

# Nifedipin ve Kaptoprilin Sol Ventrikül Sistolik ve Diyastolik Fonksiyonlar Üzerine Akut Etkileri

## ACUTE EFFECTS OF NIFEDIPINE AND CAPTOPRIL ON LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTIONS

Sinan KAHRAMAN\*, Adnan ABACI\*\*, Abdurrahman OĞUZHAN\*\*,  
Namık Kemal ERYOL\*\*\*, Ali ERGİN\*\*\*\*

\* Dr.J-reiycs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,  
\*\* Yrd.Doç.Dr.,Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,  
\*\*\* Uzm.Dr.,Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,  
\*\*\*\* Prof.Dr.,Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, KAYSERİ

### Özet

Ekokardiyografi kullanılarak 20 hipertansif hastada tek doz olarak dil altı yoldan verilen 10 mg nifedipin ve 25 mg kaptoprilin sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine akut etkileri incelendi. Ekokardiyografik incelemeler nifedipin kullanımından 10 dakika sonra ve kaptopril kullanımından 45 dakika sonra iki ayrı günde yapıldı.

Hastaların ortalama yaşı  $46 \pm 8$  yıl idi. Kan basıncı nifedipin ile  $158/98 \pm 21/11$ 'den  $144/90 \pm 22/7$ 'ye ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.002$ ), kaptopril ile  $155/93 \pm 22/11$ 'den  $147/86 \pm 21/10$ 'a ( $p = 0.015$ ,  $p = 0.003$ ) indi. Nifedipin grubunda kalp hızı  $88 \pm 12$ 'den  $96 \pm 12$ 'ye yükseldi ( $p < 0.001$ ), fakat kaptopril ile kalp hızında önemli bir değişiklik meydana gelmedi ( $89 \pm 10$ 'dan  $87 \pm 10$ 'a  $p > 0.05$ ). Her iki ilaç sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalması ve sol ventrikül çaplarını önemli miktarda etkilemedi. Her iki ilaç da Emax ve Amax'ı değiştirmede. IVRT her iki ilaç ile önemsiz miktarda azaldı.

Her iki ilacın da sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine anlamlı akut etkisinin olmadığı sonucuna vardık.

Anahtar **Kelimeler:** Nifedipin, Kaptopril, Akut, Sistolik, Diyastolik

T Klin Kardiyoloji 1999, 12:64-67

Kalsiyum kanal antagonistleri ve anjiyotensin konvertent enzim inhibitörleri (ACEİ) hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bu antihipertansiflerin kronik kullanımda sol ventrikül hipertrofisini gerilettikleri ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu iyileştirdikleri bilinmektedir.

**Geliş Tarihi:** 07.01.1999

**Yazışma Adresi:** Dr.Adnan ABACI  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji AD, 38039 KAYSERİ

### Summary

The acute effects of sublingual single doses of nifedipine 10 mg, and eaptopril 25 mg on parameters of left ventricular systolic and diastolic function were examined in 20 hypertensive patients using echocardiography. The echocardiographic studies were performed 30 min. after use of nifedipine and 45 min. after eaptopril, on separate days.

The mean age of patients was  $46 \pm 8$  years. Blood pressure fell from  $158/98 \pm 21/11$  to  $144/90 \pm 22/7$  on nifedipine ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.002$ ) and from  $155/93 \pm 22/11$  to  $147/86 \pm 21/10$  on eaptopril ( $p = 0.015$ ,  $p = 0.003$ ). Heart rate in the nifedipine group increased from  $88 \pm 12$  to  $96 \pm 12$  ( $p < 0.001$ ), but it was not significantly changed by eaptopril ( $89 \pm 10$  to  $87 \pm 10$ ,  $p > 0.05$ ). Left ventricular ejection fraction, fractional shortening, and left ventricular dimensions were not significantly affected by either drug. E max and A max were not changed by either drug. IVRT were slightly, but not significantly, decreased by two drugs.

