

# Kronik Stabil Angina Pektorisi Olan Normotensif Olgularda Nikardipin'in Antianginal, Antiiskemik Etkinliği

Dr. Cahit KOCAKAVAK, Doç. Dr. Emine KÜTÜK, Prof. Dr. Siber GÖKSEL,  
Dr. Ferruh GÜRKAYNAK

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

## ÖZET

Bu çalışma yeni bir kalsiyum antagonisti olan nikardipin'in antianginal, antiiskemik etkinliğini araştırmak üzere kronik stabil anginal pektorisisi olan normotensif 16 olgu üzerinde plasebo kontrollu olarak yapıldı. Hastaları 20 mg nikardipin veya plasebo günde 3 defa ve oral olarak, 1 hafta süre ile verildi. Ertesi hafta, nikardipin alanlara plasebo, plasebo alanlara da aynı şekilde nikardipin verildi. Çalışma süresince, sadece angina hissettiklerinde, hastaların issosobid dinitrat (ISDN)'in dilatü tabletlerinden almalarına izin verildi. Her dönem sonunda ve son nikardipin veya plasebo dozundan 3 saat sonra hastalara ergometrik bisiklet egzersiz testi uygulandı. Egzersiz testine maksimal yüke veya tolere edilebilen maksimal yüke varıncaya kadar devam edildi ve şu parametreler değerlendirildi: hastaların haftalık ISDN tüketimi, istirahat sırasındaki kalp hızı (KH), sistolik kan basıncı (SKB) ve "double product" (DP) (=KHxSKB), egzersiz testinde maksimal veya tolere edilebilen maksimal yük verildiği sıradaki KH, SKB ve 1 mm ST segment çökmesi, angina pektoris oluşması için geçen süreler, maksimal ST segment çökmesi ve tolere edilebilen maksimal yük.

Sonuç olarak çalışmamız, günde 3 defa 20 mg dozunda ve oral olarak verilen nikardipin'in antianginal, antiiskemik etkinliğinin olduğu ve bunun miyokardın oksijen gereksinimini düşürmesi ve muhtemelen koroner kan akımını artırması ile ilgili olduğunu ve nikardipin'in ciddi yan etkisi olmadığını gösterdi.

**Anahtar kelimeler:** Nikardipin, kronik stabil angina pektoris

Kalsiyum antagonistlerinin koroner arter hastalığı (KAH) ve sistemik hipertansiyonun tedavisindeki etkinlikleri kanıtlanmıştır (1). Nikardipin de esas olarak sistemik hipertansiyon tedavisinde önerilmiş, kimyasal yapısı nifedipin'e benzeyen, dihidropiridin grubu bir kalsiyum antagonistidir (2). Son birkaç yıl

içinde yapılmış çalışmalar nikardipin'in koroner hemodinami ve miyokard metabolizması üzerine olumlu etkileri olduğunu, antianginal ve antiiskemik etkilerinin olduğunu göstermiştir (3-9). Bununla birlikte, antianginal ve antiiskemik etkilerinin doza bağımlı olduğu ve doz arttıkça etkisinin artışına paralel olarak yan etkilerinin arttığı bildirilmiştir (9). Bu nedenlerle, bu çalışmada normotensif kronik stabil angina pektorisisi olan olgularda, günde 3 defa 20 mg dozunda oral olarak verilen nikardipin'in antianginal, antiiskemik etkinliği ve oluşturduğu yan etkiler araştırıldı.

## MATERYEL ve METOD

Çalışma Mart, 1989-Eylül, 1989 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde kronik stabil angina pektorisisi olan ve KAH bulunduğu anjiyografik olarak kanıtlanmış 14 'ü erkek, 2 'si kadın toplam 16 hasta üzerinde ve plasebo kontrollu olarak yapıldı.

Hastaların yaşları ortalama 57±16 (34-65 arasında) idi. En az 6, en çok 120 aylık (ortalama 34±28) tipik stabil efor anginası öyküsü mevcuttu. Hastaların 8(% 50)'nin 2, 6(% 38)'nin 3 ve 2(% 12)'nin 1 majör koroner arterinde veya önemli dallarında önemli (≥ % 50) lümenal darlık mevcuttu.

