

## NİMODİPİN, SİSTEMİK KAN BASINCI VE NABİZ ETKİLEŞİMİ

Nevzat UZUNER, Demet GÜCÜYENER, Gazi ÖZDEMİR, Şükrü TORUN

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

### ÖZET

Dihidropiridin grubundan serebroselektif bir kalsiyum kanal blokleri olan nimodipin'in sistemik kan basıncı ve nabız üzerine etkilerini değerlendirmek amacı ile ; akut serebrovasküler olay nedeniyle ilk 24 saat içerisinde başvuran hastalar nörolojik muayenelerinden hemen sonra sırasıyla nimodipin (50 hasta) ve kontrol (50 hasta) grubuna alındı. Bütün hastaların kraniyal BT'leri çekildi. Nimodipin grubuna alınan subaraknoid ve intraserebral kanamalı hastalara nimodipin infuzyon pompası ile iv olarak 2mg/saat (olabildiğince), iskemik serebrovasküler olay saptanan hastalara nimodipin oral olarak 180 mg/gün verildi. Kontrol grubundaki hastalara, kanama olsun olmasın, nimodipin verilmedi. Hastaların yatırıldıktan sonraki ilk saat içerisinde 0. (bazal ölçüm), 5., 15., 35., 60.ıncı dakikalarda ve sonraki 23 saat içinde saatte bir ve daha sonraki 24 saat içinde de 2 saatte bir arteriyel kan basıncı ve nabız ölçümleri kaydedildi. Antihipertansif tedavi gerektiren 10 hasta (nimodipin grubunda 2, kontrol grubunda 8 hasta) daha sonra çalışmadan çıkarıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde, 2 yönlü varyans analizi, TUKEY W testi ve student's t testi kullanıldı. Her iki grupta da hastalar ve ölçümler arasında heterojenite saptandı. Oral nimodipin verilen grupta ilk saatlerden itibaren sistolik ve diastolik, infuzyon grubunda ise sadece sistolik kan basıncı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düştü. Nimodipin'in Glasgow koma skalası 11 ve altında olan, önceden hipertansiyonu olan veya olay sırasında hipertansiyon gelişen ve kalp yetmezliği bulunan hastalarda hipotansif ve bradikardik etkisi belirgin olmamıştır.

Anahtar kelimeler : Kalsiyum kanal blokleri, Strok, Nimodipin, Kan basıncı

### THE INTERACTION BETWEEN NIMODIPINE AND SYSTEMIC BLOOD PRESSURE AND PULSE RATE

The aim of this study to evaluate the effects of the nimodipine ,which is a cerebroselective calcium channel bloker, on the systemic blood pressure and the pulse rate. The patients admitted within first 24 hours due to acute cerebrovascular events, have been randomised to nimodipine (50 patients) or control (50 patients) groups. Their cranial CT were performed. In nimodipine group, if subarachnoid hemorrhage or intracerebral hemorrhage has been displayed by CT, the nimodipine would have been given 2 mg/hour intravenously with perfusion pump if available. if ischemic lesion has been displayed by cranial CT, the nimodipine would have been given orally at 180 mg in day. In control group, whether or not the cranial CT displayed hemorrhage, nimodipine were not given. After admission to the hospital, all patient's systemic blood pressures and pulse rates have been recorded as a basal point. After then, 5th, 15th, 30th and 60th minutes in the first hour, and after than every hours within the 23 hours, and every two hours in the second 24 hours their blood pressures and pulse rates were also recorded. Ten patients ( 2 patients in nimodipine group and 8 patients in control group) excluded because they has been treatment with antihypertensive agents due to malign hypertension. Two directed variance analysis, TUKEY W tests and student's t tests were used for statistical analysis. Either patients or records showed heterojenite in nimodipine group, as well as in control group. Systolic and diastolic blood pressures were significantly decreased in the group using nimodipine per orally, while only systolic blood pressure was significantly decreased in the group using nimodipine intravenously. Furthermore the hypotensive and bradycardic effects of the nimodipine were not significant in the groups which patients has Glasgow coma scale  $\geq$ 11, and patients with previously hypertensive or heart failure.

Key words : Calcium channel blockers , Stroke, Nimodipine, Blood pressure

### GİRİŞ

Kalsiyum kanal blokleri (KKB) ve özellikle serebral vasküler yapıya en fazla selektif olan nimodipin, subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazm tedavisinde uygulanmaktadır (1-5). Deneysel global veya parsiyel iskemi modellerinde dihidropiridin grubu KKB'nin infarkt alanını küçülttüğü ve nöron koruyucu rol oynadığı gösterilmiş (6-12) olmasına rağmen akut serebral infarkt tedavisindeki yararı tartışmalıdır (13,15-28). Serebroselektif kalsiyum kanal bloklerinin en sık görülen yan etkisinin kan

basıncında istenmeyen düşüşler olduğu ileri sürülmektedir (4,13,14,20,22,23,25,26). Bu çalışmada nimodipin'in kullanım amacı dışında sistemik kan basıncı ve nabız üzerindeki etkilerini değerlendirdik.

### GEREÇ VE YÖNTEM

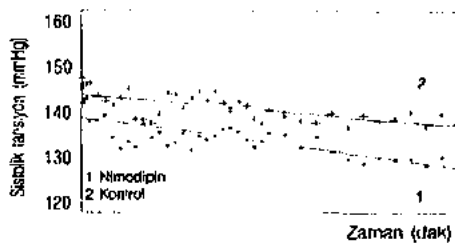
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğine Haziran 1994 - Haziran 1995 tarihleri arasında akut serebrovasküler olay nedeni ile ilk

