

HAFİF VE ORTA DERECELİ HİPERTANSİYONDA KALSİYUM KANAL BLOKERLERİNİN SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Nevzat BAYAR¹, Reha BARAN², Leyla YAĞCI²

Bu çalışma, kalsiyum kanal blokerlerinin solunum fonksiyon testlerinden FVC, FEV₁, FEV₁/FVC (Tiffeneau) değerlerine etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı. Hafif ve orta derecede hipertansiyonlu, hedef organ harabiyeti olmayan ve KOAH dışında ek pulmoner hastalığı olmayan, yaşları 36-70 arasında 11 erkek ve 9 kadın, toplam 20 hasta çalışmaya alındı. Hastalar uygulanan ilaca göre 2 gruba ayrıldı. 1.grup: Verapamil uygulanan 36-70 yaş arası 5'i erkek 5'i kadın, toplam 10 hasta 2.grup: Nicardipin uygulanan 36-68 yaş arası 6'sı erkek 4'ü kadın, toplam 10 hastadan oluşuyordu. Hastalara bir haftalık dinlenme döneminden sonra spirometrik test uygulandı ve grubuna göre ilaç başlandı. 4 haftalık ilaç kullanımından sonra spirometrik test tekrarlandı ve çalışma sonlandırıldı. Her iki grupta da ilaç kullanım öncesi ve sonrasına ait FVC, FEV₁, FEV₁/FVC değerleri ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel önemi olmadığı bulundu (p<0.05). Kullanılan ilaçların solunum fonksiyon testlerinden FVC, FEV₁/FVC'yi etkilemediği tespit edildi. Böylelikle kalsiyum kanal blokerlerinin hafif ve orta dereceli hipertansiyonlu obstrüktif bronkopatili hastalarda güvenle kullanılabilceği sonucuna varıldı.

THE EFFECTS OF CALCIUM CHANNEL BLOCKERS ON RESPIRATORY FUNCTION TESTS IN PATIENTS WITH MILD AND MODERATE HYPERTENSION

This study is performed in order to determine the effects of calcium channel blockers on FVC, FEV₁, FEV₁/FVC values. Twenty patients (11 males, 9 females; ranging 36-70 years of age) with COPD and mild to moderate hypertension in the absence of injury of target organ and concomitant pulmonary disease were included in the study. Patients were divided into two groups according to drugs used. The first group included 10 patients (5 males, 5 females; ranging 36-68 years) received verapamil. The latter included 10 patients (6 males, 4 females; ranging 36-68 years) received nicardipine. After one free week, patients were subjected to spirometric tests and started therapy according to their groups. There were no statistically significant differences between FVC, FEV₁, FEV₁/FVC values before and after therapy (p<0.05). We found that drugs did not affect FVC, FEV₁, FEV₁/FVC. We concluded that calcium channel blockers can be used safely in mild and moderate hypertensive patients with obstructive bronchopathies.

Günümüzde en önemli halk sağlığı problemlerinden biri hipertansiyondur. Hipertansiyonun insan sağlığı üzerinde yarattığı tehlikeler son 40 yıldır iyi bilinmektedir. Framingham çalışmasının sonuçları bu hastalığın insan sağlığı açısından ne derece tehlikeli olduğunu açıkça ortaya koymuştur (1).

Hipertansiyonda tedavi seçimi çok önemlidir. Tedavi seçiminde kan basıncı değeri, hastanın yaşı, cinsiyeti, günlük sosyal aktivitesi, eşlik eden hastalığın varlığı gibi kriterleri göz önünde bulundurmak gereklidir. Örneğin β-Blokerler, kalp yetmezliğini provoke etmesi, periferik vazokonstriktif ve bronkokonstriktif etkisi nedeniyle yaşlı hastalarda çok dikkatli kullanılması gereken ilaç grubunu oluştururlar (2). Yeni bir ilaç grubunu teşkil eden anjiyotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri de antihipertansif tedavide yaygın bir şekilde kullanılmakta ve başarılı sonuçlar alınmaktadır. Ancak bu ilaçların da KOAH'lı ve yaşlı hastalarda öksürük ve serebral iskemiye artırdıkları ileri sürülmektedir (3).

