

Esansiyel Hipertansiyonda Nitrendipine'in Akut ve Kısa Dönem Kardiyovasküler Etkileri

ACUTE AND SHORT TERM CARDIOVASCULAR EFFECTS OF NITRENDIPINE IN ESSENTIAL HYPERTENSION

Ahmet IŞIK*, Harika ÇELEBİ", İhsan GÜNAL**",
H.Cahit ELMAÇI", Şafak YÜKSEK"', Cemal LÜLEÇİ'''

* Yrd.Doç.Dr.Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,
** Uz.Dr.Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,
*** Dr.Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD,
**** Prof.Dr.Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, ELAZIĞ

ÖZET

Bu çalışmada dihydropyridine türevi nitrendipine'in esansiyel hipertansiyonlu 51 olguda akut (tek doz) ve 14 olguda kısa dönem (12 hafta) kardiyovasküler etkileri incelenmiştir.

İlaç uygulaması öncesi, ilacın zirve etki dönemi, kısa dönem ilaç uygulamasının 1, 6 ve 12. haftalarında nabız, sistolik ve diyastolik kan basınçları (SKB, DKB) ölçüldü. Ortalama kan basıncı (OKB), atım hacmi (AV), dakika hacmi (D), total periferik vasküler direnç (TPVR) ve büyük arter distansibilitesi (BAD) hesaplandı. Devamlı Doppler ile aort sistolik akım ve transmitral akım örnekleri değerlendirildi.

Akut doz fazında nitrendipine'in hem küçük, hem de büyük arterler üzerinde aynı anda etki göstererek TPVR'ı %22 ve nabız basıncı/atım hacmi oranını %19 azalttığı (herbiri için, $p<0.0001$), böylece arteriyel distansibiliteyi artırdığı görüldü. SKB, DKB ve OKB'nı başlangıca göre % 75 azaltarak etkili şekilde düşürdü (herbiri için, $p<0.0001$). Kalp hızı (%7), atım hacmi (%12) ve dakika hacminde (%21) artış meydana getirdi (herbiri için, $p<0.0001$). Akut doz fazının aksine nitrendipine ile 3 aylık oral tedavi refleks taşikardi, volüm artması meydana getirmeden SKB, DKB ve OKB'nı etkili şekilde düşürdü (herbiri için, $p<0.001$).

Doppler parametreleri açısından, akut doz fazında afterload'da düşme ve sempatik aktivasyonda artışa bağlı olarak aort sistolik ortalama ve zirve akım hızlarında (sırası ile; $p<0.0001$, $p<0.005$), akselerasyon ve deselerasyon (sırası ile; $p<0.01$, $p<0.005$) artış görüldü. Transmitral akım hızları ile değerlendirilen diyastolik fonksiyon parametrelerinde de belirgin değişim saptandı. Toplam mitral ortalama akım hızı (MVM), erken diyastolik dolumun orta-

SUMMARY

In this study, the acute (single dose) and the short term (12 weeks) cardiovascular effects of nitrendipine in 51 and 14 cases with essentially hypertensive respectively were evaluated.

Heart rate, systolic and diastolic blood pressures (SBP, DBP) were measured at baseline, peak effect time, and on the 1st, 6th and 12th weeks respectively. The mean blood pressure (MBP), stroke volume (SV), cardiac output (CO), total peripheral vascular resistance (TPVR) and large artery distansibility (LAD) were calculated. Aort systolic and transmitral flows were evaluated with continuous Doppler.

During acute dose phase, nitrendipine decreased TVPR by 22% and the ratio of pulse pressure/stroke volume by 19% (for each one, $p<0.0001$) by affecting both small and large arteries simultaneously, thus it increased arterial distansibility. It significantly decreased SBP, DBP and MAP by 15% (for each one, $p<0.0001$). It increased heart rate (7%), SV (12%) and CO (21%); (for each one, $p<0.0001$). Contrary to its acute effects, it significantly decreased SBP, DBP and MBP (for each one, $p<0.001$) without reflex tachycardia and volume overload after three months treatment.

In respect to Doppler parameters, aort systolic mean and peak flow velocities ($p<0.0001$ and $p<0.005$ respectively), and its acceleration and deceleration averages ($p<0.01$ and $p<0.005$ respectively) increased, because of increased symphatetic activity and decreased afterload in the acute phase. It was also found that, there were significant alterations in the diastolic function parameters assessed by transmitral flow velocities. While total mitral flow velocity (MVM), the mean and peak flow velocities early diastolic filling (EVM, E), the mean flow velocity of late diastolic filling (AVM) were increasing ($p<0.0025$, $p<0.0025$, $p<0.025$ respectively), the ratio of early to late diastolic filling (E/A) and the supplementary effect of atrial filling on total filling (AFV/TFV%) didn't change. It was seen that the time of early and late diastolic fillings and the isovolumic relaxation time were be-

Geliş Tarihi: 24.6.1995

Yazışma Adresi: Dr.AhmetIŞIK
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD, ELAZIĞ

nd

T Klin Kardiyoloji 1995, 8

lama ve zirve akım hızları (EVM, E) ve geç diyastolik doluş ortalama akım hızında (A VM) artış görülürken (sırası ile; $p<0.0025$, $p<0.025$, $p<0.0025$, $p<0.025$) erken diyastolik zirve akım hızı/geç diyastolik zirve akım hızı oranı (E/A) ve atriyal dolunun total doluma olan katkısı (%AFV/TFV) değişmedi. Kalp hızındaki refleks artışa bağlı olarak erken ve geç diyastolik doluş sürelerinde ve izovolemik relaksasyon süresinde kısalma görüldü (sırası ile; $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.05$). 12 haftalık kısa dönem sonunda ise, gerek aort sistolik akım, gerekse diyastolik dolum parametrelerinde herhangi bir farklılık saptanmadı.