muayenelerinden hemen sonra kraniyal tomografileri çekildi ve serebrovasküler olay tipi belirlendi. Randomizasyon için, lezyon tipine bakılmaksızın (kanama veya iskemi) 100 hasta sırasıyla nimodipin ve kontrol grubuna alındı. Nimodipin grubuna alınan subaraknoid ve intraserebral kanamalı hastalara nimodipin infuzyon pompası ile intravenöz olarak 2mg/saat (olabildiğince) (toplam günlük doz 48 mg), iskemik serebrovasküler olay (geçici iskemik atak, laküner enfarkt, borderzon enfarkt, serebral enfarkt) saptanan hastalara nimodipin oral olarak 180 mg/gün (6 eşit dozda) verildi. Kontrol grubundaki 50 hastaya ise nimodipin verilmedi. Hastaların yatırıldıktan sonraki ilk saat içerisinde 0. (bazal ölçüm), 5., 15., 35., 60.ıncı dakikalarda ve sonraki 23 saat içinde saatte bir ve daha sonraki 24 saat içinde de 2 saatte bir yatarak sağlam koldan sistemik kan basınçları ve nabız ölçümleri kaydedildi. Gerek çalışma başlangıcında gerekse çalışma devam ederken, antihipertansif kullanımının gerekli olduğu 10 hasta (nimodipin grubunda 2, kontrol grubunda 8 hasta) çalışma dışı bırakıldı ve değerlendirmeye nimodipin grubundan 48, kontrol grubundan 42 hasta alınmış oldu. Tüm hastalar akut serebrovasküler olay tedavi protokolüne alındı ; Mannitol (ilk 24 saat içinde 400-500 cc/gün), deksametazon (16mg/gün) , antioksidanlar ( E vitamini, C vitamini, sistein), hemorajik hastalara (transamin), iskemik hastalara (asetil salisilik asit, pentoksifilin ve ginko biloba) dozları standardize edilerek verildi. Gerekliğinde diabetes mellitusu olan hastalara insülin, kalp yetmezliği olan hastalara digoxin eklendi.

Eldedilen veriler genel değerlendirmenin yanı sıra, hastaların girişteki Glasgow koma skalasına, nimodipin'in verilmiş yoluna, hipertansiyon veya kalp yetmezliği'nin eşlik edip

Tablo-2: Genel olarak grupların ölçüm değerlerinin özellikleri

	Nimodipin (n=48)	Kontrol (n=42)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	129.4 - 146.8	137.0 - 146.6
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	144.5 - 130.8	146.6 - 137.5
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	75.0 - 85.9	81.4 - 88.2
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	85.9 - 75.5	86.4 - 83.4
Ortalama nabız ölçüm aralığı	78.7 - 88.5	83.9 - 90.4
İlk ve son ortalama nabız	88.4 - 80.3	90.4 - 83.9



Şekil -1a: Genel olarak nimodipin ve kontrol grubunun ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği  
Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 1995,1;1:21-31

etmemesine göre alt gruplara ayrılarak değerlendirildi.

Sonuçların değerlendirilmesinde, her bir grup içindeki kan basıncı ve nabız ölçümleri 2 yönlü varyans analizi ve çoklu ortalamaların karşılaştırılması için TUKEY W testi, her iki grup arasındaki ortalamaların karşılaştırılması için de student's t testi kullanıldı.

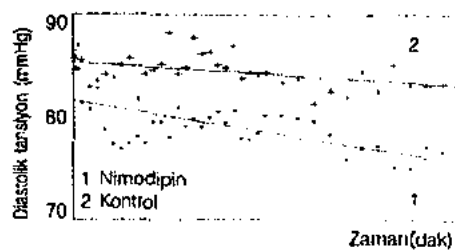
## SONUÇLAR

İki yönlü varyans analizi sonuçları :Gerek genel, gerekse alt gruplarda nimodipin ve kontrol grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçümleri kişiler arasında anlamlı derecede farklı bulunmuştur (p<0.001). Bu da hem genel olarak hem de alt grupların heterojen olduğunu göstermektedir.

Genel sonuçlar : Grupların genel özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 1, 2, ve 3'de gösterilmiştir. Nimodipin grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamaları ilk saatlerden itibaren kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Şekil 1a,1b,1c).

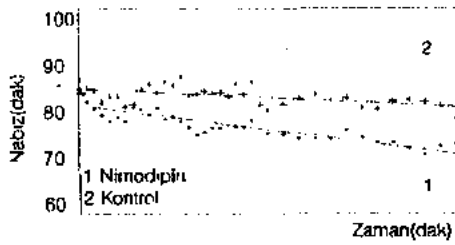
Tablo-1: Genel olarak grupların özellikleri

	Nimodipin (n=48)	Kontrol (n=42)
Erkek/kadın	22/26	23/19
Yaş aralığı	35-86	19-85
Yaş ortalaması SH	62.901.53	63.862.12
Serebral enfarkt	23	31
GIA	4	4
Beyin sapı enfarktı	0	1
Borderzon enfarkt	5	2
Laküner enfarkt	2	1
Serebellar enfarkt	4	0
SAK	2	0
Intraserebral kanama	7	3
Beyin sapı kanaması	1	0



Şekil -1b: Genel olarak nimodipin ve kontrol grubunun ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği

Şekil-1e: Genel olarak nimodipin ve kontrol grubunun ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği



### Glasgow koma skalası 12 ve üzerindeki

Grubun özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 3 ve 4'de verilmiştir. Nimodipin grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı ölçüm ortalamaları ilk saatlerden başlayarak, nabız ölçüm ortalamaları ise daha ileri saatlerden başlamak üzere kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Şekil 2a,2b,2c).

Tablo -3: Genel olarak ve alt gruplarda sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamalarının kontrol grubuna göre olan istatistiksel farklılıkları (p değerleri -student's t testi).

