

# Cilazapril'in Esansiyel Hipertansiyonda Sol Ventrikül Diastolik Fonksiyonları Üzerine Akut Etkileri

THE ACUTE EFFECTS OF CILAZAPRIL ON LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTIONS

Doç.Dr.Nevres KOYLAN, Uzm.Dr.Fehmi MERCANOĞLU, Doç.Dr.Elmas ORAK,  
Doç.Dr.Faruk ERZENGİN, Prof.Dr.Kemalettin BÜYÜKÖZTÜRK

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Çapa-İSTANBUL

## ÖZET

Cilazapril'in sol ventrikül diastolik fonksiyonları üzerine akut etkilerini araştırmak amacıyla, hafif-orta derecede esansiyel hipertansiyonlu 20 hasta incelendi, iki haftalık plasebo dönemini takiben bütün hastalarda kan basıncı tayini ve ekokardiyografi ve Doppler ölçümleri yapıldı ve 2.5 mg cilazapril verildikten 3 saat sonra ekokardiyografi ve Doppler ölçümleri tekrarlandı. Diastolik parametreler olarak mitral E ve A dalgalarının pik ve ortalama değerleri, pik E/pik A ve ortalama E/ortalama A oranları incelendi. Diastolik ve sistolik kan basıncında ilaç etkisiyle anlamlı bir değişiklik ortaya çıkmadı. Cilazapril verilmesinden sonra E dalgası pik ve ortalama hızları anlamlı olarak artarken (sırasıyla  $p=0.0064$  ve  $p=0.0158$ ), A dalgası pik ve ortalama hızları anlamlı derecede azalma (sırasıyla  $p=0.0061$  ve  $p=0.0217$ ) görüldü. Cilazapril sonrasında pik E/pik A oranı da artmış bulundu ( $p=0.0064$ ). Sonuç olarak; cilazapril uygulamasından sonra, sol ventrikül diastolik fonksiyonlarında kan basıncının düşmemesine rağmen ortaya çıkan erken düzelmenin, muhtemelen doku "ACE" ve/veya diğer humoral faktörlerin inhibisyonunun bir sonucu olduğu düşünüldü, ancak bu konunun daha fazla araştırılmasında yarar vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Esansiyel hipertansiyon, Cilazapril, Diastolik fonksiyonlar. Kan basıncı, Eko-Doppler

T Klin Kardiyoloji 1994, 7:17-20

Esansiyel hipertansiyon seyrinde önce kalbindiastolik fonksiyonlarının değiştiği iyi bilinmekle beraber, diastolik disfonksiyonun mekanizmaları ile ilgili tar-

Geliş Tarihi: 18.02.1994

Kabul Tarihi: 06.03.1994

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Nevres KOYLAN  
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji ABD  
34390 Çapa-İSTANBUL

Turk J Cardiol 1994, 7

## SUMMARY

To investigate the acute effects of cilazapril on left ventricular diastolic functions in patients with essential hypertension, 20 patients with mild-to-moderate essential hypertension were evaluated. Following two weeks of placebo washout, all patients underwent blood pressure determination and echo-Doppler recordings. 2.5 mg cilazapril was given to all pts and blood pressure determinations. Echo-Doppler recordings were repeated 3 hours after the drug. The investigated diastolic function parameters were peak and mean velocities of mitral E and A waves, ratio of peak E to peak A and acceleration and deceleration rates of E and A waves. Both systolic and diastolic blood pressure changes were insignificant. E Wave peak and mean velocities were significantly increased ( $p=0.0064$  and  $p=0.0158$ , respectively), and A wave peak and mean velocities were significantly reduced ( $p=0.0061$  and  $p=0.0217$ , respectively) after cilazapril. The ratio of peak E velocity to peak A velocity was also found to be increased following cilazapril ( $p=0.0064$ ). It is to be concluded that the immediate improvement of left ventricular diastolic functions after cilazapril despite the lack of blood pressure decrease is probably a result of the inhibition of tissue ACE and/or other local humoral factors, but this needs further investigation.