Aşağıdaki özellikleri olanlar çalışmaya alınmadı: İstirahat sırasında angina pektorisisi olanlar, 4 ay içinde akut miyokard infarktüsü geçirme öyküsü olanlar, konjestif kalp yetmezliği semptom ve bulguları bulunanlar, kardiyomegalisi olanlar (telekardiyogramda kardiyotorasik oran > % 55), arteriyel hipotansiyonu (sistolik basınç < 100 mmHg) olanlar, sistemik hipertansiyonu olanlar (sistolik/diyastolik basınç > 160/95 mmHg) olanlar, doğumsal veya diğer edinsel kalp hastalığı bulunanlar, senkop atağı öyküsü olanlar, ventriküler takikardi veya fibrilasyon atağı geçirmiş olanlar, elektrokardiyogram (EKG)'larında atriyoventriküler veya intraventriküler iletim bozukluğu olanlar, Wolff-Parkinson-White sendromu, kardiyak aritmisi bulunanlar, egzersiz yapmaya engel olabilecek ortopedik, periferik nöro-vasküler hastalığı veya serebrovasküler hastalığı olanlar, koroner arteriyogra-

filerinde sol ana koroner arter hastalığı olanlar, karaciğer veya böbrek hastalığını düşündürecek fizik veya laboratuvar bulgusu olanlar.

#### *Araştırmanın yapılışı:*

Çalışmaya alınan hastaların almış oldukları kardiyolojik ve antianginal ilaçlar araştırmaya başlanılmamasından en az 3 gün önce kesildi. Bu süre içinde göğüs ağrısı hissettiklerinde ISDN'in dilaltı tabletlerinden almalarına izin verildi. Bu süre sonunda hastalara 1 hafta süre ile 20 mg'lık nikardipin tabletlerinden veya her yönden aynı özellikleri taşıyan ve aynı firma (Sandoz) tarafından imal edilmiş olan plasebo tabletlerinden oral olarak ve yemeklerden 2 saat önce olmak üzere günde 3 defa 1 tablet şeklinde olmak üzere 1 hafta süre ile verildi. 1 hafta sonunda, plasebo alanlara nikardipin, nikardipin alanlara da plasebo tabletleri aynı şekilde verildi. Bir haftalık dönemler sonunda hastalar sabah aç karına ve son ilaç veya plasebo dozundan 3 saat sonra ergometrik bisiklet egzersiz testine alınarak, değerlendirilmeler yapıldı. Egzersiz testinden en az 3 saat önce hastaların sigara içmelerine izin verilmedi. Hastaların plasebo veya nikardipin aldıkları dönemlerde, sadece göğüs ağrısı hissettiklerinde ISDN'in dilaltı tabletlerinden almalarına izin verildi ve hastalardan aldıkları ISDN miktarlarını kaydetmeleri istendi.