Sigara içimi ve çevre kirliliği her geçen gün kronik bronşitli hasta sayısını artırmakta ve buna bağlı olarak KOAH'lı hastalarda geçmiş yıllara oranla önemli artışlar kaydedilmektedir. Özellikle bu hastalığa sahip hipertansif hastalarda antihipertansif tedavi hekim için gerçekten problem olabilmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız son yıllarda antihipertansif tedavide yaygın olarak kullanılan kalsiyum kanal blokerlerinin hafif ve orta dereceli hipertansiyon olgularında solunum fonksiyon testleri üzerine olan etkilerini inceleyerek, özellikle yaşlı ve KOAH'lı hastalarda güvenle kullanılıp kullanılmayacağı konusuna biraz daha açıklık getirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kasım 1989/Mayıs 1990 tarihleri arasında SSK Göztepe Hastanesi 4. Dahiliye Kliniği'nde yatarak veya Polikliniğe müracaat edip takip edilen hafif ve orta dereceli hipertansiyonlu yaşları 36-70 arasında olan 11 erkek dokuz kadın, toplam 20 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar verilen kalsiyum blokerlerine göre iki gruba ayrıldı.

Grup 1: Verapamil SR 240 mg 1x1 p.o. uygulanan, yaşları 36-70 arasında (54±4.49) beşi erkek beşi kadın, toplam 10 hasta.

Grup 2: Nicardipin 20 mg 3x1 p.o uygulanan, yaşları 36-68 arasında (53±11.52) altısı erkek, dördü kadın toplam 10 hasta.

Bütün hastalara fizik muayene, EKG, telerradyografi, rutin kan tetkikleri, idrar analizleri yapıldı. Bir haftalık wash-out döneminden sonra spirometrik test uygulandı ve grubuna göre yukarıda belirtilen dozlarda kalsiyum kanal blokerleri başlandı. Bir hafta sonunda fizik muayene, EKG, telerradyografi tekrarlandı ve komplikasyon gelişip

¹ SSK Paşabahçe Hastanesi

² SSK Süreyyapaşa Cöğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi

gelişmediği gözlemlendi. Hastalar birer hafta ara ile kontrole çağırılarak kan basıncı takip edildi. İlaç kullanımının 4. haftası sonunda hastalara 2. spirometrik test uygulanarak çalışma tamamlandı.

Hipertansiyon kriterlerine göre diastolik kan basıncı 90-115 mmHg arasındaki hipertansif olgular çalışma kapsamına alındı.

Spirometrik testler SSK Süreyyapaşa Göğüs ve Kalp Damar Hastalıkları Eğitim Hastanesi Solunum Fonksiyon Laboratuvarı'nda yapıldı. Fonksiyon testleri için Vitalograf S model spirometre kullanıldı.

FEV₁, FVC ve FEV₁/FVC değerleri esas alınarak obstrüksiyon olup olmadığına karar verildi.

İlaç kullanımının öncesi ve sonrası solunum fonksiyonları test sonuçları arasındaki farkın istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Student's t-testi kullanıldı.

BULGULAR

Verapamil SR 240mg uygulanan hasta grubunda (Grup 1) kullanım öncesi FVC değerlerinin ortalaması 2.77±1.13, kullanım sonrası ise 2.84±1.32 olarak bulundu. Buna göre Verapamil SR kullanımından önce ve sonraki FVC ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi (t=0.12; p>0.05) (Tablo I).

Bu grubun kullanım öncesi bir saniyelik zorlu ekspirasyon volümü (FEV₁) değerlerinin ortalaması 2.25±0.96, kullanım sonrası ise 2.27 ± 1.11 olarak bulundu. FEV₁ ölçümlerine ait ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (t=0.45; p>0.05) (Tablo I).

Yine aynı grupta bu kez FEV₁/FVC (Tiffeneau) oranı göz önüne alındığında kullanım öncesi 80.42±7.69 değerine karşılık 78.71±19.22 değeri bulundu. Bu ölçümlere ilişkin ortalamalar arasındaki fark önemsizdi (t=0.45; p>0.05) (Tablo I).

Nicardipin kullanımına ait değerler için de aynı işlemler yapıldı. Kullanım öncesi FVC ölçümlerine ait ortalama 2.36 ±1.05, sonrası ise 2.32±1.05 olarak bulundu. Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi.

FEV₁ değerlerinde kullanım öncesi 1.81±0.98, kullanım sonrası ise 1.81±1 olarak bulundu. Bu de-

ğerler arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi (t=0.02; p>0.05) (Tablo II).

Bu grubun FEV₁/FVC (Tiffeneau) ölçümlerine ait şu bulgular kaydedildi. İlaç kullanım öncesi 73.92±15, kullanım sonrası ise 74.49±14.91 olarak belirlendi. Ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi (t=0.09; p>0.05) (Tablo II).