**Key Words:** Essential hypertension, Cilazapril, Diastolic functions, Blood Pressure, Echo-Doppler

Turk J Cardiol 1994, 7:17-20

tışmalar halen devam etmektedir (1). Sol ventrikül katılığını tayin eden esas faktör kollajen doku yoğunluğu olmasına rağmen (2), sol ventrikül gevşemesini etkileyen dinamik mekanizmaların daha fazla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Aktif gevşemeyi sağladığı bilinen tek biyolojik unsur adenosine triphosphate'dir (ATP) (3). Beta blokerler (4,5), kalsiyum antagonistleri (6,7) ve angiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri (8,9) de dahil olmak üzere birçok antihipertansif ilacın sol ventrikül diastolik fonksiyonları üzerine etkileri ile il-

17

günlü araştırmaların sonuçları genellikle birbirleriyle uyumsuzdur. Bununla birlikte, çalışmaların çoğunda sol ventrikül diastolik fonksiyonlarından düzelme ile sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesi arasındaki ilişki araştırılmış, ancak miyokarddaki kollajen miktarının azalması ve diastolik fonksiyonların dinamik özellikleri ihmal edilmiştir. Çalışmamız bu noktadan hareketle, pik ACE inhibitörünün sol ventrikül diastolik dinamiği üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla planlanmıştır.

## MATERYEL VE METOD

Ayakta diastolik kan basınçları 95 ila 115 mmHg ve ayakta sistolik kan basınçları 200 mmHg ve altında olan toplam 20 hasta (12 kadın 8, erkek, ortalama yaş  $56.5 \pm 8.3$ ) çalışmaya alındı. Hastaların hiçbirinde hipertansiyona bağlı komplikasyon yoktu.

Alkolizm, aritmiler (atriyal fibrilasyon dahil), ACE inhibitörü tedavisinin kontrendike olması, serum kreatinin seviyesinin  $125 \mu\text{mol/L}$ 'den yüksek olması, hiperkalemi ( $K^+ > 5.5 \text{ pmol/L}$ ), ACE inhibitörü tedavisinin tolere edilememesi, kontrolsüz hipertansiyon ve hamilelik çalışma dışında tutulma kriterleri olarak belirlendi.

Kan basınçları 10 dakikalık istirahatten sonra, sırtüstü yatar pozisyonda civalı manometre kullanılarak, VVHO ve ISH talimatlarına göre ölçüldü (10). Ekokardiyogramlar ATL Ultramark VII marka ekokardiyografi cihazı ile ve 2.5 MHz'lik sürekli ve "pulsed" dalgalı Doppler içeren sektör prob kullanılarak yapıldı. Sol ventrikül ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği kriterlerine göre elde edildi (11); sol ventrikül hacimleri ise Teichholz ve arkadaşlarının önerdikleri formül ile hesaplandı (12). Sol ventrikül duvar kitlesini belirlemek için Devereux (13) formülü kullanıldı. Sol ventrikül diastolik fonksiyonlarının elde edilmesi için mitral diastolik akımı kaydedilerek Friedman (14), Spirito (15) ve Fujii (16) tarafından önerildiği şekilde diastolik fonksiyon parametreleri hesaplandı. Pik diastolik doluş hızı (E dalgası pik hızı), pik atrial itme hızı (pik A dalgası hızı), ortalama diastolik doluş hızı (ortalama E dalgası hızı), ortalama atrial itme hızı (ortalama A dalgası hızı), pik E/pik A oranı ve ortalama E/ortalama A oranı araştırılan diastolik fonksiyon parametrelerini oluşturdu.

Çalışma Helsinki Bildirisi'ne göre yürütüldü ve bütün hastalardan sözlü onay alındı. Kullanmakta oldukları bütün ilaçları kesilen hastalara tek kör olarak iki hafta süresince günde 1 tablet plasebo verildi. 2 haftalık plasebo döneminin sonunda bütün hastalara sabah

açlık durumunda kan basıncı ölçümü ve eko-Doppler incelemesi yapıldı. Araştırmaya plasebo döneminin sonunda diastolik kan basınçları 95-115 mmHg arasında olan hastalar alındı, incelemelerin tamamlanmasını takiben hastalara 2.5 mg cilazapril verildi ve 3 saat sonra (ilacın ACE inhibitörünün maksimumuna ulaştığı pik plazma değerinde) kan basıncı ölçümü ve eko-Doppler tetkiki tekrarlandı (17).