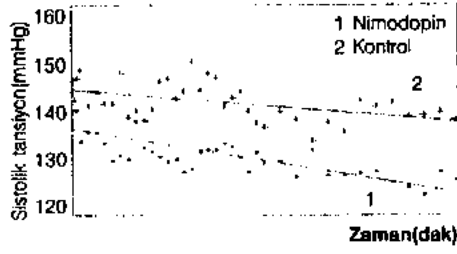
zaman	Genel değerlendirme			Glasgow koma skalası 12			Glasgow koma skalası		
	sistolik	diastolik	nabız	sistolik	diastolik	nabız	sistolik	diastolik	nabız
60.dak	<0.05	<0.05		<0.001	<0.01				
3.saat					<0.05				
4.saat		<0.01		<0.05	<0.01				
5.saat	<0.01	<0.01		<0.01	<0.01				
6.saat	<0.01	<0.001		<0.01	<0.001				
7.saat		<0.001		<0.05	<0.001				
9.saat		<0.001	<0.05		<0.001				
10.saat		<0.05			<0.01				
11.saat	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01					<0.05
12.saat	<0.05	<0.001	<0.05	<0.01	<0.001				
13.saat			<0.01	<0.05	<0.05	<0.01			
14.saat	<0.01	<0.05	<0.05	<0.001	<0.01				
15.saat	<0.05	<0.001	<0.01	<0.001	<0.001	<0.001			
16.saat	<0.05	<0.001	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01		<0.05	
17.saat	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.001	<0.05			
18.saat		<0.05	<0.01	<0.01	<0.01				<0.05
19.saat		<0.001	<0.01		<0.001				<0.05
20.saat		<0.01	<0.001		<0.01				<0.01
21.saat		<0.01	<0.01	<0.01	<0.001				<0.05
22.saat		<0.001	<0.01	<0.01	<0.001				<0.05
23.saat		<0.01	<0.05		<0.001				
24.saat		<0.05							
26.saat			<0.01	<0.05	<0.01				<0.05
28.saat			<0.01	<0.01	<0.01				<0.001
30.saat			<0.001						<0.001
32.saat	<0.01	<0.05	<0.01	<0.05	<0.01				<0.001
34.saat		<0.01	<0.05		<0.01				<0.01
36.saat	<0.01	<0.001	<0.01	<0.001	<0.001				<0.01
38.saat	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				<0.01
40.saat	<0.05	<0.001	<0.001	<0.01	<0.001	<0.05		<0.05	<0.05
42.saat	<0.05	<0.001	<0.001	<0.01	<0.001	<0.05			<0.01
44.saat	<0.05	<0.01	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001			
46.saat	<0.05	<0.001	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01			
48.saat	<0.05	<0.001	<0.05	<0.01	<0.001	<0.01			

Tablo -4: Glasgow koma skalası 12 ve üzerinde olan grupların ortalama ölçüm değerlerinin özellikleri.

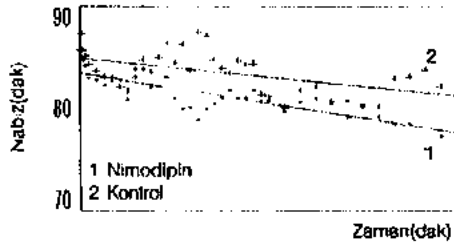
	Nimodipin (n=31)	Kontrol (n=23)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	124.0 - 145.2	134.4 - 149.4
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	145.2 - 126.9	143.9 - 138.5
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	74.0 - 86.0	81.3 - 92.0
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	86.0 - 75.0	87.0 - 87.6
Ortalama nabız ölçüm aralığı	76.0 - 85.1	79.2 - 87.5
İlk ve son ortalama nabız	85.1 - 78.1	85.8 - 82.5

Uzuner ve ark.

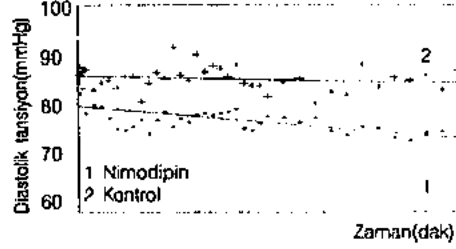
Şekil - 2a: Glasgow koma skalası 12 ve üzerinde olanlarda ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 2c: Glasgow koma skalası 12 ve üzerinde olanlarda ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 2b: Glasgow koma skalası 12 ve üzerinde olanlarda ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği

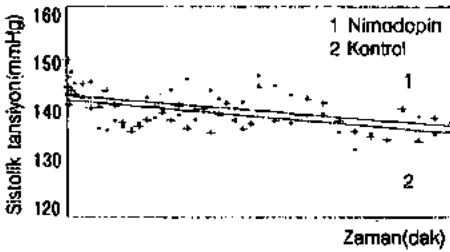


Glasgow koma skalası 11 ve altındakiler: Grubun özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 3 ve 5'de verilmiştir. Nimodipin grubunda diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmasına karşın sistolik kan basıncı ölçüm ortalamalarında anlamlı derecede düşüş gösterilememiştir (Şekil 3a,3b,3c).

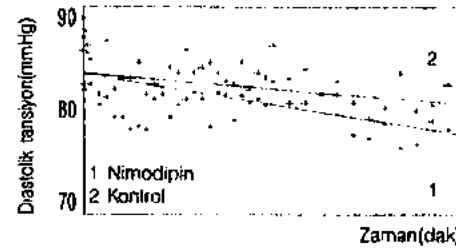
Tablo - 5: Glasgow koma skalası 11 ve altında olan grupların ortalama ölçüm değerlerinin özellikleri

	Nimodipin (n=17)	Kontrol (n=19)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	132.9 - 149.7	134.5 - 149.7
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	143.2 - 137.9	149.7 - 136.3
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	76.5 - 88.9	79.0 - 86.3
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	85.9 - 76.5	85.8 - 79.5
Ortalama nabız ölçüm aralığı	81.0 - 95.0	85.5 - 96.1
İlk ve son ortalama nabız	94.6 - 84.3	95.9 - 85.5

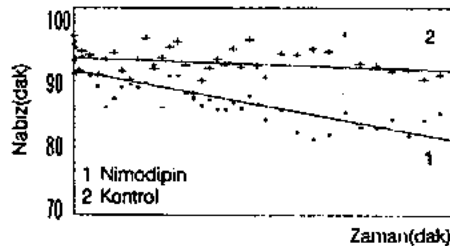
Şekil -3a: Glasgow koma skalası 11 ve altında olanlarda ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil -3b: Glasgow koma skalası 11 ve altında olanlarda ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil -3c: Glasgow koma skalası 11 ve altında olanlarda ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği

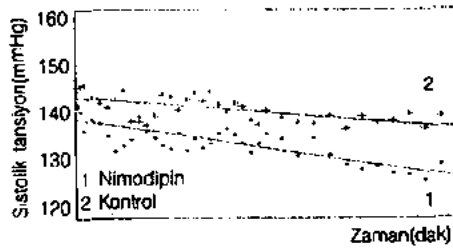


Oral nimodipin kullanımı :Grubun özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 6 ve 7'de verilmiştir. Nimodipin grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı ölçüm ortalamaları ilk saatlerden başlayarak, nabız ölçüm ortalamaları ise daha ilkeri saatlerden başlamak üzere kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Şekil 4a,4b,4c).

