

# Esansiyel Hipertansiyonda Nifedipin'in Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Prof.Dr.Olcay SAĞKAN, Uz.Dr.Kamuran KAYNAR, Yard.Doç.Dr.M. İncir GÖREN

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

## ÖZET

Bu çalışmada, 27 esansiyel hipertansiyonlu olguda ve 10 normal bireyde, Nifedipin'in sol ventrikül sistolik fonksiyonları üzerine olan etkisi, M-Mode ekokardiyografi ile araştırıldı. Parametre olarak, ejeksiyon fraksiyonu (EF), ortalama dairesel lif kısalma hızı (Vcf) ve sistolik pik basıncın sistol sonu çapa oranı (SPB/SSÇ) kullanıldı. Sistolik pik basınç olarak, brakiyal arter düzeyinde cuff'la ölçülen sistolik arter basıncı alındı. 20 mg Nifedipin oral olarak verildikten 2 saat sonra, normal ve hipertansiyonlu gruplarda, sistolik ve diyastolik arter basıncı anlamlı olarak düştü ( $p<0.01$ ). Normal grupta, Nifedipin'den sonra, EF, Vcf ve SPB/SSÇ oranı anlamlı olarak düştü ( $p<0.01$ ,  $p_s<0.05$ ,  $p_d<0.01$ ). Hipertansiyonlu grupta, Nifedipin'den sonra, EF ve Vcf anlamlı olarak yükseldi ( $p_s<0.05$ ,  $p_d<0.01$ ). SPB/SSÇ oranı ise, Nifedipin'den sonra anlamlı olarak düştü ( $p<0.01$ ). Normal grupta Nifedipin sonrası EF, Vcf ve SPB/SSÇ oranının azalması, Nifedipin'in negatif inotropik etkisinin afterload'ı azaltıcı etkisinden daha baskın olmasına bağlandı. Hipertansiyonlu grupta ise, EF ve Vcf'nin Nifedipin'den sonra artış göstermesi, Nifedipin'in afterload'u düşürücü etkisinin, hipertansiyonlularda, negatif inotropik etkisinden daha baskın olduğu şeklinde yorumlandı.

**Anahtar Kelimeler:** Esansiyel hipertansiyon, Nifedipin, sol ventrikül sistolik fonksiyonları.

Nifedipin, düz kas hücresi membranında kalsiyum girişini engelleyerek, hipertansiyonda kan basıncını düşürür. Nifedipin'in, kan basıncını düşürmesi yanında, miyokardın kasılması üzerine negatif etki et-

**Geliş Tarihi:** 14.9.1988 **Kabul Tarihi:** 7.11.1988

**Yazışma Adresi:** Prof.Dr.Olcay SAĞKAN  
19 Mayıs Univ. Tıp Fak.  
İç Hastalıkları, SAMSUN

## SUMMARY

### EFFECT OF NIFEDIPINE ON THE LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION IN ESSENTIAL HYPERTENSION

In this study the effects of Nifedipine (N) on the left ventricular systolic functions in 27 patients with essential hypertension and in 10 normal adults are investigated by echocardiography. The ejection fraction, velocity of circumferential fiber shortening (vcf) and the ratio of the systolic peak pressure (SPB) to the end-systolic dimension (SSD) have been used as parameters. The systolic pressure measured by cuff on the brachial artery level is taken as systolic peak pressure. Systolic and diastolic arterial pressures in the two groups were reduced significantly two hours after orally having 20 mg N ( $P<0.01$ ). EF, Vcf and SPB/SSD were reduced in the normal group after N ( $P_s<0.05$ ,  $P_d<0.01$ ,  $P_r<0.01$ ). However in the hypertensives, EF and SPB/SSD were increased significantly after N ( $P_s<0.05$ ,  $P_d<0.01$ ) but SPB/SSD ratio was decreased ( $P<0.01$ ). In the normal group the reductions of EF, Vcf and SPB/SSD after N are explained by effective negative inotropic effect of N than its effects on the afterload. On the other hand in the hypertensives, it is concluded that the effect of the N on the decrease of afterload is more effective than its negative inotropic effect.

**Key Words:** Essential hypertension, nifedipine, left ventricle systolic functions.

tiğini belirten çalışmalar olduğu gibi, bunun aksini savunan çalışmalar da vardır (1-7).

Sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en çok tercih edilen noninvaziv yöntemlerden biri ekokardiyografidir. En sık kullanılan parametreler, ejeksiyon faz indekslerinden ejeksiyon fraksiyonu ve ortalama dairesel lif kısalma hızıdır. Son yıllarda, miyokardın kontraktilesini değerlendirmede, preload ve afterloaddan etkilenmeyen, sistol sonu basınç/sistol sonu volüm oranının, ejeksiyon faz in-

dekslerinden daha önemli olduğu bildirilmektedir (8-18). Yapılan araştırmalarda, sistol sonu basınç yerine sistolik pik basıncın, sistol sonu volüm yerine, ekokardiyografik olarak ölçülebilen sistol sonu çapın kullanılabileceği belirtilmektedir (8,10).

Bu çalışmada amaç, Nifedipin'in, esansiyel hipertansiyonu hastalarda, sol ventrikül sistolik fonksiyonları üzerine olan etkilerinin, ekokardiyografik olarak incelenmesidir.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran 27 esansiyel hipertansiyonlu olgu ve kontrol grubu olarak 10 normal birey incelendi. Hasta grubunun 181 kadın (%66.67), 9'u erkek (%33.33); kontrol grubunun 4'ü kadın (%40), 6'sı erkekti (%60). Hasta ve kontrol grubu, son 1 hafta içerisinde hiçbir ilaç kullanmamışlardı. Çalışma öncesi, hasta grubunda, normal ve eforlu EKG çekilerek aterosklerotik koroner kalp hastalığı ekarte edildi. Hastaların hiçbirinde, konjenital kalp hastalığı, valvülopati, kardiyomyopati gibi ek bir patoloji yoktu. Hasta grubu sekonder hipertansiyon yönünden araştırıldı. Bunun için, gerekli biyokimyasal incelemeler, idrar incelemesi, teleradyografi, böbrek ve sünrenal gland ultrasonografisi, dakikalık İVP, renovasküler hipertansiyon düşünülen 2 genç olguda renal anjiyografi yapıldı ve sekonder hipertansiyon ekarte edildi. Hastaların kan basınçlarının, gerek test günü gerekse testten öncesi günlerde, 160/95 mmHg'nın üzerinde olmasına dikkat edildi. Test günü kan basınçları, sakin ortamda, oturuz pozisyonda, sağ kol brakial arter düzeyinden, Korotkow seslerinin 1. ve 5. fazları kullanılarak ölçüldü. Nifedipin (N.) alımı öncesi standart tekniklerle M-Mode ekokardiyografik inceleme uygulandı. Sonra hasta ve kontrol grubuna, 20 mg N. oral verildi. Her 15 dakikada bir kan basıncı ve nabız kaydedildi. İlacın oral alımında, serum düzeyinin en yüksek olduğu bildirilen ikinci saatte yeniden ekokardiyografik inceleme yapıldı (19,20). Ekokardiyografik inceleme ile eş zamanlı olarak EKG'de çekilerek, sol ventrikül boyutlarını ölçmek amacıyla traseler kaydedildi. Ekokardiyografik incelemeler, Sfhith-R-line Ekoline-20 Diagnostik Ultrasonoskop aygıtı ile, 10-24 cm odaklı, 2.25 MHz'lik 0.5 inç çapındaki transdüserler kullanılarak yapıldı.

Kaydedilen ekokardiyografi traselerinde, sol ventrikül diyastol sonu çapı (DSÇ), EKG'deki Q dalgasının, Q dalgası yoksa R dalgasının tepesinden indirilen dikey çizginin belirlediği düzeyde, septumun ventriküle bakan yüzüyle arka duvar endokardı arasındaki uzaklığın ölçülmesi ile saptandı. Sistol sonu çap (SSÇ), interventriküler septumun sistolde arkaya doğru hareketinin pik noktası ile, bu noktadan indirilen dikey çizginin arka duvar endokardını kestiği nokta

arasındaki uzaklığın ölçülmesi ile saptandı. Elde edilen SSÇ ve DSÇ değerlerinden, ejeksiyon fraksiyonu (EF), ortalama dairesel lif kısalma hızı (Vcf) ve sistolik pik basıncın (SPB) SSÇ'a oranı (SPB/SSÇ) hesap edildi. SPB olarak, daha önce yapılan çalışmalara dayanarak, cuff ile brakial arter düzeyinden ölçülen sistolik kan basıncı alındı (8.10). EF ve Vcf, aşağıdaki formüllerle hesap edildi:

$$EF(\%) = \frac{(DSÇ)^3 - (SSÇ)^3}{(DSÇ)^3} \times 100$$

$$Vcf = \frac{DSÇ - SSÇ}{DSÇ \times dt} = \text{Circ/Sec}$$

dt Ejeksiyon süresi: Sol ventrikül eridokardımn yükselmeye başlamadan önceki noktası ile en yüksek tepe noktası arasındaki saniye cinsinden süredir.