Birinci ve ikinci vizitlerdeki değerlendirme ve incelemeler farklı doktorlar tarafından yapıldı. Ekokardiyogramlar ve Doppler akımları videoya kaydedildi ve hesaplamalar çalışma tamamlandıktan sonra ekokardiyografi sahasında tecrübeli iki hekim tarafından ayrı ayrı yapıldı.

Sonuçlar ortalama *t* standart sapma ile ifade edildi, istatistiksel karşılaştırmalar "Student's paired t-test" ve "Wilcoxon matched pairs signed rank test" kullanılarak yapıldı. Korelasyonlar "Pearson" metodu kullanılarak araştırıldı, istatistiksel analiz mikrokomputerde SPSS PC programı aracılığıyla gerçekleştirildi.

## SONUÇLAR

**Kan basıncına etkileri:** Ortalama sistolik kan basıncı cilazapril'den önce  $162.75 \pm 20.74$  mmHg, cilazapril'den 3 saat sonra ise  $167.25 \pm 20.74$  mmHg bulundu. Ortalama diastolik kan basıncı ilaçtan önce  $103.75 \pm 6.86$  mmHg, ilaçtan 3 saat sonra  $103.25 \pm 6.93$  mmHg tesbit edildi. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

**Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına etkileri:** Ortalama ejeksiyon fraksiyonu ilaçtan önce  $67.53 \pm 10.70$  ve ilaçtan 3 saat sonra  $67.78 \pm 9.51$  bulundu. Ortalama fraksiyonel kısalma ilk ölçümde  $38.12 \pm 7.97$ , ilaçtan sonra  $38.2 \pm 7.32$  bulundu. Ortalama atım hacmi,  $67.16 \pm 15.01$  ml'den  $68.14 \pm 20.91$  ml'ye yükseldi. Ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma ve atım hacmi ölçümlerinin ilaçtan önce ve sonraki değerleri arasındaki değişiklikler anlamsız bulundu.

**Sol ventrikül diastolik fonksiyonları üzerine etkileri (Tablo 1):** Pik E hızı ilaçtan önce  $67.4 \pm 17.61$  cm/sn, Hacı verilmesinden 3 saat sonra  $69.7 \pm 17.47$  cm/sn bulundu ( $p=0.0064$ ). Buna karşılık pik A hızı ilaçtan önce  $88.05 \pm 23.59$  cm/sn, ilaçtan sonra  $85.45 \pm 25.41$  cm/sn bulundu ( $p=0.0061$ ). Bu sebeple, pik E/pik A oranının (pik E/A) cilazapril'den 3 saat sonra ilk değere göre anlamlı olarak arttığı gösterildi (ilaç-

**Tablo 1.** Cilazapril'den önce ve 3 saat sonra sol ventrikül diastolik fonksiyon parametreleri

	Cilazapril öncesi	Cilazapril sonrası	Anlamlılık
Pik mitral E (cm/sec)	67.4±17.61	69.7±17.47	p=0.0064
Pik mitral A (cm/sec)	88.05±23.59	85.45±25.41	p=0.0061
Pik E/pik A	0.78±0.17	0.86±0.23	p=0.0064
Ortalama mitral E (cm/sec)	44.9±11.59	46.2±11.1	p=0.0217
Ortalama E/Ortalama A	0.81±0.17	0.88±0.22	p=0.0042

tan önce  $0.78 \pm 0.17$ , ilaçtan sonra  $0.86 \pm 0.23$ ;  $p=0.0064$ ).

Ortalama E hızı ilaçtan önce  $44.9 \pm 11.59$  cm/sn, ilacın verilmesinden 3 saat sonra  $46.2 \pm 25.41$  cm/sn bulundu. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p > 0.0158$ ). Diğer taraftan ortalama A hızı başlangıçta  $56.6 \pm 16.72$  cm/sn, ikinci ölçümde ise  $55.15 \pm 18.30$  cm/sn bulundu ( $p=0.0217$ ). Bunun sonucu olarak, ortalama E/ortalama A oranı (ortalama E/A) ilaçtan sonra ilk değere göre anlamlı olarak artış gösterdi (ilaçtan önce  $0.81 \pm 0.167$ , ilaçtan sonra  $0.88 \pm 0.22$ ;  $p=0.0042$ ). Kan basıncı ve sistolik fonksiyon değerleri ile yukarıda bildirilen diastolik fonksiyon parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