TARTIŞMA

Kalsiyum kanal blokerlerinin vasküler düz kaslar üzerine etkileri bilinmektedir. Bu ilaçların bilhassa periferik direncin yüksek olduğu orta ve ileri yaşlı esansiyel hipertansif olgularda ilk seçenek olduğu bugün genelde kabul edilmektedir. Bu ilaçların hava yolu düz kaslar üzerine olan etkileri günümüzde tam olarak bilinmemektedir. Özellikle bu kaslardaki reseptörlere bağlanma ile ilgili çalışmalar azdır. Bağlanma çalışmalarını ile vasküler dokudaki kontraktıl cevapların inhibisyonu arasında sıkı ilişkiler tespit edilmiştir. İzole hava yolları üzerindeki etkiler göstermektedir ki, mekanik cevapların inhibisyonu vasküler dokudakine nazaran 1000 misli daha yüksek dozlarda oluşmaktadır (4).

Mekanizması bilinmemekle beraber, kalsiyum kanal blokerleri hava yolu düz kas cevaplarını ve bir kısım mast hücreleri mediatörlerinin salınımını ve/veya sentezini inhibe etmektedirler.

Nifedipin ve verapamil'in astım tedavisi için kullanıldığı bir grup çalışma mevcuttur. Genelde kalsiyum kanal blokerleri egzersiz, soğuk hava ve derin inspiriumun ortaya çıkardığı bronkokonstriksiyonu azaltmada etkili olmuştur. Bazı hastalar tamamen istifade ederken, diğerlerinde etkilenme büyük bir farklılık göstermemiştir. En istikrarlı etki, derin inspiriumun ve soğuk havanın stimulus olarak kullanıldığı durumlarda görülmüştür (5, 6).

S.N. Anavelcor ve arkadaşları (7) tarafından yapılan bir çalışmada, hipertansiyon ve KOAH'lı hastalarda labetalol FVC, FEV₁ değerlerini önemli ölçüde düşürdüğü halde, verapamil'in bu değerlerde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı, bronkokonstriktör etkisinin olmaması nedeniyle verapamil'in astmalı ve KOAH'lı hastalarda emniyetle kullanılabileceği bildirilmiştir (7).

Tablo I. Verapamil SR Uygulanan Olguların Solunum Fonksiyon Testlerine Ait Bulgular

Test Adı	Önsayım değeri	V. Öncesi	%	V.Sonrası	%	t	p
FVC	3.46±0.75	2.77±1.13	80	2.84±1.32	82	-0.12	>0.05
FEV ₁	2.75±0.54	2.25±0.96	82	2.27±1.11	82	-0.05	>0.05
Tiffeneau	80.10±1.52	80.42±7.69	100	78.71±9.22	98	0.45	>0.05

Tablo II. Nicarpidin Uygulanan Olguların Solunum Fonksiyon Testlerine Ait Bulgular

Test Adı	Önsayım değeri	V. Öncesi	%	V.Sonrası	%	t	p
FVC	3.55±0.69	2.36±1.05	66	2.32±1.05	65	0.04	>0.05
FEV ₁	2.83±0.52	1.81±0.98	64	1.81±1	64	-0.02	>0.05
Tiffeneau	80.00±1.49	73.92±1.5	92	74.49±14.91	93	-0.09	>0.05

Miadonna ve arkadaşları (8) tarafından bir grup hastada histamin ve metakolinle oluşturulmuş bronkokonstriksiyonu verapamil'in önleyemediği bulunmuştur. Yine bu çalışmada, aerosol ve oral verapamil verilmesi arasındaki bir fark bulunmadığı bildirilmektedir.

R. Fogari ve arkadaşları, (9) KOAH'lı hipertansif hastalarda verapamil'in herhangi bir bronkokonstriksiyon etkisi olmaksızın kan basıncını düşürdüğünü göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda nicardipin'in, solunum problemi olmayan sekiz hastanın Tiffeneau değerlerine anlamlı ölçüde etkisi olmadığı, hafif derecede obstrüktif akciğer hastalığı bulunan iki hastanın Tiffeneau değerlerini de etkilemediği tespit edildi.