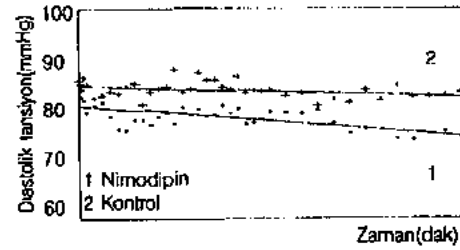
Tablo - 6 : Oral nimodipin kullanan grup ve kontrol grubunun ortalama ölçüm değerlerinin özellikleri

	Nimodipin (n=42)	Kontrol (n=42)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	127.1 - 144.8	137.0 - 146.6
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	144.8 - 129.1	146.6 - 137.5
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	74.8 - 85.6	81.4 - 88.2
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	85.6 - 74.9	86.4 - 83.9
Ortalama nabız ölçüm aralığı	77.9 - 88.2	83.9 - 90.4
İlk ve son ortalama nabız	87.6 - 79.6	90.4 - 83.9

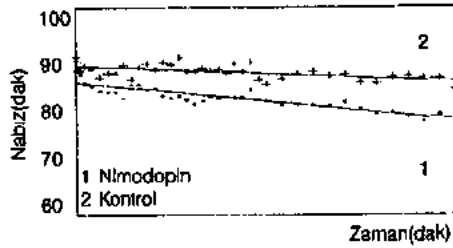
Şekil - 4a: Oral nimodipin kullanan grupta ve kontrol grubunda ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 4b: Oral nimodipin kullanan grupta ve kontrol grubunda ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 4c: Oral nimodipin kullanan grupta ve kontrol grubunda ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği



**İnfüzyon nimodipin kullanımı :** Grubun özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 7 ve 8'de verilmiştir. Nimodipin grubunda sistolik kan basıncı ölçüm ortalamaları ilk saatlerde kontrol grubuna göre anlamlı düşüşler göstermiş daha sonraki saatlerde ise anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Diastolik kan basıncı ölçüm ortalamaları ilk saatlerden başlamak üzere, nabız ölçüm ortalamaları ise daha geç saatlerde kontrol grubuna göre anlamlı düşüşler göstermiştir (Şekil 5a,5b,5c).

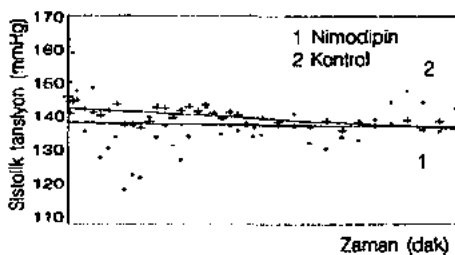
Tablo - 7: Alt gruplarda sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamalarının kontrol grubuna göre olan istatistiksel farklılıkları (p değerleri -student's t testi).

	Nimodipin (n=6)	Kontrol (n=42)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	120.0 - 163.3	137.0 - 146.6
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	142.5 - 142.3	146.6 - 137.5
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	68.3 - 100.0	81.4 - 88.2
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	88.3 - 80.0	86.4 - 83.9
Ortalama nabız ölçüm aralığı	80.7 - 97.0	83.9 - 90.4
İlk ve son ortalama nabız	94.0 - 84.7	90.4 - 83.9

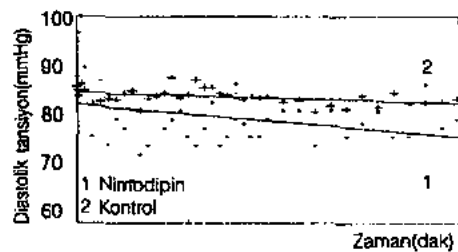
Table - 9: Hipertansiyonu olan grupların ortalama ölçüm değerlerinin özellikleri

zaman	Oral nimodipin			İnfüzyon nimodipin			Hipertansiyon var		
	sistolik	diastolik	nabız	sistolik	diastolik	nabız	sistolik	diastolik	nabız
5.dak				<0.05	<0.05				
15.dak					<0.01				
35.dak		<0.05		<0.05	<0.001			<0.05	
60.dak	<0.05	<0.05				<0.05			<0.05
2.saat									<0.01
3.saat									<0.05
4.saat		<0.05		<0.05	<0.01				<0.01
5.saat	<0.01	<0.01		<0.05					
6.saat	<0.01	<0.001				<0.05	<0.05	<0.01	
7.saat		<0.001		<0.001	<0.001	<0.05		<0.01	
8.saat				<0.01	<0.01				
9.saat		<0.01	<0.05	<0.01	<0.01				<0.05
10.saat		<0.05				<0.01		<0.01	
11.saat	<0.05	<0.05	<0.01		<0.05				<0.01
12.saat	<0.05	<0.001	<0.01		<0.05	<0.01		<0.05	<0.01
13.saat	<0.05		<0.01						<0.01
14.saat	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01				<0.001
15.saat		<0.01	<0.01		<0.001			<0.05	<0.001
16.saat		<0.01	<0.01		<0.01			<0.05	<0.001
17.saat		<0.01	<0.01						<0.01
18.saat			<0.01		<0.001				<0.01
19.saat		<0.01	<0.01		<0.001				<0.001
20.saat		<0.01	<0.001		<0.05	<0.05		<0.05	<0.001
21.saat		<0.01	<0.01			<0.01			<0.001
22.saat		<0.001	<0.01		<0.01	<0.05		<0.05	<0.001
23.saat		<0.01	<0.05		<0.05				<0.01
24.saat									<0.01
26.saat			<0.05						<0.01
28.saat			<0.01			<0.05			<0.001
30.saat			<0.01		<0.01	<0.01			<0.001
32.saat	<0.05	<0.05	<0.01			<0.05	<0.05		<0.001
34.saat	<0.05	<0.01	<0.05		<0.05			<0.01	<0.01
36.saat	<0.01	<0.001	<0.01				<0.01	<0.01	<0.01
38.saat	<0.05	<0.01	<0.01				<0.05		<0.01
40.saat	<0.01	<0.001	<0.001		<0.01			<0.001	<0.01
42.saat	<0.01	<0.001	<0.001		<0.05			<0.01	<0.001
44.saat	<0.01	<0.001	<0.001					<0.05	<0.001
46.saat	<0.05	<0.001	<0.001					<0.01	<0.001
48.saat	<0.01	<0.01	<0.01					<0.001	<0.01