Sonuçta, nitrendipine'in her iki fazda arteriyel distansibilitiyi artırarak kan basınçlarını etkili şekilde düşürdüğü, ancak akut ve kısa dönem uygulamalarında aort sistolik akımını ve diyastolik dolum parametrelerini farklı şekilde etkilediği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, Nitrendipine, Doppler ekokardiyografi, Sol ventrikül fonksiyonları

T Klin Kardiyoloji 1995, 8:138-145

come shorter ($p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.05$ respectively) because of the reflex tachycardia. At the end of the short term (12 weeks), no change was seen in both aort systolic flow and diastolic filling parameters.

In conclusion, nitrendipine significantly reduced blood pressure by increasing arterial distansibility in the both phases, but it differently affected the aort systolic flow and diastolic filling parameters in the acute and short term.

Key Words: Essential hypertension, Nitrendipine, Doppler echocardiography, Left ventricular diastolic function

T Klin J Cardiol 1995, 8:138-145

Son yıllarda kalsiyum iyonunun hücre içine girişini bloke eden birçok ilaç geliştirilmiş ve değişik hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır. Kalsiyum antagonistleri olarak bilinen bu ilaçlar, kalsiyum kanallarında kalsiyumun geçişini bloke edip, koroner dilatator, antiaritmik, antihipertansif ve vazodilatör etkilerini gösterirler. Değişik kalsiyum antagonistleri arasında etki mekanizmaları, miyofibril ve damar düz kasına etki dereceleri bakımından önemli farklılıklar vardır. Aynı mekanizma ile kalsiyumun hücre içine girişini önlemelerine rağmen, farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri açısından farklılık gösteren bu ilaçlar arasında mantıklı bir seçim yapılabilmesi için terapötik özelliklerinin bilinmesi gerekmektedir (1).

1,4-dihydropyridine türevi nitrendipine, yüksek vasküler düz adale selektivitesi olan, potent antihipertansif ve uzun etkili yeni bir kalsiyum antagonistidir (2-4).

Biz daha önceki çalışmalarımızda (5,6) esansiyel hipertansiyonlu olgularda I. kuşak kalsiyum antagonistlerinin kardiyovasküler etkilerini incelemiştik, bu çalışmamızda ise II. kuşak kalsiyum antagonistlerinden nitrendipine'in akut ve kısa dönem kardiyovasküler etkilerini Doppler ekokardiyografik olarak değerlendirmeyi amaçladık

MATERYEL VE METOD

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran hafif ile orta derecede kadar esansiyel hipertansiyonlu, yaşlan ortalama 51.8*1.8 yıl olan (23-80) 39'u kadın 12'si erkek toplam 51 olgu akut doz fazında incelemeye alındı. Bunlardan kısa dönem değerlendirmesine alınan 18 olgunun ise yaş ortalaması 53.1 ±3.7 yıl ve 9'u kadın 9'u erkek idi.

T Klin J Cardiol T 995, 8

Çalışma başlangıcında hastalara hastalıkları ve nitrendipine hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Hastaların sözlü olarak izinleri alındı. Rutin klinik muayenelerle ve laboratuvar tetkikleri ile sekonder hipertansiyon dışlandı. Hipertansiyon dışında başka bir hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar ya önceden tedavi görmüyordu veya tedaviye alınmazdan 2 hafta evvel bütün ilaç alımlarına son verilmişti, iki hafta süreyle 3 muayenede diyastolik kan basınçları 90 mmHg'dan daha yüksek veya eşit, 120 mmHg'dan daha azdı.

iki haftalık ilaçsız dönem sonunda ekokardiyografi laboratuvarında bir saat dinlendirilen hastalarda kan basınçları 5 dakika yatar pozisyonda sağ kol brakial arteri üzerinden, Korotkow seslerinin 1. ve 5. fazları kullanılarak sfigmomanometre ile ölçüldü ve üç ölçümün ortalaması alındı. B-mode, M-mode ve devamlı Doppler ekokardiyografik inceleme sonrası, olgulara oral olarak 20 mg nitrendipine verildi. Nitrendipine için serum düzeyinin en yüksek olduğu bildirilen 2. saatte (7) hastalar nabız sayısı, kan basınçları ve ekokardiyografik açıdan tekrar değerlendirildi. Akut doz fazını tamamlayan 51 hastadan 18'i sabahları tek doz 20 mg nitrendipine ile 12 haftalık kısa dönem tedavisine alındı. 1, 6 ve 12. haftalarda kontrole çağrılan hastalara, birbiri ile mukayese edilebilir koşullarda, son oral nitrendipine alımından 8-10 saat sonra başlangıçdaki işlemler uygulandı.

Ekokardiyografik incelemelerde kullanılan alet, Sonolayer-SSH 60 A modeli olup, kullanılan transduser 2.5 MHz'lik TOSHIBA PSD-25-R'dı. Kayıtlarda TOSHIBA Line Scan Recorder HSR 20 B modeli kullanıldı ve video kayıtları TOSHIBA V-73 D modeli ile alındı. Kayıtlar hasta ekspiryum durumundayken yapıldı ve

Tablo 1. Akut doz fazında İncelenen 51 olgunun ilaç uygulaması öncesi ve nitrendipine'in zirve etki döneminde nabız, kan basıncı, total periferik vasküler direnç, büyük arter distansibiitesi, atım hacmi, dakika hacmi ve aort sisfolik akım değerleri (ortalama±standart sapma)

