

Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Perindoprilin Sol Ventrikül Kütlesi ve Sistolik Fonksiyonları Üzerine Etkisi

THE EFFECT OF PERINDOPRIL ON LEFT VENTRICULAR MASS AND SYSTOLIC FUNCTIONS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Uz.Dr.Haşim MUTLU, Uz.Dr.Serdar KÜÇÜKOĞLU, Uz.Dr.Tevfik GÜRMEK, Prof.Dr.Sinan ÜNER

Istanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada bir angiotensin converting enzim (ACE) inhibitörü olan perindoprilin esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, sol ventrikül kütlesi ve sistolik fonksiyonları üzerine etkisi araştırıldı. Esansiyel hipertansiyonlu 15 olguya 9 ay süre ile günde 4 mg oral tek doz perindopril verildi. Tedavi öncesinde ve 3., 6. ve 9. aylarda yapılan M-mode ve 2-D ekokardiyografik inceleme ile sol ventrikül kütlesi ve sistolik fonksiyonları değerlendirildi. Tedavi sonrası sistolik ve diastolik kan basıncında anlamlı düşme ($p<0.001$), sol ventrikül arka duvarı ve interventriküler septum kalınlığı ile sol ventrikül kitle indeksinde anlamlı azalma ($p<0.001$) saptandı. Sol ventrikül diastol sonu ($p<0.001$) ve sistol sonu ($p<0.01$) çaplarında da anlamlı küçülme saptandı. Ortalama sirkumferansiyel fibril kısalma hızı anlamlı olarak arttı ($p<0.01$). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı değişiklik olmadı. Sonuç olarak perindoprilin esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını düşürürken sol ventrikül hipertrofinde azalma sağladığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, Sol ventrikül hipertrofisi, Perindopril

T Klin Kardiyoloji 1994, 7:219-221

SUMMARY

In this study we investigated the effect of the angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril on left ventricular mass and systolic functions in patients with essential hypertension. Fifteen patients were given perindopril 4 mg daily for 9 months. Patients were studied before and at the end of 3., 6. and 9. months of therapy. Left ventricular mass and systolic functions were evaluated using M-mode and 2-D echocardiography. Perindopril was associated with a significant reduction in systolic and diastolic blood pressure, left ventricular posterior wall and interventricular septal thickness and left ventricular mass index ($p<0.001$). Left ventricular end-diastolic ($p<0.001$) and end-systolic ($p<0.01$) diameters were reduced while the mean circumferential fibre shortening velocity was increased significantly ($p<0.01$). There was no significant change in left ventricular ejection fraction. This data suggests that perindopril is effective in the regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension.

Key Words: Essential hypertension, Left ventricular hypertrophy, Perindopril

Turk J Cardiol 1994, 7:219-221

Esansiyel hipertansiyonda, sol ventrikül hipertrofisi (SVH) kronik sistolik yüklenmeye bir uyum cevabıdır (1). Ancak koroner vazodilatör rezervin ve miyokard kompliansının azalması sonucu diastolik fonksiyon bozukluğu, ileri dönemlerde sistolik fonksiyon bozukluğu ve miyokard fibrozu hipertrofinin olumsuz sonuçlarıdır. Hipertansif hastalarda SVH'nin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (2). Birçok çalışmada, kan ba-

sıncının düşürülmesi ile SVH'nin gerileyebileceği gösterilmiştir (3-7). İlaçların kan basıncı üzerine benzer etki göstermelerine karşılık, SVH'ne etkileri farklı olabilmektedir. Beta blokerlerin (3), antiadrenerjik ilaçların (4), indapamidin (5), kalsiyum antagonistlerinin (6), ACE inhibitörlerinin (7) hipertansif hastalarda sol ventrikül kütlesinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada, bir ACE inhibitörü olan perindoprilin esansiyel hipertansiyonlu olgularda sol ventrikül kütlesi ve sistolik fonksiyonları üzerine etkisi incelenmiştir.