#### *Ergometrik bisiklet egzersiz testinin uygulanışı:*

Hastalar egzersiz testine alınmadan önce 5 dakika oturur pozisyonda istirahat ettirildi. Takiben bisiklet üzerinde ve oturur pozisyonda 12 derivasyonlu EKG kayıtları ve sağ koldan sfigmomanometre ile kan basınçları alındı. Takiben hastaları bisiklete alıştırma amacı ile 2 dakika süre ile yük verilmeksizin bisiklet pedalı çevirtirildi. Takiben mekanik frenle 25 watt'lık yük verilerek, egzersiz testine başlandı. Her 2 dakikada bir 25 watt'lık yük artışı yapılarak hedeflenen maksimal yük olan 150 watt'a kadar veya tolere edilebilen maksimal yüke kadar çıkıldı. Her yük artışı yapıldığından önce, kan basınçları aynı şekilde ölçülerek, aynı şekilde EKG kaydı alındı. Egzersiz testi boyunca devamlı olarak 12 derivasyonlu EKG monitörden izlendi. Herhangi bir derivasyonla "down sloping" veya horizontal tarzında ve 80 msn veya daha uzun süre devam eden 1 mm ST segment çökmesi görüldüğünde, 1 mm ST segment çökmesinin oluşması için geçen süre kaydedildi. ST çökmesi EKG kaydı ile de kontrol edildi. Takiben teste devam edildi. Hastalar senkop, başdönmesi, aşırı yorulma, tipik angina pektoris veya nefes darlığı tanımladıkları zaman, EKG monitöründe 3 mm veya daha fazla ST segment çökmesi, aritmi (ardarda gelen 2 veya daha fazla ventriküler esktrasistol) görüldüğünde ve sistolik kan basıncının 20 mmHg veya daha fazla düşmesi halinde egzersize son verildi. Test sırasında hastalar tipik angina pektoris tanımladıklarında teste başlanmasından, angina pektoris oluşuncaya kadar geçen süre kaydedildi. Angina oluşmadığı durumlarda maksimal efor süresi angina pektoris oluşması için geçen süre olarak alındı.

#### *Çalışmada değerlendirilen parametreler:*

1- İstirahat sırasındaki kalp hızı (KH), 2- İstirahat

sırasındaki sistolik kan basıncı (SKB), 3- İstirahat sırasındaki "double product" (DP) (= KHxSKB), 4- Haftalık ISDN tüketimi, 5- 1 mm ST segment çökmesi için geçen süre, 6- Angina pektoris oluşması için geçen süre, 7- Tolere edilebilen maksimal yük, 8- Egzersiz testinde maksimal yük uygulandığı sırasındaki maksimal KH, 9- Egzersiz testinde maksimal yük uygulandığı sırasındaki SKB, 10- Egzersiz testinde maksimal yük uygulandığı sırasındaki DP 11- Maksimal efor süresi, 12- Herhangi bir EKG derivasyonunda egzersiz testi sırasında oluşan maksimal ST çökmesi.

#### *İstatistiksel değerlendirmenin yapılışı:*

Plasebo ve nikardipin verilen dönemlerdeki parametreler "paired" t testi yöntemi ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik Anabilim Dalı'nda değerlendirildi.

## BULGULAR

Plasebo ile nikardipin'in hastaların haftalık ISDN tüketimi, istirahat sırasındaki KH, SKB ve DP üzerine olan etkilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre, nikardipin hastaların ISDN tüketimini ve SKB'larını anlamlı şekilde düşürdü (sırası ile  $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ). Buna karşılık, istirahat sırasındaki KH ve DP yönünden plasebo ile nikardipin arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

Plasebo ile nikardipin'in hastaların egzersiz testinde ve tolere edilebilen maksimal yük verilmesi sırasındaki KH, SKB ve DP'leri üzerine olan etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre, nikardipin KH'nı etkilemezken ( $p>0.05$ ), SKB ve DP'ı anlamlı şekilde düşürdü (sırası ile  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ).

Tablo 1. Plasebo ve nikardipin'in hastaların haftalık isosorbid dinitrat tüketimi, istirahat kalp hızı, sistolik kan basıncı ve "double product" üzerine etkileri (ortalama±standart sapma değerleri)

	Plasebo	Nikardipin	p değeri
ISDN tüketimi (mg)	106±26	76±26	<0.001
KH (vuru/dak.)	87±22	90±12	>0.05
SKB (mmHg)	134±17	116±21	<0.05
DP(vuru/dk.x mmHg)	11414±3458	10136±1666	>0.05

Kısaltmalar: ISDN-isosorbid dinitrat, KH-kalp hızı, SKB-sistolik kan basıncı, DP- "double product".

Tablo 2. Plasebo ve nikardipin'in egzersiz testinde ve tolere edilebilen maksimal yük verilisi sırasındaki kalp hızı, sistolik kan basıncı ve "double product" üzerine olan etkileri (ortalama±standart sapma değerleri)

	Plasebo	Nikardipin	p değeri
KH (vuru/dak.)*	143±13	149±10	>0.05
SKB (mmHg)*	150±20	130±11	<0.001
DP(vuru/dk.x mmHg)*	21463±3471	19572±2562	<0.01

\* Kısaltmalar Tablo 1'in altında verilmiştir.