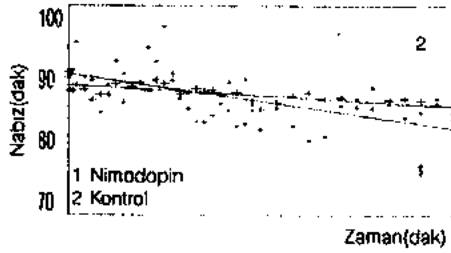
Şekil - 5a: İnfüzyon nimodipin kullanan grupta ve kontrol grubunda ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 5b: İnfüzyon nimodipin kullanan grupta ve kontrol grubunda ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



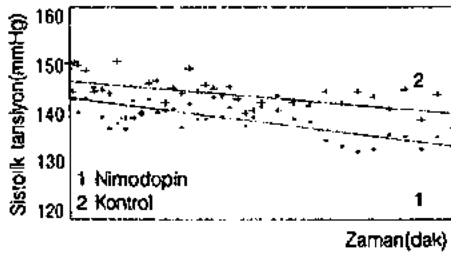
Şekil - 5c: İnfüzyon nimodipin kullanan grupta ve kontrol grubunda ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği



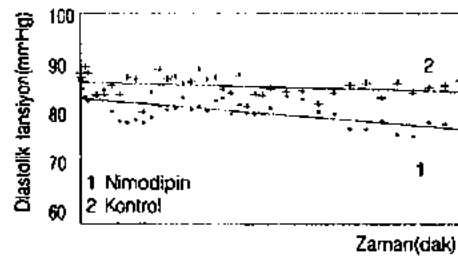
Tablo -8: İnfüzyon nimodipin kullanan grup ve kontrol grubunun ortalama ölçüm değerlerinin özellikleri

	Nimodipin (n=34)	Kontrol (n=24)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	132.7 - 148.5	137.3 - 150.0
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	147.4 - 134.3	149.4 - 137.3
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	76.8 - 87.5	81.3 - 90.0
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	87.5 - 77.8	88.8 - 87.3
Ortalama nabız ölçüm aralığı	79.5 - 89.9	86.1 - 94.2
İlk ve son ortalama nabız	89.5 - 80.8	94.1 - 86.1

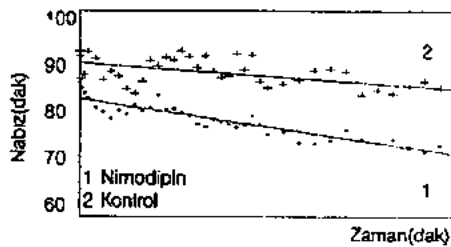
Şekil - 6a: Hipertansiyonu olanlarda ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 6b: Hipertansiyonu olanlarda ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 6c: Hipertansiyonu olanlarda ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği



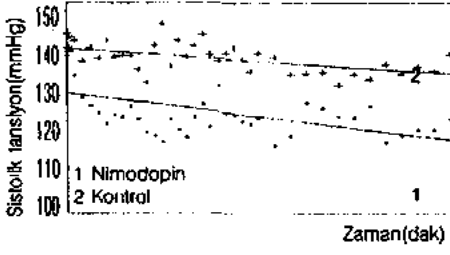
**Hipertansiyonu olmayan hastalar :** Grubun özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 10 ve 11'de verilmiştir. Nimodipin grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı ölçüm ortalamaları ilk saatlerden başlamak üzere, nabız ölçüm ortalamaları ise tek tük olmak üzere kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüşler göstermiştir ( Şekil 7a,7b,7c).

Tablo -8: İnfüzyon nimodipin kullanan grup ve kontrol grubunun ortalama ölçüm değerlerinin özellikleri

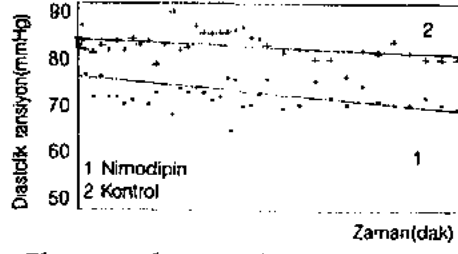
	Nimodipin (n=14)	Kontrol (n=18)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	116.4 - 142.5	130.6 - 145.0
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	137.5 - 122.5	142.8 - 137.8
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	68.6 - 85.7	76.1 - 88.3
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	82.1 - 70.0	83.3 - 79.4
Ortalama nabız ölçüm aralığı	76.9 - 86.3	79.3 - 86.3
İlk ve son ortalama nabız	85.8 - 79.0	85.3 - 80.9

Uzuner ve ark.