	Tedavi öncesi	Zirve etki dönemi	% fark	P
N	79.4H.02	84.5-11.9	6.7r11.2	<0.0001
SKB	159.3+21.2	133.3-17.1	-15.4+7.5	<0.0001
DKB	96.2±11.2	61.5±11.6	-15.5+8.8	<0.0001
OKB	117.2±13.2	98.7±10.9	-15.4*7.5	<0.0001
TPVR	17.8±4.4	12.7±3.5	-21.8:30.7	<0.0001
BAD	0.74-0.26	0.57-0.18	-18.9+29.1	<0.0001
AV	87.7±19.2	97.6±21.2	12.4±16.1	<0.0001
D	7.0±1.8	8.3±2.3	21.1 ±24.7	<0.0001
AoVM	0.28±0.04	0.32*0.06	12.1:16.1	<0.0001
AoVP	1.13±0.16	1.22±0.22	8.6±13.6	<0.005
AoAA	11.8±3.3	13.7±4.7	16.7+29.4	<0.01
AoDA	4.5-1.0	5.5±1.6	19.4*23.7	<0.0001

N: **Nabız** (vuru/dakika), **SKB**; Sistolik **kan basıncı** (mmHg), **DKB**: **Diastolik kan basıncı** (mmHg), **OKB**: Ortalama kan basıncı (mmHg), **TPVR**: Total periferik vasküler direnç (mmHg/L/dakika), **BAD**: Büyük arter distansibiitesi (mmHg/ml), **AV**: Atım hacmi (ml), **D**: Dakika **hacmi** (L/dakika), **AoVM**; **Aort** ortalama akım **hızı** (m/sn), **AoVP**: **Aort** zirve akım **hızı** (m/sn), **AoAA**: Aort akselerasyon **averajı** (m/sn²), **AoDA**: Aort **deselerasyon** averajı (m/sn²).

kayıt hızı 50 mm/sn şeklinde ayarlandı. EKG (D II) ve fono eş zamanlı olarak kaydedildi. Tüm hastalar sol yan yatış pozisyonunda parasternal ve apikal pencere görüntülerinden incelendiler. Aort ve transmitral akım hızlarının kaydı, ilgili kapak hedef nokta seçilerek, transduserden yollanan ve algılanan çizgiler kapak üzerinde kesişecek ve Doppler dalgasının yönü kan akımına paralel olacak şekilde ayarlanarak yapıldı. Aort sistolik akım profilleri apikal üç boşluk, transmitral akım apikal dört boşluk görüntülerinden değerlendirildi. Ses dalgaları ve akım arasındaki paralel yerleşim nedeniyle açı düzeltilmesine gidilmedi. Ölçümler en az 6 kardiyak siklusta yapılarak ortalamaları alındı.

Devamlı Doppler eko ile ilgili olarak sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için aort sistolik akım ve transmitral akım profilleri incelendi. Aort, toplam mitral akım, erken diastolik akım (E dalgası) ve geç diastolik akım (A dalgası) ile ilgili parametreler değerlendirildi. Bu parametreler; aort sistolik akım hız eğrisinin ortalaması ve zirve akım hızları (AoVM, AoVP, m/sn), akselerasyon ve deselerasyon (AoAA, AoDA, m/sn²), toplam mitral ortalama akım hızı (MVM, m/sn), E ve A dalgalarının ortalaması (EVM, AVM, m/sn) ve zirve akım hızları (E, A, m/sn), E/A oranı, atriyal dolunun total doluma katkısı (%AFV/TFV), hızlı dolun indeksi (RFI), E ve A dalgalarının akselerasyon (EAA, AAA, m/sn²) ve deselerasyon (EDA, ADA, m/sn²) idi. Ayrıca erken ve geç diastolik doluş süreleri (EDFT, AET, msn) ve izovolemik relaksasyon süresi (IRT, msn) değerlendirildi.

Ortalama kan basıncı (OKB, mmHg), total periferik vasküler rezistans (TPVR, mmHg/L/dk), büyük arter distansibiitesi (BAD, mmHg/ml), atım hacmi (AV, ml) ve dakika hacmi (D, L/dk) standart formüllerle hesaplandı.

Başlangıç ile ilacın akut etkilerini karşılaştırmak için t testi; kısa dönem etkilerinin karşılaştırılmasında ise varyans analizi (anova) kullanıldı. Anova ile grup ortalamaları arasında farklılık bulunduğu Tukey's HSD testi uygulandı. Grup bulguları ortalama ± ortalamının standart sapması olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Kısa dönem tedavisine alınan 18 hastanın tamamı 6 haftalık. 14'ü 12 haftalık süreyi tamamladı. Bir hasta baş ağrısı ve çarpıntı yan etkisi nedeniyle, bir hasta EKG'de iskemik bulgular görülmesi üzerine ilave ilaçlar aldığından, diğer iki hasta ise 12. haftada kontrole gelmediği için değerlendirmeye alınmadı.

Akut doz fazında incelenen 51 olguda, ilacın zirve etki döneminde başlangıca göre meydana gelen değişiklikler ve anlamlılıkları Tablo 1,2'de; kısa dönem incelemesine alınan 14 olgunun başlangıç değerlerinin 1, 6 ve 12. hafta verileri ile karşılaştırılması ise Tablo 3,4'te gösterilmiştir.

Akut doz fazı

Nitrendipine'in akut doz fazında hem küçük hem de büyük arterler üzerinde aynı anda etki göstererek TPVR'ı (başlangıçta 17.8±4.4, zirve etki döneminde 12.7±3.5 mmHg/L/dakika, p<0.0001) ve nabız basıncı/atım hacmi oranını (başlangıçta 0.74±0.26, zirve etki döneminde 0.57±0.18 mmHg/ml, p<0.0001) azalttığı ve böylece arteriyel distansibilitiyi artırdığı görüldü. Sistolik diastolik ve ortalama kan basınçlarını %15 düşürdü (herbiri için p<0.0001). Nabız sayısı, atım hacmi ve dakika hacmini artırdı (herbiri için p<0.0001) (Tablo 1).