İstatistiksel çözümlenmelerde, t testi ve eşler arası önem kontrolü yöntemlerinden yararlanıldı,

## BULGULAR

27 kişilik esansiyel hipertansiyonlu hasta grubunun yaş ortalaması 44,22±1,49, 10 kişilik normal grubun yaş ortalaması 36,9±3,48 idi.

Hasta ve kontrol grubundan elde ettiğimiz neticeler ve karşılaştırılmaları topluca Tablo 1 'de gösterilmiştir

Tablo 1. Nifedipinden Önce (N.ö) ve Sonra (N.S) Çeşitli Parametrelerin Ortalama Değerleri ve Anlamlılık Dereceleri

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu	
	N.Ö	N.S.	N.ö.	N.S.
SKB (mmHg)	119.7+4.26	98.9+6.15	169.85+3.15	133.81+3.27
	(p<0.01)			(p<0.01)
D KB (mmHg)	77.8+2.88	59+4.83	106.63*1.41	«3.78+2.15
	(P+0.01)			(p<0.01)
Nabız (Vuru/dak)	74.8+3.11	78.8+3.92	85.4±1.91	90.37+2.14
	(p>0.05)			(p<0.01)
EF (%)	57.59+2.99	45.79+2.2	47.53+2.28	51.11+2.45
	(p<0.01)			(p<0.05)
Vcf (Circ/sec)	0.83+0.09	0.63+0.093	0.55+0.04	0.64±0.05
	(p<0.05)			(p<0.01)
SPB/SSÇ (mmHg/cm)	29.63+1.71	21.18+1.50	34.97+1.41	28.65+1.21
	(p<0.01)			(p<0.01)
SSÇ (cm)	4.11+0.17	4.72+0.19	4.99+0.15	4.81+0.18
	(p<0.05)			(p<0.01)

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basma, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, Vcf: Ortalama dairesel lif kısalma hızı, SPB: Sistolik pik basınç, SSÇ: Sistol sonu çapı.

## TARTIŞMA

Bir LA' yavaş kanal bloken olan Nifedipin, izole kalp preparatlarında Ca<sup>2+</sup>'un miyokard hücresi içerisine girmesini engelleyerek miyofibrillerin kontraksiyonunu azaltmakta, bu şekilde negatif inotropik etki göstermektedir. N. aynı zamanda vasküler düz kaslarda da ta girişini bloke ederek vazodilatasyona, dolayısıyla kan basıncının ve periferik direncin azalmasına neden olmaktadır (1,3,5,7,19,21-28). Aterosklerotik koroner kalp hastalıklarında tedavi amacı ile kullanılmasının en büyük nedeni, afterloadu azaltarak kalbin işyükünü, dolayısıyla O<sub>2</sub> tüketimini azaltmasıdır.

Çalışmamızda, N. verilen normal ve hipertansiyonlu grupta sistolik ve diyastolik kan basınçlarının istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdikleri saptandı (p<0.01). Fakat hipertansiyonlu grupta, özellikle sistolik basınçtaki düşüş, normal gruba, göre daha fazla bulunmuştur.

Nabız hızı, normal grupta, N.'den sonra önemsiz bir artış göstermesine karşın, hipertansiyonlu grupta anlamlı bir şekilde artmıştır (p<sub>1</sub><0.05, p<sub>2</sub><0.01). Nabız hızındaki bu artış kan basıncının düşmesi ile oluşan refleks sempatik stimülasyona bağlıdır (3,4).

Normal grupta, N. verildikten sonra yapılan incelemede, EF ve Vcf'nin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını saptadık (p<sub>1</sub><0.01, p<sub>2</sub><0.05). Bu bulgular, N.'in normal bireylerde negatif inotropik etki yaptığını göstermektedir. Esansiyel hipertansiyonlu grupta ise, N. alımından sonra EF ve Vcf'de anlamlı bir artış gözlemlendi (p<sub>1</sub> = 0.05, p<sub>2</sub><0.01). Yüzde olarak incelediğimizde, EF ve Vcf'nin, hastaların %66.67'sinde, N. alımından sonra yükseldiğini saptadık. Bu bulgulara dayanarak, N.'in, esansiyel hipertansiyonlularda, sol ventrikül sistolik fonksiyonları üzerine olumlu etki gösterdiğini söyleyebiliriz. Bulgularımız, literatür bulguları ile uyum göstermiştir (1,4, 5,28,29). N. izole kalp preparatlarında negatif inotropik etki göstermesine karşın, esansiyel hipertansiyonlularda, arteriyel sistemde oluşturduğu vazodilatasyonla, sol ventrikül önündeki yükü, dolayısıyla kalbin işyükünü azaltarak sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını düzeltmektedir.