## TARTIŞMA

Arteriyel hipertansiyonun seyrinde ortaya çıkan değişikliklere sırasıyla bakıldığında, ilk olarak sol ventrikül diastolik fonksiyonlarının etkilendiği görülür (1). Diastolik disfonksiyonun sistolik fonksiyonlarındaki bozulmadan önce ortaya çıktığı kesindir. Arteriyel hipertansiyondaki diastolik disfonksiyonu araştırmak için en sık kullanılan yöntem olan Doppler ekokardiyografi temelde başlıca başlangıç akımı ve atrial dolu ile ilgili bilgi verir. Ventrikül katılığı diastolik basınç/volum ( $dP/dV$ ) eğrisel ilişkisinin analizi ile tanımlanır (2). Normal perikard varlığında ve normal sınırlardaki arteriyel oksijen basıncında, doku katılığının temel belirleyicisi kollajen yoğunluğudur.

Diğer taraftan, birçok çalışmada kalbdeki kronik basınç yüklenmesinin hemen daima sarkoplazmik retikulum (SR)  $Ca^{++}$  ATPase'nin miktarında değişmeye yol açtığı gösterilmiştir (18,19,20). Arter duvarındaki düz kaslarda olduğu gibi kalb ve iskelet kasında da bu enzim kalsiyumun SR'a tekrar geri alınmasından sorumludur. Kompansatuar hipertrofiye hem  $Na^{+}/Ca^{++}$  değiştiricisi hem de  $Na^{+}/K^{+}$  ATPaz değişikliğe uğramaktadır, izole sakrolemmal veziküllerde yapılan invitro çalışmalarda kalsiyumu hücre dışına serbestleştiren  $Na^{+}/Ca^{++}$  değiştirici enzim aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir, ilaveten, hipertrofik kalbden izole edilen  $Na^{+}/Ca^{++}$  değiştirici enzim normal miyokarddakine göre kalsiyuma daha az hassastır (21).  $Na^{+}/K^{+}$  ATPaz'daki değişiklikler daha karışık ve türe spesifiktir.  $Na^{+}/Ca^{++}$  değiştirici enzim aktivitesinde ve dolayısıyla aktif gevşemedeki bu değişikliklerin fizyolojik önemi bilinmemektedir. Son zamanlarda kronik basınç yüküne maruz kalan miyokarddaki sertlik ve onun biyolojik göstergesi olan kollajen konsantrasyonunun anjiotensin II ve aldosteron vasıtasıyla (birlikte ve birbirlerinden bağımsız olarak) hormonal kontrol altında olduğu öne sürülmektedir (22,23).

Az sayıdaki çalışmada antihipertansif tedavi ile diastolik fonksiyonda düzelmenin gösterilmesine rağmen, bu çalışmalar sol ventrikül hipertrofisindeki gerileme ile diastolik fonksiyonların düzelmesi arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır. Antihipertansif tedaviye ce-

vap ile diastolik fonksiyonların düzelmesi arasındaki ilişkide de bir tutarsızlık sözkonusudur. Beta-blokerleri (4,5), kalsiyum antagonistlerini (6,7) ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerini de kapsayan birçok antihipertansif ilacın sol ventrikül diastolik fonksiyonları üzerine etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları birbiriyle uyum halinde değildir. Çalışmaların çoğunda diastolik fonksiyonlardaki düzelme ile sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesi arasında bir ilişkinin aranmış olması ilgi çekicidir. Böyle bir ilişkinin aranması sol ventrikül diastolik fonksiyonlarındaki düzelmenin de uzun süreli ilaç kullanımı ile elde edilebileceği kanısını uyandırmaktadır.