Aort sistolik ortalama akım hızı %12 (p<0.0001) ve zirve akım hızında %9 (p<0.005), akselerasyon %17

Tablo 2. 51 olgudan ilaç uygulaması öncesi ve nitrendipine'in zirve etki döneminde Doppler ekokardiyografik olarak elde edilen diyastolik fonksiyon parametreleri (ortalama±standart sapma)

	B	PE	% fark	P
MVM	0.22±0.04	0.24±0.04	5.49±11.17	<0.0025
EVM	0.12±0.04	0.13±0.03	10.77±25.19	<0.025
E	0.65±0.14	0.69±0.13	6.78±13.67	<0.0025
AVM	0.08±0.03	0.09±0.03	9.00±23.13	<0.025
A	0.69±0.14	0.69±0.14	1.96±11.32	NS
E/A	1.00±0.33	1.03±0.27	5.84±14.34	NS
%AFV/TFV	37.40±11.61	37.56±9.77	3.69±19.73	NS
RFI	2.93±0.38	2.96±0.35	1.28±9.08	NS
EAA	7.66±1.88	8.17±1.66	9.59±20.17	<0.025
EDA	4.08±1.19	4.79±1.81	19.33±36.24	<0.0025
AAA	9.00±1.97	9.61±3.01	9.47±36.26	NS
ADA	8.93±2.23	8.88±2.23	1.33±19.85	NS
EDFT	2386±85.2	215.2±76.5	-6.55±26.32	<0.001
AET	119.9±16.6	115.9±13.9	-2.77±8.44	<0.01
İRT	104.2±19.6	99.6±18.1	-3.28±14.23	<0.05

MVM: Toplam mitral ortalama akım hızı (m/sn), EVM: Erken diyastolik doluşun ortalama akım hızı (m/sn), E: Erken diyastolik doluş zirve akım hızı (m/sn), AVM: Geç diyastolik doluşun ortalama akım hızı (m/sn), A: Geç diyastolik doluş zirve akım hızı (m/sn), E/A: Erken ve geç diyastolik zirve akım hızlarının oranı, %AFV/TFV: Atriyal akım volümünün transmitral akım volümüne oranı, RFI: Erken diyastolik zirve akım hızının toplam mitral ortalama akım hızına oranı, AA: Akselerasyon averajı (m/sn²), DA: Deselerasyon averajı (m/sn²) (E ve A dalgaları için), EDFT: Erken diyastolik doluş süresi (msn), AET: Geç diyastolik doluş süresi (msn), İRT: izovolemik relaksasyon süresi (msn)

Tablo 3. Kısa dönem (12 hafta) incelemesine alınan 14 olgunun tedavi öncesi ve tedavinin 1, 6, 12. haftalarında nabız, kan basıncı, total periferik vasküler direnç, büyük arter distansibilitesi, atım hacmi, dakika hacmi ve aort sistolik akım değerleri (ortalama±standart sapma)

	Başlangıç	1. Hafta	6. Hatta	12. Hatta
N	78.1±7.0	77.5±11.4	75.1±10.8	73.4±9.9
SKB*	152.9±11.6	131.4±18.5"	132.1±18.1"	131.8±16.6"
DKB*	97.5±7.5	84.3; 11.9"	82.5±8.0'	81.8±12.7"
OKB*	116.0±7.1	99.9±13.2"	99.2±10.0"	98.4±13.2"
TPVR	18.1±4.1	16.4±5.2	16.8±5.1	16.0±4.0
BAD	0.66±0.16	0.57±0.16	0.60±0.18	0.59±0.13
AV	85.8±17.6	84.6±19.2	85.9±23.7	85.0±11.7
D	6.7±1.5	6.6±2.1	6.5±2.5	5.8±2.2
AoVM	0.31±0.17	0.27±0.08	0.26±0.05	0.27±0.06
AoVP	1.09±0.16	1.07±0.23	1.05±0.14	1.09±0.16
AoAA	10.6±2.2	10.6±3.1	9.7±1.9	10.2±2.1
AoDA	4.5±1.1	4.5±1.3	4.3±0.9	4.3±0.9

*p<0.0001 (Anova), "p<0.001 (Tukeys HSD testi) başlangıca göre anlamlılık değeri

N: Nabız (vuru/dakika), SKB: **Sistolik** kan basıncı (mmHg), DKB: Diastolik **kan** basıncı (mmHg) OKB: Ortalama kan **basıncı** (mmHg), TPVR: Total periferik vasküler direnç (mmHg/L/dakika), BAD: Büyük arter distansibilitesi (mmHg/ml), AV: Atım hacmi (ml), DA: Dakika hacmi (L/dakika), AoVM: Aort ortalama akım hızı (m/sn), AoVP: Aort zirve akım hızı (m/sn), AoAA: Aort akselerasyon averajı (m/sn²), AoDA: Aort deselerasyon averajı (m/sn²).

(p<0.01) ve deselerasyon %19 (p<0.0001) artış tespit edildi (Tablo 1).

Zirve etki döneminde **MVM** (%5, p<0.0025), **EVM** (%11, p<0.025), E (%7, p<0.0025), AVM (%9, p<0.025) ve EAA (%10, p<0.025), EDA (%29, p<0.0025) artış gösterdi. **E/A**, %AFV/TFV, **RFI**'deki değişimler anlamlı bulunmadı. EDFT (-%7, p<0.001),

AET (-%3, p<0.01) ve **İRT** (-%3, p<0.05) intervallerinde ise kısalma görüldü (Tablo 2).