Sagavva ve ark., hipertansiyon kılarda sol ventrikül kas kitlesi/volüm oranının arttığı dönemde, henüz EF ve Vcf normalken, sistol sonu basınç/sistol sonu votüm oranının artmış olduğunu bildirmektedirler (11). Biz çalışmamızda, noninvaziv olarak saptanabilen ve sistol sonu basınç/sistol sonu volüm oranı yerine kullanılabilen bildirilen, SPB/SSÇ oranını kullandık (12,14). Sonuçları incelediğimizde, bu oranın, hem normal grupta hem de hipertansiyonlu grupta anlamlı olarak düştüğünü gö/ledik (p<0.01, p<sub>2</sub><0.01). Olguları incelediğimizde, N. verilmeden önce, esansiyel hipertansiyonlu olguların bir kısmında

(% 29.60), EF ve Vcf'nin normal olduğunu, geri kalan kısmında ise normale göre azalmış olduğunu saptadık. SPB/SSÇ oranı ise, normal gruba göre, hemen tüm olgularda artmış olarak bulundu (% 96.29). N.'den sonra, normal gruptaki düşüş, hipertansiyonlu gruptakine göre daha fazla idi (%28.53, % 18.07). Bunun nedeni, normal grupta N. sonrası sistolik pik basınçta hipertansiyonlu gruba göre daha az düşüş olmasına karşın. SSÇ değerlerinde, normal grupta, N. sonrası artma olurken hipertansiyonlu grupta azalma olmasıdır.

SSÇ ile kontraktilite durumu arasındaki ilişki hakkında çelişkili görüşler ileri sürülmüştür. SSÇ'in ventrikülün maksimal pompalama kapasitesini yansıttığı bildirilmiştir (16). Ayrıca, insanlarda ve köpeklerde yapılan çalışmalarda kontraktilitenin artmasıyla SSÇ'in azaldığı saptanmıştır (16,17). Bazı araştırmalarda ise bu durum doğrulanmamış ve pozitif inotropik ajan verilmesiyle SSÇ'da değişiklik olmadığı belirtilmiştir (3). Bu çalışmada da N. verilmesiyle normal bireylerde SSÇ değerleri artma gösterirken EF ve Vcf azalmış, hipertansiyonlu olgularda ise, SSÇ değeri hafif azalırken EF ve Vcf artış göstermiştir. Normal bireylerde SSÇ'daki artışın nedeni muhtemelen, N.'in negatif inotropik etkisinin, afterload'u azaltıcı etkisinden daha fazla olması olabilir. EF ve Vcf'deki azalış bu görüşü desteklemektedir. Esansiyel hipertansiyonlu olgulardaki SSÇ değerinin azalmasının nedeni, bu olgularda afterload'u azaltıcı etkisinin, negatif inotropik etkisinden daha baskın çıkmasıdır. EF ve Vcf'deki artış bu görüşü desteklemektedir.

Sonuç olarak, N. verilmesiyle, normal bireylerde EF, Vcf ve SPB/SSÇ oranı düşmekte, N.'in kalp kası üzerindeki negatif inotropik etkisi daha baskın çıkmaktadır. Hipertansiyonlu olgularda ise EF ve Vcf'nin arttığı, SPB/SSÇ oranının düştüğü saptanmıştır. N.'in hipertansiyonlularda, özellikle afterload'u azaltarak sol ventrikül fonksiyonlarını düzelttiği, kalp kası üzerine direkt pozitif inotropik etki göstermediği görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Findlay IN, Dargie HJ: The effects of Nifedipine, Atenolol and that combination on left ventricular function. Postgraduate Med J 59(Suppl. 2): 70-73, 1983,
2. Calcium antagonists in the treatment of hypertension. Forum Bayer Abstracts Scheveningen, 16-18 September 1982.
3. Pedersen OL, Mikkelsen E: Acute and chronic effects of Nifedipine in arterial hypertension. Eur J Clin Pharmacol 14:375-381, 1978.