We conclude that both drugs have not significant acute effect on systolic and diastolic left ventricular function.

**Key Words:** Nifedipine, Captopril, Acute, Systolic, Diastolic

T Klin J Cardiol 1999, 12:64-67

dir (1-4). Bununla birlikte bu ilaçların sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine akut etkileri ile ilgili literatür verileri yetersizdir. Çalışmamızın amacı nifedipin ve kaptoprilin sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine akut etkilerini incelemektir.

### Materyel ve Met od

Çalışmaya ilk kez hipertansiyon tanısı alan, daha önce antihipertansif tedavi kullanmayan ve diyabet tanısı olmayan 20 hasta (18 kadın, yaş ortalaması  $46 \pm 8$ ) alındı. Hastaların vücut kitle indeks-

leri  $29.8 \pm 3.1$ , serum total kolesterol düzeyi  $198 \pm 37$  mg/dl, HDL kolesterol düzeyi  $49 \pm 8$  mg/dl, LDL kolesterol düzeyi  $134 \pm 28$  mg/dl ve trigliserid düzeyi  $179 \pm 72$  mg/dl olarak bulundu ve %25'i sigara kullanıyordu. Hastalara yapılacak işlem hakkında bilgi verilerek izin alındı. Sistolik kan basınç değeri 190 mmHg ve diyastolik kan basıncı 110 mmHg'dan yüksek olan hastalar ile klinik ve elektrokardiyografik olarak yapılan değerlendirmeye göre koroner arter hastalığı tanısı konan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma grubu hiçbir ilaç tedavisi almayan hastalardan oluşturuldu. Her hastanın bazal sistolik-diyastolik kan basınçları, kalp hızı ve bazal sistolik ve diyastolik ekokardiyografik parametreleri kaydedildi. Daha sonra 10 mg nifedipin kapsül dil altı olarak verildi ve 30 dakika sonra sistolik-diyastolik kan basınçları, kalp hızı ve ekokardiyografik ölçümler tekrarlandı. Hastalara ilk gün antihipertansif tedavi başlanmadı. Bir sonraki gün aynı hastalara 25 mg kaptopril dil altı olarak verildi ve aynı ölçümler uygulandı. Kaptopril sonrası ölçümler ilaç alınımından itibaren 45 dakika geçtikten sonra yapıldı.

**Ekokardiyografik inceleme:** Ekokardiyografik incelemeler Toshiba Sonolayer SSH 140 System ekokardiyografi cihazı ile 2.5 MHz transdüser kullanılarak ve hastalara sol yan dekübitis pozisyonu verilerek yapıldı. Sol ventrikül çap ölçümleri parasternal uzun aks konumunda mitral kapağın hemen altından yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma hesapları Teicholz ve arkadaşlarının (5) önerdikleri formül kullanılarak yapıldı. Mitral kapak diyastolik kan akım ölçümleri apikal dört boşluk konumunda "pulse wave" Doppler ekokardiyografi "sample volume" mitral kapakların uç kısmına yerleştirilerek yapıldı. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri olarak erken diyastolik mitral akımın maksimal hızı (Emax), atriyal diyastolik mitral akımın maksimal hızı (Amax), erken diyastolik mitral akımın deselerasyon zamanı (EDT), Emax / Amax oranı ve izovolümetrik relaksasyon zamanı (İVRT) ölçüldü. Ölçümler 3 kez tekrarlandı ve ortalamaları alındı. Ekokardiyografik incelemede yeterli görüntü elde edilemeyen hastalar değerlendirilmeye alınmadı.

**İstatistiksel değerlendirme.** İlaç öncesi-sonrası karşılaştırmalarda "Wilcoxon-rank sign" testi kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak

ifade edildi, "p" değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS (versiyon 5.0) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 20 hastanın 5'inde elektrokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi saptanmakla birlikte, ekokardiyografide hiç bir hastada sol ventrikül hipertrofisi saptanmadı. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları bütün hastalarda normal sınırlarda idi.