Tablo 3. Plasebo ve nikardipin'in 1 mm ST segment çökmesi oluşması için geçen süre, angina pectoris oluşması için geçen süre, maksimal egzersiz süresi, tolere edilebilen yük ve maksimal ST segment çökmesi üzerine olan etkileri (değerler ortalama ±standart sapma)

	Plasebo	Nikardipin	p değeri
1mm ST seg.ç.s.(dk).	3.8±1.7	5.8±1.8	<0.001
AP s. (dakika)	6.1±2.5	8.6±3.1	<0.001
MES (dakika)	7.5±2.7	10.6±3.0	<0.001
T-maks.yük (watt)	100±22	115±22	<0.01
M-ST seg. ç. (mm)	2.1±0.7	1.5±0.5	<0.01

Kısaltmalar: 1mm ST seg.ç.s.- 1mm ST segment çökmesi için geçen süre, AP s.- AP oluşması için geçen süre, MES- maksimal egzersiz süresi, T-maks.yük- tolere edilebilen maksimal yük, M-ST seg.ç.- maksimal ST segment çökmesi.

Plasebo ile nikardipin'in egzersiz testi sırasındaki, 1 mm ST segment çökmesi için ve angina pectoris oluşabilmesi için geçen süre, maksimal egzersiz süresi, tolere edilebilen maksimal yük ve maksimal ST segment çökmesi üzerine olan etkilerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 3'de gösterilmiştir. Buna göre, nikardipin 1 mm ST segment çökmesi için geçen süreyi ve angina pectoris oluşması için geçen süreyi ve tolere edilebilen maksimal yükü belirgin şekilde artırdı ve maksimal ST segment çökmesini azalttı (sırası ile, p<0.001, p<0.001, p<0.01, p<0.01).

Çalışmamızda nikardipin ile oluşan yan etkiler Tablo 4'de gösterilmiştir. Buna göre, 5(% 31) olguda baş ağrısı, 3(% 19) olguda çarpıntı hissi, 2(% 12)'şer ol-

Tablo 4. Nikardipin verilisi sırasında görülen yan etkiler

Yan etkiler	Olgu sayısı	%
Baş ağrısı .....	5 .....	31
Çarpıntı hissi .....	3 .....	19
Periferik ödem .....	2 .....	12
Yüzde kızarıklık ve ateş basma hissi .....	2 .....	12
Bulantı .....	1 .....	6
Halsizlik .....	1 .....	6

guda periferik ödem, yüzde kızarıklık ve ateş basma hissi ve birer (% 6) olguda halsizlik, bulantı görüldü. Hiçbir olguda bu yan etkiler nedeni ile nikardipin kesilmedi.

## TARTIŞMA

Miyokarda gelen oksijen miktarı ile miyokardın oksijen gereksinimi arasındaki kritik denge bozulduğundan miyokard iskemisi ve bunun sonucunda da iskemik EKG değişiklikleri ve angina pectoris oluşur. Miyokarda gelen oksijen miktarı büyük oranda koroner kan akımına bağlıdır. Koroner kan akımı koroner perfüzyon basıncı, koroner arteriyolar rezistans, koroner arterlerdeki darlığın derecesi ve koroner kollateral dolaşımın durumu tarafından belirlenir. Miyokardın oksijen gereksinimi ise başlıca KH, miyokard kontraktilitesi ve LV sistolik gerilimi tarafından belirlenir. LV sistolik gerilimi de LV genişliği ve intraventriküler zirve sistolik basınç ile doğru orantılıdır (10).