Kısa dönem etkileri

3 aylık tedaviden sonra da, TPVR (başlangıçta 18.1±4.1, 12. haftada 16.0±4.0 mmHg/LVdk) ve nabız **basıncı/atım hacmi oranındaki (başlangıçta 0.66±0.16, 12. haftada 0.59±0.13 mmHg/ml) azalmalar** İstatistiksel

Tablo 4. Kısa dönem (12 hafta) incelemesine alınan 14 olgunun tedavisi öncesi ve tedavinin 1, 6, 12. haftalarındaki diyastolik fonksiyon parametreleri (ortalama standart sapma)

	Başlangıç	1. Hafta	6. Hafta	12. Hafta
MVM	0.21 ±0.05	0.21±0.04	0.21±0.05	0.21 ±0.04
EVM	0.12±0.05	0.11±0.04	0.11 ±0.04	0.11±0.04
E	0.62±0.14	0.62±0.11	0.62±0.15	0.65±0.14
AVM	0.08±0.03	0.07±0.03	0.07±0.02	0.07±0.03
A	0.65±0.14	0.63±0.16	0.62±0.10	0.61±0.13
E/A	1.00±0.39	1.04±0.40	1.01±0.23	1.01 ±0.30
%AFV/TFV	35.9±11.8	32.9±10.5	33.0±8.8	30.6±9.3
RFI	2.91 ±0.32	2.98±0.37	2.97±0.3	3.07±0.32
EAA	6.97±1.69	6.97±1.25	6.82±1.53	7.11 ± 1.54
EDA	3.82±0.99	4.23±1.14	3.98±1.31	4.00±0.91
AAA	8.56±1.16	8.96±1.82	8.53±1.22	8.07±1.29
ADA	8.99±2.67	9.01 ±2.18	8.38±1.56	8.22±1.69
EDFT	248.4±7.3	281.1 ± 107.4	279.8±95.5	305.1 ±95.5
AET	111.1±15.1	106.0±14.2	110.1 ± 16.4	109.3±15.3
IRT	106.3±22.7	99.7±13.1	102.4±16.2	102.7±17.5

MVM: Toplam mitral ortalama akım hızı (m/sn), EVM: Erken diyastolik doluşun ortalama akım hızı (m/sn), E: Erken diyastolik doluş zirve akım hızı (m/sn), AVM: Geç diyastolik doluşun ortalama akım hızı (m/sn), A: Geç diyastolik doluş zirve akım hızı (m/sn), E/A: Erken ve geç diyastolik zirve akım hızlarının oranı, %AFV/TFV: Atriyal akım volümünün transmitral akım volümüne oranı, RFI: Erken diyastolik zirve akım hızının toplam mitral ortalama akım hızına oranı, AA: Akselerasyon averajı (m/sn²), DA: Deselerasyon averajı (m/sn²) (E ve A dalgaları için), EDFT: Erken diyastolik doluş süresi (msn), AET: Geç diyastolik doluş süresi (msn), IRT: izovolemik relaksasyon süresi (msn).

olarak anlamsız olmasına rağmen sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarında etkili düşüş görüldü (herbiri için, p<0.001). Akut doz fazının aksine, sempatik adrenerjik sistem stimülasyonuna bağlı refleks taşikardi meydana gelmediği, atım ve dakika hacminin korunduğu saptandı (Tablo 3).

Kısa dönem sonunda, aort sistolik akım profiline ait ortalama ve zirve akım hızlarında, akselerasyon ve deselerasyon averajlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi (Tablo 3). Transmitral akım hızları, akselerasyon ve deselerasyon averajları, erken ve geç diyastolik doluş süreleri ve izovolemik relaksasyon süresi açısından da 12 haftalık nitrendipine uygulamasının anlamlı değişim meydana getirmediği tespit edildi (Tablo 4).

TARTIŞMA

Nitrendipine, vasküler selektivitesi ve kalsiyum antagonist etkisinin uzun sürmesi nedeniyle hipertansiyon tedavisinde önerilmektedir. Pekçok in vitro ve in vivo deneysel çalışmalarla uyarılmış düz kas hücresine transmembran kalsiyum girişini önlediği gösterilmiştir. Antihipertansif etkisi vazodilatasyon sonucu periferik vasküler dirençteki azalma ile açıklanmaktadır (3).

Hipertansif hastalarda akut (8,9) ve kısa dönem nitrendipine uygulamasının (2,9-21) kan basınçlarını etkili şekilde düşürdüğü gösterilmiştir. Nitrendipine akut uygulamalarda total periferik direnç azaltarak ve arteriyel distansibilitiyi artırarak kan basıncını düşürür. Kan başındaki düşme, muhtemelen refleks adrenerjik sti-

