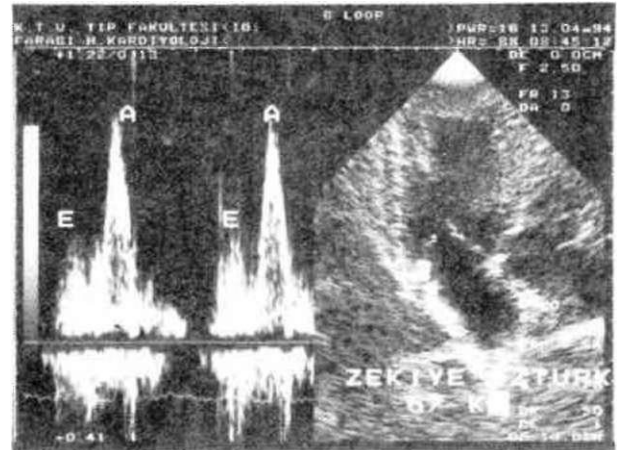
Hemodinamik yüklenme sol ventrikü yapısını belirleyici en önemli faktördür. Arteriyel hipertansiyon sonucu LVH gelişmekte bu ise hipertansif hastalarda ani ölüm riskini artırmaktadır (1). Birçok antihipertansif ilaç ile yüksek KB'ı kontrol altına alınabileceği gibi LVH de geriletilmektedir. Bütün antihipertansif ilaçlar KB'nı düşürmelerine rağmen, LVH üzerine olan etkileri aynı değildir. Hidralazin ve minoksidil gibi direkt vazodilatör ilaçların LVH'ye etkileri yok iken (11), anfiotensin konverting enzim inhibitörleri ile alfa ve beta bloker ilaçların hipertansif olgularda LVM'sinde regresyon yaptığı bilinmektedir (12,13).

Kalsiyum kanal blokierleri de LVM'sinde azalma yapan ilaçlardır (14). LVM azalması KB azalması ile birlikte, antikatekolamin etkiye, protein sentezi için gerekli olan hücre içi kalsiyum azalmasına ve myozitlerde protein sentezini uyaran anjiolensin II'ye olan hassasiyetin azalmasına bağlıdır (15). Antihipertansif tedavi ile LVM azalması sağlanan hastalarda; sistolik fonksiyonların düzelebildiğini bildiren çalışmalar olduğu gibi (14), sistolik fonksiyonlarda değişme olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (3). Bizde çalışmamızda, LVM'da %8.56'lık azalma tespit etmemize rağmen

($p<0.003$), sistolik fonksiyonlarda değişme olmadığını gözledik. Bignotti ve ark (16), İsradiipin SRO ile yaptıkları altı aylık çalışmanın sonucunda, LVM'inde %8'lik regresyon tespit etmiş ve sistolik fonksiyonlarda değişme olmadığını bildirmişlerdir. Aynı amaçlı 12 haftalık bir başka çalışmada ise LVM'sinde anlamlı bir azalma olmamasına rağmen sistolik fonksiyonların düzeltildiğini belirtmişlerdir (10). Hipertansif hastalarda sol ventrikü sistolik fonksiyon bozukluğundan çok daha önce sol ventrikü diyastolik disfonksiyonu oluşturuğu bilinmektedir (17). Bu diyastolik disfonksiyon sonucu, miyokard kompliyansındaki azalmaya bağlı olarak, erken diyastolda sol ventrikü yeterince genişleyememekte. diyastolik doluş da atriyal akım dönemine kaymaktadır. Bu ise Doppler ekokardiyografide A velositenin artmasına E velositenin azalmasına, E/A oranının küçülmesine neden olmaktadır (18) (Şekil 1). Verapami! (19), Nifedipine (20), Amlodipin (21) ile yapıları çalışmalarda bu ilaçların diyastolik disfonksiyonu geriletteği belirtilmiştir. Bu gerilemenin, hipertansif farelerde yapılan çalışmalarda miyokardın kollajen miktarında azalmaya ve hipertrofinin azalmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (22). İsradiipin'in de aynı mekanizmalar ile hızlı sol ventrikü doluşunu düzelterek diyastolik fonksiyonları iyileştirdiği belirtilmektedir (23). Çalışmada İsradiipin SRO'nun E velosite, E/A oranını artırarak diyastolik fonksiyonları düzelttiğini gözledik, isradipin ile yapılan çeşitli çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (10,16).

Sonuç olarak günde tek doz 5 mg isradipin SRO'nun, hipertansiyon tedavisinde; KB'ni düşürücü, LVM azaltıcı ve sol ventrikü diyastolik disfonksiyonu düzeltici ajanlardan biri olarak emniyetle kullanılabilieceğine karar verdik.