Y. Tanizaki ve arkadaşları (10) yapılan bir çalışmada rastgele seçilen broşial astmalı hastalarda nicardipin'in bronkodilatör etkisinin bulunmadığı, solunum fonksiyon testlerini değiştirmediği kaydedilmiştir. Özellikle hipertansiyon ve/veya kalp hastalığı bulunan akciğer problemlili hastalarda nicardipin'in ilk ilaç olması gerektiği sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızdaki bulgular da Tanizaki'nin çalışmasını desteklemektedir.

N. Moore ve arkadaşları, (11) 1987 tarihinde New York'daki Uluslararası Kalsiyum Antagonistleri Sempozyum'unda sundukları tebliğde, nicardipin'in astmalı hastalarda solunum fonksiyonlarını etkilemediği ve astma tedavisinde yerinin olmadığı, fakat kardiyovasküler ve/veya antihipertansif etkileri yönünden endikasyonu olduğunda astmalı hastalarda rahatlıkla kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Yapılan bu çalışmalar daha da uzatılabilir. Ancak şurası bir gerçek ki, kalsiyum kanal blokerlerinin vasküler düz kaslar üzerinde gösterdikleri etkinliği hava yolu düz kaslarında da aynı derecede göstermesi mümkün olmamaktadır. Bronkokonstriksiyonun arzu edilen düzeyde tedavi edilmesi isteniyorsa, kalsiyum kanal blokerlerinin bu yöndeki etkileri daha kapsamlı araştırılmalı, çok daha güçlü etkiye sahip kalsiyum kanal blokerleri geliştirilmelidir.

Çalışmamızda kalsiyum kanal blokerlerinin KOAH'da tedavi amaçlı kullanımından daha çok, bu ilaç grubunun hafif ve orta dereceli hipertansif olgularda ambulatuvar olarak kullanılırken solunum problemlerine yol açıp açmayacağı konu-

sunu açıklık getirilmeye çalışıldı. Verapamil ve nicardipin uygulanan hipertansif hastalarda kan basıncı istenen ölçülerde kontrol altına alınırken, solunum fonksiyonlarında istenmeyen herhangi bir etki görülmedi. Fakat bronkodilatasyon yaptıklarına dair bir bulgu da tespit edilmedi.

Murray ve Nadel (12) da belirtildiği gibi hem hipertansiyon ve/veya anjina pektorisli, hem de KOAH'lı olgularda β -Blokler kullanımı akciğer problemlerinden dolayı kontrendike olduğundan, kalsiyum kanal blokerleri bu tip hastalarda güvenle kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Cardiol.* 27:335-46, 1971.
2. Sower JR. Hypertension in the elderly. *Am J Med (Supl I B):*1, 1987.
3. Nalbantgil İ. Anjiotensin Konverting enzim inhibitörleri (ACE-I). İstanbul Tunç Matbaacılık A.Ş. 46, 1989.
4. Linda JB, Wayne HA, Earle BW. Calcium and its role in the asthma process. In: Earle B Jerris (Ed). *Bronchial Asthma*. Boston, Little Braun and Col. 65:776-89, 1985.
5. Handerson AF, Heulon RW, Costello JF. Effect of nicardipine on broncho constriction induced by inhalation of cold air. *Thorax.* 38:512,1983.
6. Rolla G. Nifedipin inhibits deep-inspiration-induced bronchoconstriction in asthmatics. *Lancet.* 1:1305, 1982.
7. Anavelcor SN, Boster C, Adam WR, et al. A double blind comparison of verapamil and labetalol in hypertensive patients with coexisting chronic obstructive airways disease. *J Cardiovascular Pharmacology* 4-Suppl. 3:374-7, 1982.
8. Miadonna A, Tedeski A, Leggier C, et al. Effect of verapamil on allergen induced asthma in patients with respiratory allergy. *The Journal Club.* 51:210-40, 1983.
9. Fogari R, Orlandi C, Rizzordi C, et al. Effects of verapamil on respiratory function in the treatment of hypertension with coexisting obstructive airway disease.. In: A Fleckenstein JH, Lonogh (ed) *Hypertension-The Next decade. Verapamil in Focus.* Berlin. P.229-32, 1985.
10. Tanizaki Y, Komagoe H, Suda M, et al. The Clinical efficacy of the calcium antagonists nicardipine in bronchial asthma. *Jpn Clin Exp Med.* 1:287-90, 1986.
11. Moore N, Ozenne G, Rouks F, et al. A randomized double blind crossover trial of nicardipine in chronic bronchial asthma international symposium on calcium antagonists. *New York.* 119, 1987.
12. Nadel M. *Textbook of Respiratory Disease* 870-901, 1989.