Sonuçlarımız sol ventrikül diastolik disfonksiyonun gelişmesinde lokal faktörlerin önemli rolü olduğu fikrini desteklemektedir. Marmor ve arkadaşlarının radyonüklid ventrikülografiyi kullanarak yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (24). Bu noktadan hareketle sol ventrikül diastolik fonksiyonunun organik değişiklikler yanında dinamik faktörlere de bağlı olduğu tezi öne sürülebilir. Diastolik disfonksiyonun düzelmesi kan basıncının düşmesiyle ilgili değildir. Dinamik diastolik fonksiyon değişikliklerinden lokal humoral faktörleri (muhtemelen dokudaki ACE) etkileyen ilaçların sorumlu olması muhtemel gibi görünmektedir; ancak bu konunun tam olarak açıklığa kavuşturulabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Lorell BH, Grossman W. Cardiac hypertrophy: the consequence for diastole. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:1189-93.
2. Gaasch WH, Apstein CS, Levine HJ. Diastolic properties of the left ventricle. In; Levine HJ, Gaasch WH, eds. *The ventricle: Basic and clinical aspect*. Martinus Nijhoff Publishing, 1985:143-70.
3. Charlemagne D, Maxient JM, Preteseille M, Lelievre L. Ouabain-binding sites and  $(Na^{+}/K^{+})$  ATPase activity in cardiac hypertrophy. Experiment of the neonatal form. *J Biol Chem* 1986; 261:185-204.
4. Fouad FM, Slominski MJ, Tarazi RC, Gallagher JH. Alterations in left ventricular filling with beta-adrenergic blockade. *Am J Cardiol* 1983; 51:161-4.
5. White WB, Schulman P, Karramedini MK, Smith VE. Regression of left ventricular mass is accompanied by improvement in rapid left ventricular filling following antihypertensive therapy with metoprolol. *Am Heart J* 1989; 117:145-50.
6. Schulman SP, Weiss JL, Becker LC, et al. The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. *N Engl J Med* 1990; 322:1350-6.
7. 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 filling abnormalities. *Am J Cardiol* 1984; 53:1583-7.

8. Shahi M, Thorn S, Poulter N, Sever PS, Foale RA. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic function. *Lancet* 1990; 336:458-61.
9. Gosse P, Grellet J, Bonoron S, Tariosse L, Besse P, Dallochio M. Effects of perindopril on left ventricular hypertrophy, coronary blood flow, and mechanical properties of cardiac muscle in renovascular hypertensive rats. *Amer J Hypertens* 1991;4:235S-9S.
10. 1989 Guidelines for the management of mild hypertension: Memorandum from a WHO/ISH meeting. *J Hypertens* 1989; 7:689-93.
11. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitations in M-mode echocardiography: Results of a survey and echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-8.
12. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37:7-12.
13. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-7.
14. Friedman BJ, Drinkovic N, Milles H, et al. Assessment of left ventricular diastolic function. Comparison of Doppler echocardiography and gated pool scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1348-53.
15. Spirito B, Maron BJ, Bonaw RO. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic functions: Comparative analysis of Doppler echocardiography and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:518-22.
16. Fujil J, Yazaki Y, Sawada H, et al. Noninvasive assessment of left ventricular and right ventricular filling in myocardial infarction with two dimensional Doppler echocardiographic method. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:1155-60.
17. Ajayi AA, Elliott HL, Reid JL. The pharmacodynamics and dose-response relationships of the angiotensin converting enzyme inhibitor, Cilazapril, in essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22:167-75.
18. Komuro I, Katoh Y, Kalda T, et al. Mechanical loading stimulates cell hypertrophy and specific gene expression in cultured rat cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1991; 266:1265-8.
19. Nagal R, Zarain-Herzberg A, Brandl C, et al. Regulation of myocardial  $Ca^{2+}$  ATPase and phospholamban mRNA expression in response to pressure overload and thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:2966-70.
20. Bastie de la D, Levitsky D, Rappaport L, et al. Function of the sarcoplasmic reticulum and expression of its  $Ca^{2+}$ -ATPase gene in pressure overload-induced cardiac hypertrophy in the rat. *Circ Res* 1990; 66:554-64.
21. Hanf R, Durubaix I, Lelievre L. Rat cardiac hypertrophy: altered sodium-calcium exchange activity in sarcolemmal vesicles. *FEBS Lett* 1988; 236:145-9.
22. Abrams C, Janicki JS, Weber KT. Myocardial hypertrophy in macaca fascicularis. Structural remodeling of the collagen matrix. *Lab Invest* 1987; 56:676-83.
23. Abrams C, Janicki JS, Shroff SG, et al. Collagen remodeling of the pressure-overloaded, hypertrophied non-human primate myocardium. *Circ Res* 1988; 62:757-65.
24. Marmor A, Green T, Krakuer J, Szucs T, Schneeweis A. A single dose of Cilazapril improves diastolic function in hypertensive patients. *Am J Med* 1989; 87(suppl 6B):61S-3S.