Tablo 1'de sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda nifedipin sonucu meydana gelen değişiklikler görülmektedir. Kalp hızı nifedipin öncesi ortalama 88 vuru/dak. iken nifedipin sonrası 96 vuru/dak. olarak saptandı ve fark anlamlı bulundu. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarında nifedipin sonrası anlamlı düşme gözlemlendi. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan sol ventrikül diyastol sonu çap, sol ventrikül sistol sonu çap, ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma değerlerinde değişiklik meydana gelmedi. Emax ve Amax değerlerinin nifedipin kullanımından etkilenmediği gözlemlendi. Nifedipin son-

**Tablo 1.** Nifedipin ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik parametrelerinde meydana gelen değişiklikler

	Bazal	Nifedipin sonrası	p değeri
Kalp hızı (vuru/dak.)	88 $\pm$ 12	96 $\pm$ 12	0.001
SKB (mmHg)	158 $\pm$ 21	144 $\pm$ 22	0.001
DKB (mmHg)	98 $\pm$ 11	90 $\pm$ 7	0.002
SVDSÇ (mm)	44 $\pm$ 5	46 $\pm$ 5	AD
SVSSÇ (mm)	25 $\pm$ 4	26 $\pm$ 5	AD
EF (%)	74 $\pm$ 8	74 $\pm$ 8	AD
FK (%)	43 $\pm$ 7	43 $\pm$ 7	AD
Emax (cm/sn)	72 $\pm$ 18	73 $\pm$ 12	AD
Amax (cm/sn)	72 $\pm$ 13	71 $\pm$ 11	AD
Emax / Amax oranı	1.01 $\pm$ 0.25	.05 $\pm$ 0.20	AD
EDT (msn)	120 $\pm$ 39	115 $\pm$ 29	AD
İVRT (msn)	104 $\pm$ 16	100 $\pm$ 14	AD

SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı, SVDSÇ; sol ventrikül diyastol sonu çap, SVSSÇ; sol ventrikül sistol sonu çap, EF; ejeksiyon fraksiyonu, FK; fraksiyonel kısalma, Emax; erken diyastolik mitral akımın maksimal hızı, Amax; atriyal diyastolik mitral akımın maksimal hızı, EDT; mitral E dalgasının deselerasyon zamanı İVRT; izovolümetrik relaksasyon zamanı, AD; anlamlı değil.

**Tablo 2.** Kaptopril ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik parametrelerinde meydana gelen değişiklikler

	Bazal	Kaptopril sonrası	p değeri
Kalp hızı (vuru/dak.)	89 ± 10	87 ± 10	AD
SKB (mmHg)	155 ± 22	147 ± 21	0.015
DKB (mmHg)	93 ± 11	86 ± 10	0.003
SVDSÇ (mm)	44 ± 5	44 ± 6	AD
SVSSÇ (mm)	25 ± 4	25 ± 5	AD
EF (%)	74 ± 8	75 ± 8	AD
FK (%)	43 ± 7	44 ± 7	AD
E <sub>max</sub> (cm/sn)	72 ± 18	72 ± 17	AD
A <sub>max</sub> (cm/sn)	72 ± 13	69 ± 10	AD
E <sub>max</sub> / A <sub>max</sub> oranı	1.01 ± 0.25	1.06 ± 0.24	AD
EDT (msn)	120 ± 39	114 ± 27	AD
İVRT (msn)	104 ± 16	102 ± 16	AD

SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı, SVDSÇ; sol ventrikül diyastol sonu çap, SVSSÇ; sol ventrikül sistol sonu çap, EF; ejeksiyon fraksiyonu, FK; fraksiyonel kısalma, E<sub>max</sub>; erken diyastolik mitral akımın maksimal hızı, A<sub>max</sub>; atrial diyastolik mitral akımın maksimal hızı, EDT; mitral E dalgasının deslasyon zamanı İVRT; İzovolumetrik relaksasyon zamanı, AD; anlamlı değil.