mülasyon nedeniyle, kalp hızında ve kalp debisinde artış meydana getirmektedir (8). Ancak ilacın diüretik ve natriüretik etkisinde bilinmektedir (3,9,16). Bizim çalışmamızda da nitrendipine'in akut doz fazında hem küçük, hem de büyük arterler üzerinde aynı anda etki göstererek TPVR'ı ve nabız basıncı/atım hacmi oranını azalttığı, böylece arteriyel distansibilitiyi artırdığı ve kan basınçlarını etkili şekilde düşürdüğü görüldü. Kan basınçlarından hızlı düşme nedeniyle de sempatik aktivasyon sonucu nabız sayısında artış tespit edilmiştir. Üç aylık nitrendipine tedavisinden sonra ise, TPVR ve nabız basıncı/atım hacmi oranındaki azalmalar anlamsız olmasına rağmen kan basınçları etkili şekilde düşmüş, ancak akut doz fazının aksine, refleks taşikardi, atım ve dakika hacimlerinde artış görülmemiştir. Kalsiyumun jukstaklomerüler hücreler üzerine direkt etki ile renin salınımını önlemesi nedeniyle (22), nitrendipine gibi kalsiyum kanal blokerlerinin renin-angiotensin sistemini aktive edebileceği düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada nitrendipine'in plazma renin aktivitesini ve aldosteron düzeyini etkilemediği (23), diğer bir çalışmada ise artırdığı (19) ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda kısa dönem nitrendipin tedavisi ile kalp hızının değişmediği (9,14,16,19,21) tespit edilirken, başka bir çalışmada nabız sayısının arttığı (12) bildirilmiştir. Kalsiyum antagonistleri ile kısa dönem tedavide nabız sayısında artışın görülmemesi muhtemelen baroreseptör adaptasyonu ile ilgilidir (16,24). Fujita ve Noda (25) ise vazodilatasyon ve refleks beta-adrenerjik uyarı nedeniyle oluşabilecek taşikardinin kalsiyum antagonistlerinin negatif kronotropik etkisiyle nötralize edilebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Kalsiyum kanal blokerleri arterioller yataktaki düz adaleye venöz sistemden çok daha etkilidir (17,26). Venöz sistem üzerine ise bu ilaçların etkileri tartışmalıdır. Vazomotor aktivite, arteriyel ve venöz kompartimanlara önemli fakat farklı etki gösterir. Nöral etkiler arteriyel sistemde fazla volüm değişikliği yapmadan vasküler direnci artırarak kan basıncını yükselttiği halde, venöz sistemde periferik direnci artırmaksızın venöz dönüşü artırır. Venöz sistemin kan basıncı artışına direkt etkisi bulunmamaktadır, kalp debisini artırarak dolaylı etkisi olmaktadır (27). Sempatik aktivasyonun venokonstriksiyon yaptığı nitrogliserin ile meydana getirilen venöz volüm artmasının sempatik aktivasyonla önlenemediği gösterilmiştir (28). Hector ve arkadaşları (8) nitrendipine uygulamasından sonra postural hipotansiyonun görülmeişini periferik venodilatasyon olmadığı şeklinde yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda sol atriyum ve sol ventrikül çapları ölçülmemiştir, ancak akut doz fazında atım hacminin artmış olması, afterload'daki azalma, sempatik aktivasyona bağlı kardiyak performanstaki iyileşme ve diyastol sonu volümünde muhtemel hafif bir artışla izah edilebilir. Atım hacmi ve nabız sayısındaki artış nedeniyle dakika hacminin artması beklenen bir sonuçtur.

Aort sistolik akımının Doppler ekokardiyografik olarak incelenmesi, değişik klinik durumlarda sol ventrikül performansının değerlendirilmesinde önerilmektedir (29). Çalışmamızda akut doz fazında afterload'da azalma, sempatik aktivasyonda artma ve muhtemelen preload'da hafif bir artış nedeniyle aort akım hızlarında, akselesasyon ve deselerasyon averajlarında artış görülmüştür. Kalsiyum kanal blokerleri in vitro şartlarda direkt olarak negatif kronotropik ve inotropik etkiler ortaya çıkardığından, çalışmamızda sistolik performanstaki iyileşmenin artmış sempatik aktivite veya azalmış vagal aktiviteye bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Nitrendipine'in akut uygulamasında görülen norepinefrin seviyesinin artması da bu görüşü desteklemektedir (8). Akut uygulamalarda refleks kardiyak stimülasyon görülürken, uzun süreli kullanımlarda bu azalmaktadır. Grossman ve arkadaşlarının çalışmasında (14) katekolamin seviyelerinin hafif fakat anlamsız olarak arttığı gösterilmiştir. Kısa dönem uygulamalarda, sistolik duvar stresi ve fraksiyonel kısalmada değişiklik saptanmadığı ve sistolik fonksiyonun değişmediği (13); ejeksiyon fraksiyonu, fibril kısalma hızı, kontraktilite indeksinin arttığı ve sistolik fonksiyonun korunduğu (14); başlangıçta sistolik fonksiyon bozukluğu bulunanlarda sistol sonu stresin azalmasına bağlı olarak ejeksiyon fraksiyonunun arttığı (12) bildirilmiştir. Çalışmamızda nitrendipinin kısa dönem uygulamasında aort sistolik akım parametrelerinde değişiklik saptanmaması, negatif inotropik etkisinin ortaya çıkmadığını ve sistolik fonksiyonun bozulmadığını göstermektedir.

Hipertansiflerde sistolik fonksiyon indekslerinde herhangi bir değişiklik görülmeden sol ventrikül (LV) diyastolik fonksiyonu bozulabilir (30,31). Henüz bu bo-