MATERYEL VE METOD

Araştırmaya İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü polikliniğine başvuran, daha önce antihipertansif tedavi görmemiş

Geliş Tarihi: 7.6.1994

Kabul Tarihi: 27.6.1994

Yazışma Adresi: Uz.Dr.Haşim MUTLU
İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü,
İSTANBUL

Turk J Cardiol 1994, 7

219

esansiyel hipertansiyonlu 23 olgu alındı. Klinik veya laboratuvar olarak hipertansiyon dışında bir hastalık saptananlar çalışmaya alınmadı. Hastalardan 8'i tedaviye uyumsuzluk nedeniyle araştırma dışı bırakıldı. Çalışmayı tamamlayan 15 hastanın 7'si erkek, 8'i kadındı. Yaşları 33-72 arasında idi (ortalama 48). Olgulara 9 ay süreyle günde 4 mg oral tek doz perindopril verildi. Tedavi öncesinde ve 3., 6. ve 9. aylarda kan basıncı ölçümleri ve ekokardiyografik inceleme yapıldı.

Kan basıncı ölçümleri: Dolaylı yöntemle civalı sfigmomanometre kullanılarak yapıldı. Oturur konumda en az 10 dakika dinlenme sonrası yapılan 3 ölçümün ortalaması alındı.

Ekokardiyografik inceleme: İnterventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlıkları (IVSK ve SVADK), sol ventrikül diastol sonu ve sistol sonu çapları (SVDÇ ve SVSÇ) Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerilerine uygun olarak ölçüldü (8). SV kütlesi (SVK) şu formülle hesaplandı (8): $SVK = 1.04 [IVSK + SVDÇ + SVADK]^3 - (SVDÇ)^3 - 13.9$. Bulunan değer vücut yüzeyine bölünerek SVK indeksi (SVKİ) elde edildi. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve ortalama sirkumferansiyel fibril kısalma hızı (OSFKH) ile değerlendirildi. EF M-mode ekokardiyografi ile hesaplandı. OSFKH hesaplanmasında şu formül kullanıldı:

OSFKH = $\frac{SVDÇ - SVSÇ}{SVDÇ} \times SVEZ$.
(SVEZ: SV ejeksiyon zamanı).

İstatistiksel değerlendirmelerde eşli t testi kullanıldı.

BULGULAR

Olguların tedavi öncesi 184.00 ± 21.34 mmHg olan sistolik kan basınçları ortalaması, perindopril ile 3.ay sonunda 145.24 ± 20.49 , 6.ay sonunda 144.08 ± 34.30 , 9.ay sonunda 142.33 ± 18.24 mmHg'ya indi. Diastolik kan basınçları ortalaması ise 106.00 ± 8.90 mmHg'dan

3.ay sonunda 90.11 ± 8.08 , 6.ay sonunda 89.70 ± 10.02 . 9.ay sonunda 83.00 ± 2.54 mmHg'ya düştü ($p < 0.001$).

Tedavi öncesi ve 3., 6. ve 9. ayların sonunda yapılan ekokardiyografik ölçümler ve hesaplamalar Tablo 1'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında IVSK, SVADK ve SVKİ değerlerinde tedavi sonrası anlamlı azalma saptandı ($p < 0.001$). SVDÇ ($p < 0.001$) ve SVSÇ ($p < 0.01$) anlamlı olarak küçüldü. OSFKH'de anlamlı artış tespit edildi ($p < 0.01$). EF'de ise anlamlı fark saptanmadı.