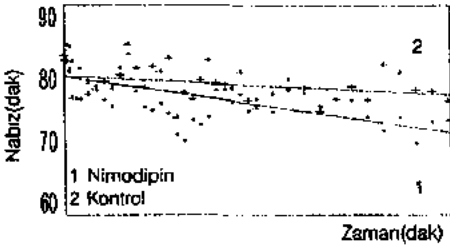
Şekil - 7a: Hipertansiyonu olmayanlarda ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 7b: Hipertansiyonu olmayanlarda ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 7c: Hipertansiyonu olmayanlarda ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği

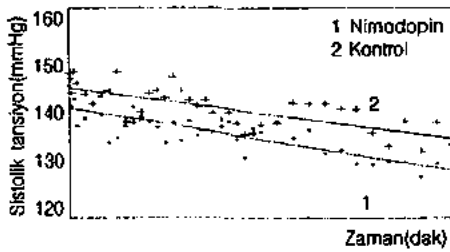


Glasgow koma skalası 11 ve altındakiler: Grubun özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 3 ve 5'de verilmiştir. Nimodipin grubunda diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmasına karşın sistolik kan basıncı ölçüm ortalamalarında anlamlı derecede düşüş gösterilememiştir (Şekil 3a,3b,3c).

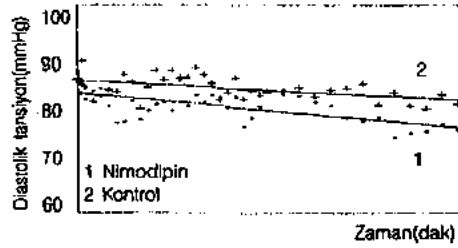
Tablo -10: Hipertansiyonu olmayanlarda ölçüm ortalama değerlerinin özellikleri

	Nimodipin (n=24)	Kontrol (n=22)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	127.9 - 147.8	132.7 - 147.7
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	145.0 - 130.0	147.5 - 133.9
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	74.6 - 87.1	80.0 - 89.1
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	87.1 - 76.0	85.7 - 80.1
Ortalama nabız ölçüm aralığı	77.8 - 89.0	85.0 - 93.9
İlk ve son ortalama nabız	88.2 - 80.3	92.6 - 85.0

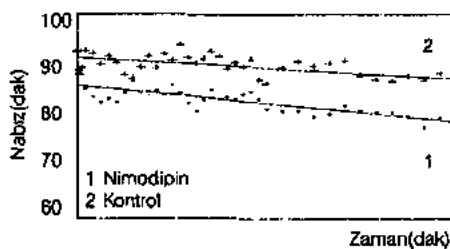
Şekil - 8a: Kalp yetmezliği olanlarda ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 8b: Kalp yetmezliği olanlarda ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 8c: Kalp yetmezliği olanlarda ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği



Kalp yetmezliği olmayan hastalar : Grubun özellikleri ve ölçümlerle ilgili bazı değerler tablo 11 ve 13'de verilmiştir. Nimodipin grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı ölçüm ortalamaları ilk saatlerden başlayarak, nabız ölçüm ortalamaları son saatlerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Şekil 9a,9b,9c).



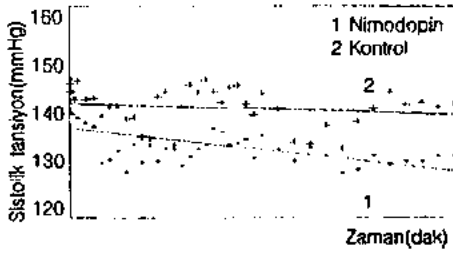
Tablo -3c: Alt gruplarda sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamalarının kontrol grubuna göre olan istatistiksel farklılıkları (p değerleri - student' s t testi).

zaman	Hipertansiyonu olmayanlar			Kalp yetmezliği olanlar			Kalp yetmezliği olmayanlar		
	sistolik	diastolik	nabız	sistolik	diastolik	nabız	sistolik	diastolik	nabız
0.dak									
5.dak									
15.dak									
35.dak									
60.dak						<0.05			
2.saat		<0.01				<0.01		<0.05	
3.saat	<0.05					<0.01			
4.saat	<0.01	<0.01				<0.01		<0.01	
5.saat	<0.001	<0.01		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
6.saat	<0.01	<0.01		<0.05	<0.01			<0.05	
7.saat	<0.01	<0.001					<0.05	<0.001	
8.saat	<0.05	<0.05							
9.saat	<0.05	<0.001				<0.05		<0.001	
10.saat	<0.05				<0.05				
11.saat	<0.01					<0.05	<0.05		
12.saat	<0.001	<0.001			<0.05			<0.01	
13.saat	<0.05					<0.01			
14.saat	<0.001	<0.05				<0.01		<0.05	
15.saat	<0.01	<0.001				<0.01	<0.05	<0.001	
16.saat	<0.05	<0.01				<0.01	<0.05	<0.001	
17.saat	<0.05	<0.001				<0.01	<0.05	<0.001	
18.saat	<0.01	<0.001	<0.05			<0.01		<0.01	
19.saat		<0.001				<0.05		<0.001	
20.saat	<0.05	<0.05				<0.01	<0.05	<0.01	<0.05
21.saat	<0.01	<0.001				<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
22.saat	<0.01	<0.001			<0.05	<0.05		<0.01	<0.05
23.saat	<0.05	<0.01						<0.001	
24.saat	<0.01	<0.05							
26.saat	<0.001	<0.001				<0.01		<0.05	
28.saat	<0.01	<0.001				<0.01		<0.05	
30.saat						<0.001			
32.saat		<0.01				<0.01		<0.05	
34.saat						<0.01		<0.05	
36.saat	<0.01	<0.05		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	
38.saat		<0.01				<0.05	<0.05	<0.01	
40.saat	<0.01	<0.001	<0.05		<0.01	<0.05	<0.05	<0.001	<0.01
42.saat	<0.01	<0.001			<0.05	<0.01	<0.05	<0.001	<0.01
44.saat	<0.01	<0.05				<0.01	<0.05	<0.05	<0.01
46.saat	<0.05	<0.01			<0.05	<0.01	<0.05	<0.01	
48.saat	<0.01	<0.01					<0.05	<0.001	

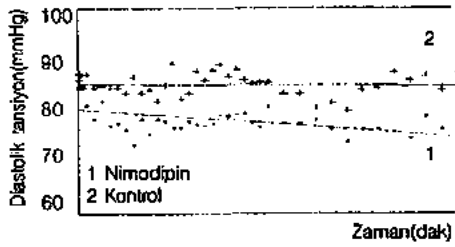
Tablo -11: Alt gruplarda sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamalarının kontrol grubuna göre olan istatistiksel farklılıkları (p değerleri - student' s t testi).