zukluğu fizyopatolojik mekanizması açıklanamamıştır. Bununla birlikte, sol ventrikül dolumunu etkileyen çeşitli faktörler, çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. En azından adrenerjik uyarı, koroner kan akımı, kalp hızı, afterload ve kalsiyum reuptake mekanizmaları bundan kısmen sorumlu tutulmaktadır (31). Diyastolik fonksiyondaki bu bozukluk, çoğunlukla kardiyak hipertrofiye bağlı uzamış izometrik relaksasyona bağlanır. Bizim bu çalışmamızda LV kitlesi değerlendirilmemiştir. Ancak, hipertansif hastalarda artan afterload nedeniyle LV kitlesinde artış olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan, normotansif bireylerde artmış LV kitlesi ve duvar kalınlıklarının hipertansiyon patogeneğinde rol oynadığı tespit edilmiştir (32). Kısa dönem nitrendipine uygulamasından sonra LV kitlesinde azalma olduğunu bildiren çalışmaların yanında (3,12-14), kitlede değişim meydana gelmediği de (33) bildirilmiştir. Grossman ve arkadaşlarının çalışmasında (14) kardiyak kitledeki azalma arteriyel basınçtaki düşme ile ilişkili bulunmamış ve bu durum nitrendipine'in hemodinamik ve strüktürel etkilerinin farklılığı şeklinde yorumlanmıştır. Aynı çalışmada kalsiyum iyonlarının intrasellüler girişinin engellenmesine bağlı olarak, hücre içi protein metabolizmasının etkilendiği, böylece arteriyel basınçtaki düşmeden bağımsız olarak hipertrofinin gerilediği ileri sürülmektedir. Uzun süreli nitrendipine tedavisi sırasında genellikle sempatik sinir sistemi ve renin-angiotensin sistemleri aktif olmaz ve afterload ve muhtemelen de preloaddaki azalmanın hipertansiyona bağlı kardiyak hipertrofiyi geriletmesi beklenir (16). Kısa süreli tedavilerde kardiyak kitlede azalma olmadan diyastolik disfonksiyonun ilaçların direkt kendi etkisinden veya indirekt olarak antihipertansif etkilerinden dolayı düzelmiş olabileceği hipotez olarak ileri sürülmüştür (34). Inoue ve arkadaşları (35) nicardipine ile yaptıkları çalışmada, antihipertansif etki, kardiyak kitledeki azalma ve diyastolik LV parametreleri arasında anlamlı ilişki bulamamışlar, diyastolik disfonksiyondaki düzelmeyi antihipertansif etkiden bağımsız olarak ilacın direkt kendi etkisine bağlamışlardır. Başka bir çalışmada (14) 3 aylık nitrendipine tedavisinden sonra diyastolik fonksiyondaki düzelleme ile LV kitlesindeki azalma arasında korelasyon bulunmuş, bununla birlikte, katekolaminlerdeki değişimlerin ve yüklenme durumlarının diyastolik fonksiyonu etkileyebileceği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda akut faz döneminde erken ve geç diyastolik ortalama akım hızlarında ve erken diyastolik zirve akım hızında artış görülmüş olup, bu artışlar erken ve geç diastolik doluşa hemen hemen eşit oranlarda yansdığından E/A, %AFV/TFV oranları değişmemiştir. Normal bireylerde isoprenaline ile yapılan p-adrenerjik stimülasyonun erken diyastolik doluş ortalama ve zirve akım hızlarında artış meydana getirdiği gösterilmiştir. Bunun miyokardiyal relaksasyondaki hızlanmaya bağlı olarak, erken diyastoldeki artmış atriyoventriküler basınç gradiyenti ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (36). Aynı çalışmada, isoprenaline infüzyonu

ile, geç diyastolik zirve akım hızında artış saptanmış ve atriyal kontraksiyon gücündeki artışa bağlı olabileceği belirtilmiştir. İlgili çalışmada düşük doz isoprenaline ile β -adrenerjik reseptör stimülasyonun miyokardiyal relaksasyon üzerine kontraksiyondan daha fazla etkili olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmamızda geç diyastolik doluş akselerasyon ve deselerasyon averajlarında değişiklik tespit edilmezken, erken diyastolik doluş akselerasyon ve deselerasyon averajlarındaki artış saptanmıştır. Erken diyastolik doluş zirve akım hızı, akselerasyon ve deselerasyon averajlarındaki artışlar hızlı bir atriyoventriküler basınç eşitlenmesini yansıtmaktadır. Bu durum aftetload'daki azalma ve sempatik aktivasyondaki artış veya relaksasyondaki hızlanmadan kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızda akut doz fazında erken ve geç diastolik dolum süreleri ve izovolemik relaksasyon süresinde anlamlı değişimler görülmesine rağmen, zaman ile ilgili parametreler kalp hızına göre düzeltilmediğinden sonuçlarımız değerlendirirken bu durum gözönüne alınmalıdır.

Bizim bu çalışmamızda, 12 haftalık kısa dönem nitrendipine uygulamasında, transmural akım hızlarında, akselerasyon ve deselerasyon averajlarında, erken ve geç diyastolik doluş ve izovolemik relaksasyon sürelerinde istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır. Ancak, erken diyastolik zirve akım hızında ve hızlı dolum indeksinde artış, geç diyastolik zirve akım hızında ve atriyal dolumun total doluma katkısında azalma, izovolemik relaksasyon zamanında kısalma eğilimleri diyastolik fonksiyonun kısmen etkilenmediğini düşündürmektedir.

Sonuçta, akut ve kısa dönem nitrendipine uygulamasının kan basınçlarını etkili şekilde düşürdüğü, 3 aylık tedaviden sonra kalp hızı, atım ve dakika hacimlerinde değişiklik meydana gelmediği, sistolik fonksiyonun korunduğu, kompliyansın kısmen düzelmeye başladığı Doppler ekokardiyografik olarak gösterildi.