Not: Bu çalışmaya Sandoz firması İsradiipin (Dyna-Circ SRO S mg tab) temin ederek yardımcı olmuştur.



Şekil 1. Doppler ekokardiyografi ile apikal dört boşluk konumunda mitral diyastolik akım parametrelerinin ölçülmesi

KAYNAKLAR

1. Koren MU, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345-52.
2. Fouad FM, Slominski JM, Tarazi RC. Left ventricular diastolic function in hypertension, relation to left ventricular mass and systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:1500-8.
3. Gerstenblith G, Schutman SP. Influence of ventricular mass regression on cardiac function in hypertensive elderly individuals. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39:25-84.
4. İşık A, Lülecı C, Çeıiker H, Arslan N, Dönder E, Alaşehirli E. Esansiyel hipertansiyonlular ve sağlıklı bireylerde 1.kuşak kalsiyum antagonistlerinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarına akut etkileri. *Türk Kardiyol Dem Arş* 1992; 20:146-52.
5. Fouad FM, Nakashima Y, Tarazi RC, Saloado EE. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with methyldopa: lack of association with blood pressure control. *Am J Cardiol* 1982; 49:796-801.
6. Shan DJ, De Maria, Kissio J, Weyman A. The committee on M-mode standardisation of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantification in M-Mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-9.
7. Yang SS, Entivoglio MS, Maranhao V, Goldberg H. From cardiac catheterization data to hemodynamic parameters 2nd. Philadelphia: Davis, 1978:90-107.
8. Winer N, Thys-Jacobs S, Kumar R, et al. Evaluation of isradipine (PN-200-110) in mild to moderate hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42:442-8.
9. Toren Van Der EW, Bruggen Von A, Ruegg PC, Lie Ki. Hemodynamic effects of an intravenous infusion of isradipine in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1988, 84(Suppl 3B):97-101.
10. Ceienta no A, Galderisi M, Tammara P, et al. Slow release isradipine in mild to moderate hypertension: hemodynamic and antihypertensive effects. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29:494-8.
11. Tarazi RC, Fauad FM, Reversal of left ventricular hypertrophy by medical treatment. *Ann Rev* 1985; 36:407-11.
12. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Int Med* 1988; 148:1023-9.
13. White WB, Sculman P, Karimeddine MK, Smith VE. Regression of left ventricular mass is accompanied by improvement in rapid ventricular filling following antihypertensive therapy with metoprolol. *Am J Cardiol* 1989; 117:145-8.
14. Inoue K, Takano E, Tokizawa M. Effect of calcium entry blockade on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic function in hypertension. *Coronary* 1987; 4(2):211-3.
15. Inouye IK, Massie BM, Loge D, Simpson P, Tubau JF. Failure of antihypertensive therapy with diuretic, beta-blocking and calcium channel-blocking drugs to consistently reverse left ventricular diastolic abnormalities. *Am J Cardiol* 1984; 53:1583-4.
16. Bignotti M, Gaudio G, Gorini G, Rinaldi O, Grandi MA, Venco A. Effects of sustained-release isradipine on left ventricular anatomy and function in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 72:1301-4.
17. Dreslink GR, Frohlich ED, Dunn FG, Messerli FH, Suarez DH, Reisin E. Echocardiographic diastolic ventricular abnormality in hypertensive heart disease: Atrial emptying index. *Am J Cardiol* 1981; 47:1987-8.
18. Myreng Y, Smitesh OA, Rise C. Left ventricular filling at elevated diastolic pressures: relationship between transmitral Doppler flow velocities and atrial contribution. *Am Heart J* 1990; 119:620-5.
19. Gradner P, Dousle-Blazy MY, Tredez P, et al. Improvement in left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic function following verapamil therapy in mild to moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 9 (Suppl1):545-8.
20. Philips RA, Ardeljan M, Shimabukuro S, et al. Normalization of left ventricular mass and associated changes in neurohormones and atrial natriuretic peptide after 1 years of sustained nifedipine therapy for severe hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1595-602.
21. Semiz E, Yalçınkaya S, Ersel F, Sancaktar O, Değer N. Esansiyel hipertansiyonlu olgularda amlodipin'in sol ventrikül kitlesi ve fonksiyonları üzerine etkisi. *MN Kardiyoloji* 1994; 1:45-51.
22. Ruskoaho H, Savolainen ER. Effects of long term verapamil treatment on blood pressure, cardiac hypertrophy and collagen metabolism in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 1985; 19:355-62.
23. Ferrante F, Vega JA, Cavalotti C, Ammenta F. Isradipine administration counteracts hypertension-dependent changes of cardiac morphology in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *NutrMetab Cardiovasc Dis* 1992; 2:19-25.