	Nimodipin (n=24)	Kontrol (n=20)
Ortalama sistolik tansiyon ölçüm aralığı	128.5 - 146.5	133.0 - 146.3
İlk ve son ortalama sistolik tansiyon	144.0 - 131.7	145.5 - 141.5
Ortalama diastolik tansiyon ölçüm aralığı	73.3 - 86.7	80.0 - 89.3
İlk ve son ortalama diastolik tansiyon	84.8 - 75.0	87.3 - 87.3
Ortalama nabız ölçüm aralığı	79.1 - 88.7	82.3 - 87.9
İlk ve son ortalama nabız	88.7 - 80.3	87.9 - 82.6

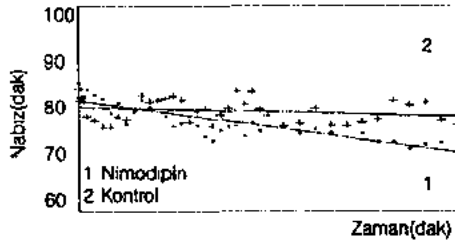
Şekil - 9a: Kalp yetmezliği olmayanlarda ortalama sistolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 9b: Kalp yetmezliği olmayanlarda ortalama diastolik kan basıncı ölçümlerinin trend grafiği



Şekil - 9c: Kalp yetmezliği olmayanlarda ortalama nabız ölçümlerinin trend grafiği



## TARTIŞMA

Bu çalışmamızda nimodipin ve kontrol gruplarında hem genel olarak hem de alt gruplarda sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçümlerinin kişiler arasında anlamlı derecede farklı olduğunu ( ki bu da grupların heterojenitesini göstermektedir ) saptadık.

Daha önce serebrovasküler olaylarda nimodipin ile yapılan çalışmalarda, nimodipin'in klinik gidiş ve sonuç üzerine olan etkileri üzerine yoğunlaşmış ve belirgin hipotansif etkinin sıklıkla yüksek dozlarda kullanıldığında ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (1,2,5,13-26). Önceki çalışmalarda kullanılan yüksek dozlarla uyumlu olmak üzere çalışmamızda oral nimodipin dozu 180mg/gün verilmiş, iv-infüzyon şeklinde verildiğinde ise doz 48 mg/gün olmuştur. Oral nimodipin verilen grupta ilk

saatlerden başlayarak sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı düşüşler göstermiştir. İnfüzyon grubunda ise sistolik kan basıncı ölçüm ortalamaları ilk saatlerde kontrol grubuna göre anlamlı düşüşler göstermiş, daha sonraki saatlerde ise kontrol grubu ile anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Diastolik kan basıncı ölçüm ortalamalarının seyri ise oral yoldan nimodipin verilen gruba benzemektedir. Bu sonuçlar önceki çalışmalarda belirtilen yüksek ve intravenöz yolla verilen nimodipin'in hipotansif etkisinin daha fazla olduğu yönündeki bulgularla uyumsuzdur. Glasgow koma skalası 11 ve altında olan hastalarda nimodipin'in hem sistolik hem de diastolik kan basıncı üzerinde düşürücü etkisinin anlamlı derecede olmaması bu hastalarda nimodipin'in bozulmuş serebral ve sistemik otonöregülasyonu fazlaca etkilemediğini düşündürmekte ve daha güvenle kullanılabilirliğini işaret etmektedir. Önceden bilinen hipertansiyonu olan veya olay sırasında hipertansiyonu olduğu düşünülen hastalar nimodipin'in hipotansif etkisine daha dirençli görünmektedir. Bu hastalarda da nimodipin kullanımı daha güvenle olabilecektir. Kalp yetmezliği olan hastalarda nimodipin'in hipotansif etkisi belirgin olarak görülmemiştir. Bunun nedeni ilacın etkisizliğinden çok kalp ve damar sisteminin uyarılara verdiği yanıtın kalp yetmezliği olan hastalarda azalmış olabileceğinden dolayı olabilir ve bu gibi durumlarda istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlenirse de dikkatli kullanım gerekli görülmektedir. Bu aykırılıklar dışında genel olarak ve tüm alt gruplarda; nimodipin grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı ile nabız ölçüm ortalamaları kontrol grubuna göre ilk saatlerden başlamak üzere anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Özellikle nabız ölçüm ortalamaları gerek genel gerekse alt gruplarda sürekli kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüşler göstermiştir. Bu sonuçlar nimodipin'in bradikardi yapıcı etkisinin olduğunu da göstermektedir. İlacın atrial fibrilasyonu veya diğer tip taşiaritmileri olan hastalarda kullanılabilirliği öne sürülebilir.

Her ne kadar çalışma sonuçlarımız nimodipin'in istatistiksel olarak anlamlı kan basıncı ve nabız düşüşleri gerçekleştirdiğini gösterse de hiç bir hastada tedaviyi bıraktıracak düzeyde kan basıncı ve nabız azalması ortaya çıkmamıştır. Bilindiği gibi nimodipin voltaja bağlı kalsiyum kanal blokleri olması dolayısıyla özellikle iskemik serebrovasküler olaylarda akut, hatta hiper akut

dönemde, bir çok araştırmada gösterildiği gibi ilk 12 saat içerisinde verildiğinde, ve deneysel araştırmalarda da gösterildiği gibi iskemi öncesi dönemde profilaktik amaçla verildiğinde yararlı etkisi gözlenmektedir. Primer yada sekonder subaraknoid kanama olguları dışında, ki bu vakalarda nimodipin kullanımı vazospazmı önlemek ya da azaltmak amacı ile daha uzun süre kullanılabilir, diğer serebrovasküler olaylarda nimodipin kullanımı yoğun kan basıncı ve nabız izlemi ile akut dönemde sınırlandırılabilir.