rası E<sub>max</sub> / A<sub>max</sub> oranında bir miktar artma, EDT ve İVRT değerlerinde ise azalma görülmekle birlikte bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kaptopril öncesi kalp hızı ortalama 89 vuru/dak. iken kaptopril sonrası 87 vuru/dak.'ya indi (Tablo 2). Nifedipine benzer şekilde diyastolik ve sistolik kan basınçlarında anlamlı düşme gözlemlendi. Kaptopril sonrası sol ventrikül sistolik parametrelerde önemli bir değişiklik saptanmadı. Nifedipin sonrası olduğu gibi, kaptopril sonrası E<sub>max</sub> ve A<sub>max</sub> değerlerinin değişmediği, E<sub>max</sub> / A<sub>max</sub> oranında artma, EDT ve İVRT değerlerinde ise azalma görülmekle birlikte bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

### Tartışma

Çalışmamız dil altı yolla verilen nifedipin ve kaptoprilin sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine önemli bir akut etkisinin olmadığını göstermiştir. Ayrıca nifedipin ile kaptoprilin akut etkilerinin, kalp hızı değişimi üzerine olan etkileri dışında, benzer olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda beklendiği gibi nifedipinin akut kullanımında kalp hızını artırdığı, kaptoprilin ise

değiştirmedeğini saptadı. Dihidropridin grubu kalsiyum kanal antagonistleri periferik arter rezistansını azaltarak kan basıncını düşürür ve refleks taşikardiye neden olurlar (6-8). Nifedipinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu akut dönemde etkilemediği başka çalışmalarda da gözlenmiştir (9). ACEİ grubu ilaçların önemli bir özelliği kalp hızını artırmaksızın kan basıncını düşürmeleridir (10-11). Kaptopril vazodilatasyona yol açmasına rağmen refleks taşikardi yapmamasının nedeni kesin bilinmemekle birlikte parasempatik aktivite gösterebilmelerine bağlı olabilir (12). Aynı şekilde dilaltı kaptoprilin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu etkilemediği gösterilmiştir (13).

Her iki ilacında diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisi benzer bulundu ve E<sub>max</sub> ve A<sub>max</sub> değerlerinde değişiklik meydana gelmez iken E<sub>max</sub> / A<sub>max</sub> oranında bir miktar artma, EDT ve İVRT değerlerinde ise azalma görüldü. Fakat bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Uzun süre kalsiyum antagonist kullanımı ile geç diyastolik sol ventrikül doluşunun iyileştiği ve bu iyileşmenin sol ventrikül duvar kalınlığındaki azalmaya bağlı olabileceği öne sürülmüştür (1-2). ACEİ grubunun ilk bulunan üyesi olan kaptoprilin kronik kullanımında hipertansif hastalardaki sol ventrikül hipertrofisini geriletmediği bilinmektedir (3-4). Kalsiyum kanal antagonistlerinin akut etkilerinin incelendiği çalışmalarda ventrikül erken diyastolik aktif gevşemesini ve geç diyastolik pasif genişlemesini olumlu yönde etkiledikleri bildirilmiştir (14-15). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada dilaltı yolla 20 mg olarak verilen nifedipinin E<sub>max</sub> / A<sub>max</sub> oranını artırdığı bildirilmiştir (16). Diğer çalışmalarda da nifedipin İVRT'yi kısalttığı (17-18) ve E<sub>max</sub> / A<sub>max</sub> oranında iyileşmeye yol açtığı gözlenmiştir (18). Bu bulgular bizim bulgularımız ile paralel olmakla birlikte bizim çalışmamızda İVRT ve E<sub>max</sub> / A<sub>max</sub> parametrelerinde meydana gelen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kaptopril ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada kaptoprilin İVRT'yi uzattığı ve E<sub>max</sub> / A<sub>max</sub> oranını azalttığı bulunmuştur (18). Kaptoprilin dil altı kullanımı ile erken mitral akım arttığını ve geç mitral akımın azaldığını, bir başka ifade ile E<sub>max</sub> / A<sub>max</sub> oranında artma meydana geldiğini bildiren yayınlar da vardır (13). Bizim çalışmamızda saptadığımız kap-

topril ile Emax / Amax oranında artma ve İVRT süresinde kısalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak nifedipin ile kaptoprilin sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine akut etkisinin incelendiği bu çalışmada her iki ilacın kalp hızı üzerine olan etkileri dışında benzer akut etkiler gösterdiği ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine önemli bir akut etkilerinin olmadığı saptandı.