TARTIŞMA

Hipertansiyonda sol ventrikül hipertrofisi kompanseuar bir mekanizma ile oluşmasına karşılık; koroner kan akımındaki değişiklikler, kardiyak metabolizmanın bozulması, miyokard kompliansının azalması, ilerleyici miyosit nekrozu gibi nedenlerle miyokard fonksiyon bozukluğunun devamına katkıda bulunmaktadır. SVH'ne yol açan faktörlerden en önemlisi SV sistolik duvar gerginliğindeki artıştır (9). Miyosit gerginliğinin artışına doğrudan bir biyokimyasal cevap olarak hücrede protein sentezi artmakta ve miyosit hipertrofisi oluşmaktadır (10). Ancak, çok yüksek kan basıncı olan bazı hastalarda SVH hafif derecede olabilmekte veya hafif şiddette hipertansiyonlu olgularda belirgin SVH görülebilir. Kan basıncı düzeyi ile SVH arasında bazı olgularda görülebilen bu uyumsuzluk SVH oluşmasında ilave etkenlerin varlığının araştırılmasına yol açmıştır. Dolaşan nörohümorale faktör düzeylerindeki artışın miyokard hipertrofiğine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Anjiyotensin II (11), alfa ve beta agonistler (12), tiroksin (13) hem doğrudan miyosit uyarısıyla hem de kalp yüküne olan etkileri ile hipertrofiye neden olmaktadır.

Esansiyel hipertansiyonda kan basıncının ilaçsız (diyet, zayıflama vb.) veya ilaçla kontrolünün sol ventrikül kütlesini azalttığı saptanmıştır. Çalışmaların çoğunda SVH'nin gerilemesi sistolik kan basıncının düşmesi ile

Tablo 1.

	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay
SVDÇ	4.98±0.56	4.90±0.52"	4.82±0.51"	4.76±0.48"
SVSÇ	3.48±0.53	3.36±0.46*	3.32±0.41*	3.26±0.39*
IVSK	1.46±0.10	1.39±0.08"	1.34±0.07*	1.29±0.06"
SVADK	1.24±0.05	1.20±0.05"	1.14±0.08"	1.10±0.08"
SVKİ	152.8±31.4	142.0±28.9"	131.4±24.6"	123.7±22.5"
EF	57.77±5.53	58.77±5.43	58.63±5.73	59.01 ±6.10
OSFKH	0.93±0.12	0.95±0.11	0.95±0.13	1.20±0.19*

SVDÇ : SV diastolik çapı (cm)

SVSÇ : SV sistolik çapı (cm)

IVSK : interventrikülerseptum kalınlığı (cm)

SVADK: SV arka duvar kalınlığı (cm)

SVKİ : SV kitle indeksi (g/m)

EF : SV ejeksiyon fraksiyonu (%)

OSFKH: Ortalama sirkumferansiyel fibril kısalma hızı (circ/s)

* : $p < 0.01$ (başlangıç değerine göre)

" : $p < 0.001$ (başlangıç değerine göre)

ilişkili bulunmuştur (14). Saf vazodilatör ilaçlar dışındaki antihipertansif ilaçların çoğu, SV kitlesinde değişik derecelerde azalmaya neden olmaktadır (3-7). ACE inhibitörleri SV ard-yükünü, duvar gerginliğini ve dolaşan anjiyotensin II düzeylerini doğrudan etkiyle, sempatik uyarıyı ise dolaylı etkiyle azaltmaktadır (15). Bir ACE inhibitörü olan perindopril ile de birçok araştırma yapılmıştır. Gosse ve ark.'nın (18) deneysel bir çalışmasında, renovasküler hipertansiyon ve SVH oluşturulmuş farelerde, 8 haftalık perindopril tedavisinden sonra SVH'de önemli gerileme ve miyokardın maksimum kısalma hızında artış saptanmıştır. Klinik çalışmalarda da, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda perindopril ile SVH'de azalma olduğu bildirilmiştir (17,18). Antihipertansif tedavi ile SVH'de gerileme genellikle ilk 8 hafta içinde ortaya çıkar (19). Bizim çalışmamızda, tedavi sonrası ilk incelemenin yapıldığı 3. aydan itibaren IVS, SVAD kalınlıklarında ve SV kitle indeksinde anlamlı azalma görülmüştür. Bu, diğer çalışmalarla uyumludur (17,18). Buna karşılık, diğer araştırmalarda tedavi sonrası SV diastol ve sistol sonu çaplarında anlamlı bir değişme bulunmazken, çalışmamızda bu değerler yine 3. aydan itibaren anlamlı olarak düşük bulunmuştur. SV sistolik fonksiyon parametrelerinden OSFKH tedavi sonrası 3. ve 6. aylarda değişmezken, 9. ayda anlamlı artış göstermiştir. Ejeksiyon fraksiyonunda ise anlamlı bir değişme saptanmamıştır. EF'nin değişmediği, anlamlı değişiklik saptanan diğer parametrelerde bu değişimin 3. aydan itibaren ortaya çıktığı gözönüne alınırsa, sadece 9. ayda görülen OSFKH artışını ihtiyatla değerlendirmek gerekmektedir.