KAYNAKLAR

1. Işık A, Dönder E, Demir A, Çeliker H, Arslan N, Lülecı C. Sistemik hipertansiyonda kalsiyum antagonistleri. Hipertansiyon Bülteni 1992; 2(3):25-40.
2. Kann J. Long-term antihypertensive effects and safety of nitrendipine in patients with mild, moderate, and severe hypertension. J Clin Pharmacol 1987; 7:945-50.
3. Kazda S, Hirth C and Stasch JP. Diuretic effect of nitrendipine contributes to its antihypertensive efficacy. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12(Suppl 4):1-5.
4. Bean BP, Sturek M, Puga A, Hermsmeyer K. Nitrendipine block of calcium channels in cardiac and vascular muscle. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9(Suppl 4): 17-24.
5. Işık A, Lülecı C, Çeliker H, Arslan N, Dönder E, Alaşehirli E. Esansiyel hipertansiyonlular ve sağlıklı bireylerde 1. kuşak kalsiyum antagonistlerinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarına akut etkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 1992; 20:147-53.
6. Işık A, Lülecı C, Dönder E, Eren O, Çelebi H, Arslan N. Esansiyel hipertansiyonda verapamilin kardiyak ve periferik hemodinami ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine akut ve kısa dönem etkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 1993; 21:22-7.
7. Frishman WH, Stroh JA, Greenberg S, Suarez T, Karp A and Peled H. Calcium channel blockers in systemic hypertension. Med Clin North Am 1988; 72:449-99.
8. Ventura HO, Messer FH, Oigman W, Dunn FG, Reisin E and Fröhlich ED. Immediate hemodynamic effects of a new calcium-channel blocking agent (nitrendipine) in essential hypertension. Am J Cardiol 1988; 51:783-6.
9. Sambhi MP. Saluretic and diuretic effects of antihypertensive nitrendipine monotherapy in man. Angiology 1988; 39:106-12.
10. Kuschnir E, Castr R, Bendersky M, Sgammini H, Guzman L, Sgarlatta H and Castro M. Hemodynamic effects of nitrendipine on systolic ventricular function, diastolic ventricular function, and peripheral circulation in essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12(Suppl 4):36-44.
11. Veld AJM. Calcium antagonists in hypertension. Am J Med 1989;86:4-16.
12. Simone GD, Lorenzo LD, Ferrara LA, Costantino G, Fasano ML, Soro S and Mancini M. Noninvasive assesment of hemodynamic changes during therapy with nitrendipine in arterial hypertension. Jpn Heart J 1987; 28:73-84.
13. Vogt M, Kreutz KU, Motz W und Strauer BE. Hypertrophie regression nach nitrendipin: Einfluss auf systolische und diastolische function. Z Kardiol 1989; 78:469-77.
14. Grossman E. Oren S, Garavaglia GE, Messerli FH and Fröhlich ED. Systemic and regional haemodynamic and humoral effects of nitrendipine in essential hypertension. Circulation 1988; 78:1394-400.
15. Esper RJ, Esper RC, Baglivo HP, Castro JM, Rohwedder RW and Menna J. Long-term effectiveness of BAY e 5009-nitrendipine in treatment of mild and moderate arterial hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1984; 6(Suppl 17):1096-99.
16. Hulthen UL and Katzman PL. Review of long-term trials with nitrendipine. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12(Suppl 4):11-5.
17. Meyer P, Rudofsky G and Nobbe F. Effect of new calcium channel blocker nitrendipine in hypertensive patients with concomitant arterial occlusive disease. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9(Suppl 4 pt 2of 2):311-2.
18. Kiowski W, Bertel O and Braun H. Antihypertensive monotherapy with nitrendipine in general practice. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12(Suppl 4):149-53.
19. Pedrinelli R, Fouad FM, Tarazi RC, Bravo EL, Textor SC. Nitrendipine, a calcium-entry blocker: Renal and humoral effects in human arterial hypertension. Arch Intern Med 1986; 146:62-5.
20. Conen D, Rüttimann S, Noll G, Schneider K and Müller J. Short-and long-term cerebrovascular effects of nitrendipine in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12(Suppl 4):64-8.

21. Giles TD, Sander GE, Roffidal LE and Mazzu A. Comparison of effects of nitrendipine versus hydrochlorothiazide of left ventricular structure and function and neurohumoral status in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65:1265-68.
22. Sorensen SS, Thomsen OO, Danielsen H and Pedersen EB. Effect of verapamil on renal plasma flow, glomerular filtration rate and plasma angiotensin II, aldosterone and arginin vasopressin in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 29:257-61.
23. Opie LH. Calcium channel antagonists, part III: Use and comparative efficacy in hypertension and supraventricular arrhythmias, minor indication. *Cardiovasc Drug and Ther* 1988; 1:625-56.
24. Young MA, Watson RDS, Littler WA. Baroreflex setting and sensitivity after acute and chronic nicardipine therapy. *Clin Sci* 1984; 66:233-5.
25. Fujita T, Noda H. Hemodynamic changes associated with long-term antihypertensive therapy with new calcium antagonist. *Jpn Heart J* 1983; 24(4):587-93.
26. Weiner DA. Calcium channel blockers. *Med Clin North Am* 1988;72:83-115.
27. Lüleci C, Işık A. Kan basıncının kontrol mekanizmaları, ibn-i Sina Tıp Dergisi 1995; 1:97-100.
28. Sumner A, Zelis R, Bennett M and Gascho JA. Effect of the venodilated state on sympathetic-induced vasoconstriction in normal subjects. *Am J Cardiol* 1989; 63:973-6.
29. Wallmeyer K, Wann S, Sagar KB, Kalbfleisch J, Klopfenstein S. The influence of preload and heart rate on Doppler echocardiographic indexes of left ventricular performance: comparison with invasive indexes in an experimental preparation. *Circulation* 1986; 74, 1:181-6.
30. Lakatta EG. Do hypertension and aging have a similar effect of the myocardium? *Circulation* 1987; 75(Suppl 1):1-69-77.
31. Fouad FM. Left ventricular diastolic function in hypertensive patients. *Circulation* 1987; 75(Suppl 1): 1-48-55.
32. Post WS, Larson MG, Levy D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The framingham heart study. *Circulation* 1994; 90:179-85.
33. Drayer JIM, Hall WD, Smith VE, Weber MA, Wollam GL, White WB. Effect of the calcium channel blocker nitrendipine on left ventricular mass in patients with hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40:679-85.
34. Inouye IK, Massie BM, Loge D, Simpson P and 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; 53:1583-87.
35. 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):211-21.
36. Clarkson PBM, Wheeldon NM, Macleod C, MacDonald TM. Systolic and diastolic effects of beta-adrenergic stimulation in normal humans. *Am J Cardiol* 1995; 75:206-9.