4. Majid PA, De Jong J: Acute hemodynamic effects of Nifedipine in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 65:1114-1118, 1982.
5. Ludbrook PA, Tifenbrunn AJ, Sobel BE. Influence of Nifedipine on left ventricular systolic and diastolic function. *Amer J Med* 71: 683-692, 1981.
6. Ludbrook PA, Tiefenbrunn AJ, Reed FR et al. Acute hemodynamic responses to sublingual Nifedipine; dependence on left ventricular function. *Circulation* 65:489-498, 1982.
7. Miliar JA, Mc Lean KA, Summer DJ et al' The effects of the calcium antagonists Nifedipine on pressor and Aldosteron responses to Angiotensin II in normal man. *Eur J Clin Pharmacol* 21(3): 315-321, 1983.
8. Slutsky R, Karliner J, Gerber K et al. Peak systolic blood pressure/end-systolic volume ratio: Assessment at rest and during exercise in normal subjects and patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 46(5): 813-820, 1980.
9. Sagkan O: Koroner damar hastahklarında sol ventrikul sistol sonu basmcm-sistol sonu volume ve sistolik pik basmcm-sistol sonu volume oranı, ejeksiyon fraksiyonu ile bu oranlann bagmtisi. *Ankara tñniv Tip Fak. Mec* 35:25, 1982.
10. Borow KM. Neumann A, Wynne J: Sensitivity of end-systolic pressure-dimension and pressure-volume relations to the inotropic state in humans. *Circulation* 65:988-995 1982.
11. Sagawa K. Editorial. The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle; definition, modifications and clinical use. *Circulation* 63: 1223, 1981.
12. Mahler F, Ross Jr, O'Rourke RA: Effects of changes in preload, afterload and inotropic state on ejection and isovolumic phase measures of contractility in conscious dog. *Am J Cardiol* 35: 626-631, 1975.
13. Mahler F, Yoran C, Ross Jr: Inotropic effect on tachycardia and poststimulation potentiation in conscious dog. *Am J Phys* 227: 659-663, 1974.
14. Nivatpumin T, Katz S, Scheuzer J: Peak left ventricular systolic pressure. *Am J Cardiol* 43: 969-974, 1979.
15. Suga H, Sagawa K, Shoukas AA: Independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effect of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 32: 314-322, 1973.
16. Grossman W, Braunwald E, Mann T et al: Contractile state of the left ventricle in man as evaluated from the end systolic, pressure-volume relation. *Circulation* 56: 845-852, 1977.
17. Mahler F, Covell JW, Ross Jr: Systolic pressure-diameter relations in normal conscious dog. *Cardiovasc Res* 9: 447-455, 1975.
18. Sagawa K, Suga H, Shoukas A et al: End-systolic pressure-volume ratio: A new index of ventricular contractility. *Am J Cardiol* 40(5): 748-753. 1977.
19. Olivari TM, Bartorelli C, Polese A et al: Treatment of hypertension with Nifedipine, a calcium antagonistic agent. *Circulation* 59:1056-1062, 1979.
20. Sağkan O, Kaynak K, Kırpıcı S: Esansiyel hipertansiyonlularda Nifedipin'in serum, idrar elektrolitlerine ve Renin/Na indeksine tesiri. VI. Ulusal Kardiyoloji Kongresi tebliği, İstanbul, Kasım 1986.
21. Pedersen OL, Mikkelsen E, Christensen NJ et al. Effect of Nifedipine on plasma renin, aldosteron and catecholamines in arterial hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 15(4): 235-240, 1979.
22. Hiramatsu K, Yamagishi F, Kubota T et al: Acute effects of the calcium antagonist. Nifedipine, on blood pressure, pulse rate and the renin-angiotensin-aldosteron system in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 104; 1346-1350, 1982.
23. Klein W, Brandt D, Urecko K et al: Role of calcium antagonists in the treatment of essential hypertension. *Circ Research/Suppl. I* 52:174-181, 1983.
24. Hornung SR, Gould BA, Jones RI et al. Nifedipine tablets for systemic hypertension: A study using continuous ambulatory intraarterial recording. *Am J Cardiol* 51T323-1327, 1983.
25. Thibonnier M, Bonnet F, Corvol P: Antihypertensive of fractionated sublingual administration of Nifedipine in moderate essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 17:161-164, 1980.
26. Hintze HT, Vatner SF: Comparison of effects of Nifedipine and Nitroglycerin on large and small coronary arteries and cardiac function conscious dogs. *Circ Research/Suppl. I* 52: 139-146, 1983.
27. Frishrnan HW, Charlap S: Nifedipine in the treatment of systemic hypertension. *Arch Intern Med* 144:2335-2336, 1984.
28. Verani MS, Chahine RA et al: Effect of Nifedipine on exercise induced left ventricular dysfunction and myocardial hypoperfusion in stable angina. *Am J Cardiol (abstracts)* 49:972, 1982.
29. Strauer BE: Functional dynamics of the left ventricle in hypertensive hypertrophy and failure. Early structural changes. *Hypertension Suppl.III.* 74-80, 1984.