### KAYNAKLAR

1. Smith VE, White WB, Meeran MK, Karimeddini MK. Improved left ventricular filling accompanies left ventricular mass during therapy of essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1449-54.
2. Szlachcic J, Tubau JF, Vollmer C, Massie BM. Effects of diltiazem on left ventricular mass and diastolic filling in mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol* 1989;63:198-201.
3. Muiesan ML, Agabiti-Rosei E, Romanelli G, Castellano M, Beschi M, Muiesan G. Beneficial effects of one year's treatment with captopril on left ventricular anatomy and function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1988;84 (Suppl 3A): 129-32.
4. Ventura HO, Frohlich ED, Messerli FH, Kobrin I, Kardon MB. Cardiovascular effects and regional blood flow distribution associated with angiotensin converting enzyme inhibition (captopril) in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985;55:1023-26.
5. Teicholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence and absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7-11.
6. Amodeo C, Kobrin I, Ventura HO, Messerli FH, Frohlich ED. Immediate and short-term hemodynamic effects of diltiazem in patients with hypertension. *Circulation* 1986;73:108-13.
7. Grossman E, Messerli FH, Oren S, Nunez B, Garavaglia GE. Cardiovascular effects of isradipine in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1991;68:65-70.
8. Ventura HO, Messerli FH, Oigman W, Dunn FG, Reisin E, Frohlich ED. Immediate hemodynamic effects of a new calcium-blocking agent (nitrendipine) in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1983;51:783-6.
9. Traub Y M, Khoury G, Groshar D, Schneeweiss A, Marmor A. Comparison of the acute effects of captopril and of nifedipine on left ventricular diastolic function in elderly hypertensive patients. *Jpn Heart J* 1990;31:799-808.
10. Mancina G, Parati G, Pomidossi G, et al. Modification of arterial baroreflexes by captopril in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1982;49:1415-9.
11. Fouad FM, Tarazi RC, Bravo EL. Cardiac and hemodynamic effects of enalapril. *J Hypertens* 1983; 1 (suppl D): 135-42.
12. Sturani A, Chiarini C, Degli Eposti E, et al. Captopril. *N Engl J Med* 1982;307:59
13. Barbier P, Tamborini G, Alioto G, Pepi M. Acute filling pattern changes of the failing left ventricle after captopril as related to ventricular structure. *Cardiology* 1996;87:153-60.
14. Inouye I, Massie B, Loge D, et al. Abnormal left ventricular filling: An early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984;53:120-6.
15. Walsh RA, O'Rourke RA. Direct and indirect effects of calcium entry blocking agents on isovolumic left ventricular relaxation in conscious dogs. *J Clin Invest* 1985;75:1426-34.
16. Grandi A M, Marchesi E, Bertolini A, Finardi G, Venco A. Effect of sublingual nifedipine on left ventricular diastolic dysfunction in hypertensives: echo-Doppler study at rest and during handgrip. *Acta Cardiol* 1996;51:521-8.
17. Lorell BH, Paulus WJ, Grossman W, Wynne J, Cohn PF. Modification of abnormal left ventricular diastolic properties by nifedipine in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1982;65:499-507.
18. Gambelli G, Amici E, Selvanetti A. Effects of nifedipine on left ventricular diastolic function in hypertension: echo Doppler study. *Cardiovasc Drugs* 1990;4 (suppl 5):951-5.