Sonuç olarak, SVH gelişmiş olan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda, perindoprilin sol ventrikül duvar kalınlıklarında ve kitlesinde azalmaya, diastolik ve sistolik çapında küçülmeye neden olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Frohlich ED, Tarazi RC, Duştan HP. Clinical physiological correlations in the development of hypertensive heart disease. *Circulation* 1971;44:446-50.
2. Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1983;95(suppl 3A):4-11.
3. Corea L, Bentivoglio M, Verdecchia P. Echocardiographic left ventricular hypertrophy as related to atrial pressure and plasma norepinephrine concentration in arterial hypertension: reversal by atenolol treatment. *Hypertension* 1983; 5:837-43.
4. Haugland H, Pederson OM, Foiling M. Changes in ventricular septal thickness in systemic hypertension during treatment with methyl dopa and prazosin. *Am J Cardiol* 1986; 58:565-6.
5. Sami M, Haichin R. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension with indapamide. *Am Heart J* 1991; 122(Suppl):1215-18.
6. Nalbantgil I, Önder R, Kılıççioğlu B, Atabay G. Regression of left ventricular hypertrophy with different calcium antagonist in cases with hypertension. *Cardiovasc Drugs Therap* 1991; 5(suppl3):350-5.
7. Asmar RG, Pannier B, Santoni JPG, et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78:941-8.
8. Sahn DJ, Demaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode Standardization of the American Society of Echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-83.
9. Jacobs R. Cardiac response to experimental chronic pressure overload. *Handbook of hypertension*. In: Zanchetti A, Tarazi RC. eds. *Pathophysiology of hypertension - cardiovascular aspects*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1986: 7:59 83.
10. Kent RL, Hooper JK, Cooper G. Load responsiveness of protein synthesis in adult mammalian myocardium: Role of cardiac deformation linked to sodium influx. *Circ Res* 1989; 64:74-85.
11. Aceto JF, Baker KM. Angiotensin II receptor-mediated stimulation of protein synthesis in chick heart cells. *Am J Physiol* 1990; 258:806-13.
12. Zierhut W, Zimmer HG. Significance of myocardial alpha and beta adrenoreceptors in catecholamine-induced cardiac hypertrophy. *Circ Res* 1989; 65:1417-25.
13. Kleim I, Hong C. Effects of thyroid hormone on cardiac size and myosin content of the heterotopically transplanted rat heart. *J Clin Invest* 1986; 77:1694-98.
14. Liebson PR, Savage DD. Echocardiography in hypertension. A review. II. echocardiographic studies of the effects of anti-hypertensive agents on left ventricular mass and function. *Echocardiography* 1987; 4:215-49.
15. Crozier IG. Sympathetic nervous system during converting enzyme inhibition. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 6B):29-32.
16. 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. *Am J Hypertens* 1991; 4:235-9.
17. Asmar RG, Joumo HJ, Lacolley PJ, et al. Treatment for one year with perindopril: effect on cardiac mass and arterial compliance in essential hypertension. *J Hypertens* 1988; 6(suppl 3):33-9.
18. Grandi AM, Venco A, Barzizza F, Petrucci E, Firardi G. Left ventricular response to cold stress after regression of hypertrophy induced by perindopril. *Eur Heart J* 1988; 9(suppl 1):29.
19. Franz FW, Ketelhut R, Behr U, Tönnemann U. Long term studies on regression of left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(suppl 2):87.