## KAYNAKLAR

- Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MDM, Teasdale GM, Foy PM, Humphrey PRD, Lang DA, Nelson R, Richards P, Sinar J, Bailey S, Skene A. Effect of oral nimodipin on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipin trial. *Br Med J*. 1989; 299: 636-642.
- Rousseaux P, Comis P, Bazin A, Peruzzi P, Scherpereel B, Bernard MH, Bertault R, Graftieux JP. Comparison of 2 consecutive series of aneurysmal subarachnoid hemorrhage with or without nimodipin and study of temperature curve. *Neurochirurgie*. 1993; 39(3):157-65.
- Luft FC, Haller H. Calcium channel blockers in current medical practice: an update for 1993. *Clin Exp Hypertens*. 1993 Nov; 15(6): 1263-76.
- Fisher M, Grotta J. New uses for calcium channel blockers. Therapeutic implications. *Drugs*. 1993 Dec; 46(6): 961-75.
- Popovic, Danks RA, Siu KH. Experience with nimodipin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Med J Aust*. 1993 Jan 18; 158(2): 91-4.
- Uematsu D, Greenberg JH, Hickey WF, Reivich M. Nimodipin attenuates both increase in cytosolic free calcium and histologic damage following focal cerebral ischemia and reperfusion in cats. *Stroke*. 1989; 20:1531-37.
- Danks AM, Hammond DN, Wainer BH, Van-Buskirk RC, Isaacson RL. Cellular alterations produced by the experimental increase in intracellular calcium and the nature of protective effects from pretreatment with nimodipin. *Brain Res Mol Brain Res*. 1992 Nov; 16(1-2): 168-72.
- Nelson C, Finger S, Simons D. Effects of nimodipin on two neurologic measures sensitive to sensorimotor cortex damage. *Exp Neurol* 1993 Feb; 119(2): 302-8.
- Carceller F, Roda JM, Gutierrez-Molina M, Lopez-Pajarez R, Albarino AR, Diez-Tejedor E. Can nimodipin prevent ischaemic reperfusion injury in the rat brain? *Neurol Res*. 1993 Dec; 15(6): 395-400.
- Özdemir G, Torun Ş, Öner Ü, Erol K, Cingi M. Deneysel serebral iskemide nikardipin'in etkileri. *Anadolu Tıp Dergisi*. 1993; 15(1): 19-25.
- Torun Ş, Özdemir G, Erol K, Bengi T, Öner Ü, Cingi M. The effects of Ginkgo Biloba in a rat model of cerebral ischemia: An electron microscopic study. 2nd International Conference on Stroke, Geneva, Switzerland, 1993, p. 65.
- Schindler I, Weindlmayr-Goettel M, Susani M, Gilly H, Steinbereithner K. Effects of nimodipin on regional blood flow in heart and brain during cardiopulmonary resuscitation in pigs. *Anesth Analg*. 1994 Jan; 78(1): 87-93.
- Gelmers HJ, Gerter K, de Weerd CJ, Wiezer JHA. A controlled trial of nimodipin in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1988; 318: 203-207.
- Fagan SC, Gengo FM, Bates V, Levine SR, Kinkel WR. Effect of nimodipine on blood pressure in acute ischemic stroke in humans. *Stroke* 1988; 19:401-402.
- Paci A, Ottaviano P, Trenta A, Iannone G, Santis LD, Lancia G, Moschini E, Caroci M, Amigoni S, Caresia L. Nimodipin in Acute Ischemic Stroke: a double-blind controlled study. *Acta Neurol Scand*. 1989; 80: 282-286.
- Bogousslavsky J, Regli F, Zumstein V, Köbberling W. Double-blind study of nimodipin in non-severe stroke. *Eur Neurol*. 1990; 30: 23-26.
- Martinez-Vila E, Guillén F, Villanueva JA, Matias-Guiu J, Bigorra J, Gil P, Carbonell A, Martínez-Lage JM. Placebo-controlled trial of nimodipin in the treatment of acute ischemic cerebral infarction. *Stroke* 1990; 21:1023-1028.
- Trust Study Group. Randomised, double-blind, placebo controlled trial of nimodipin in acute stroke. *Lancet*. 1990; 336: 1205-1209.
- Grotta JC. Clinical aspects of the use of calcium antagonists in cerebrovascular disease. *Clin Neuropharmacol*. 1991; 124: 373-390.
- Kaste M, Fogelholm R, Erilä T, Palmöäki H, Murrow K, Rissanen A, Sarna S. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Nimodipin in Acute Ischemic Hemispheric Stroke. *Stroke*. 1994; 25: 1348-1353.
- Wimalaratna HSK, Capildeo R. Nimodipine in Acute Ischaemic Cerebral Hemisphere Infarction. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4:179-181.
- Krämer G, Tettgenborn B, Schmutzhard E, Aichner F, Schwartz A, Busse O, Hornig C, Ladurner G. Nimodipine in Acute Ischemic Stroke: Results of the Nimodipine German-Austrian Stroke Trial. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4:182-188.
- Hennerici M, Krämer G, North PM, Schütz H, Tettgenborn D. Nimodipine in the Treatment of Acute MCA Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4:189-193.
- Norris JW, LeBrun LH, Anderson BA. Intravenous Nimodipine in Acute Ischaemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1994; 4:194-196.
- Mohr JP, Orgogozo JM, Harrison MJC, Hennerici M, Wahlgren NG, Gelmers JH, Martinez-Vila E, Dycka J, Teenborn D. Meta-Analysis of Oral Nimodipine Trials in Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* . 1994; 4:197-203.
- Wahlgren NG, MacMahon DG, De Keyser J, Indredavik B, Ryman T. Intravenous nimodipine West European Stroke Trial (INWEST) of Nimodipine in the Treatment of Acute Ischaemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1994; 4:204-210.
- The American Nimodipine Study Group. Clinical trial of nimodipine in acute ischaemic stroke. *Stroke* 1992; 23:3-8.
- Fisher M, Bogousslavsky J. A Glimmer of Hope for Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1994; 4:177-178.