Kalsiyum antagonistleri kimyasal yapıları itibarıyla farklılık göstermelerine karşılık, tüm kalsiyum antagonistleri etkilerini kalp ve damar düz adele hücrelerine kalsiyum iyonu girişini önleyerek sağlarlar. Kalsiyum antagonistleri bu şekilde, periferik ve koroner vazodilatasyon oluşturarak, egzersiz ve stres durumlarında, miyokardın oksijen gereksinimini azaltarak ve koroner kan akımını artırarak, miyokard iskemisini ve dolayısı ile angina pectoris oluşumunu önlerler (1).



Nikardipin de dihidropiridin grubundan olan ve kimyasal yapısı itibiriyle nifedipin'e benzeyen yeni bir kalsiyum antagonistidir ve çok kuvvetli periferik ve koroner dilatör etkileri olduğu, koroner vasküler rezistansı düşürdüğü ve sonuçta koroner kan akımını artırdığı, buna karşılık, refleks takikardi yapabilme özelliği nedeniyle miyokardın oksijen gereksinimini düşürmediği, miyokard kontraktilitesini çok az etkilediği, bu etkilerin doza bağımlı olduğu ve doz artışı ile yan etkilerin arttığı bildirilmiştir (3-9).

Bu çalışmada da plasebo ile kıyaslandığında, nikardipin 1 mm ST segment çökmesi için geçen süreyi (= iskemik eşik), angina pectoris oluşması için geçen süreyi (= anginal eşik), maksimal egzersiz süresini ve egzersiz sırasında hastaların tolere edebildikleri maksimal yük miktarını artırdı. ST segment çöküşünü ve hastaların ISDN tüketimini ve dolayısı ile angina pectoris sıklık ve şiddetini düşürdü. Bu sonuçlar, oral olarak günde 3 defa 20 mg dozunda verilen nikardipin'in antianginal ve antiiskemik olarak etkin bir ilaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda nikardipin hastaların istirahat sırasındaki SKB'larını plaseboya göre önemli şekilde düşürdü. İstirahat sırasındaki KH ve pratikte miyokardın oksijen gereksiniminin dolaylı göstergesi olarak kabul edilen DP'ı ise etkilemedi. Buna karşılık, egzersiz testinde maksimal yük verilmesi sırasındaki KH'nı etkilemezken, SKB ve DP'ı düşürdü. Bu sonuçlar nikardipin'in belirlenen antianginal ve antiiskemik etkinliğinin miyokardın oksijen gereksinimini düşürmesi ile ve muhtemelen koroner kan akımını artırması ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

*Çalışmamızda en sık görülen yan etkiler:* baş ağrısı (% 31), çarpıntı hissi (% 19), yüzde kızarıklık ve ateş basma hissi (% 12), periferik ödem (% 12)'dir. Diğer seyrek yan etkiler ise bulantı ve halsizlik hissi idi. Hiçbir hastada bu yan etkiler nikardipin'in kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli değildi. Bu yan etkiler daha önce yapılmış araştırmalarda görülenler

ile çeşit ve sıklık yönünden benzerlik gösteriyordu (2,6, 8,9,30). Diğer yandan, bazı yayınlarda nifedipin ve nikardipin'in anginal atak sayı ve şiddetini artırdığını ve bu durumun oluşturdukları refleks takikardi ve hipotansiyona bağlı olduğu bildirilmiştir (8). Benzer durum çalışmamızda hiçbir olguda gözlenmedi.

Sonuç olarak bu çalışma oral olarak günde 3 defa 20 mg dozunda verilen nikardipin'in antianginal ve antiiskemik etkinliğinin bulunduğunu ve bunun miyokardın oksijen gereksinimini düşürmesi ile ve muhtemelen koroner kan akımını artırması ile ilgili olduğunu ve nikardipin'in ciddi yan etkisinin olduğunu gösterdi.

#### KAYNAKLAR

1. Rutherford JD, Braunwald E, Cohn PF: Chronic ischemic heart disease. In: Heart Disease. Braunwald E (ed) 3rd ed. Saunders Co., Philadelphia, 1988
2. Ram VS: Nicardipine for systemic hypertension: effects on blood pressure and target organ function. Am J Cardiol 59:25J, 1987
3. Visser CA, Koolen JJ, Wazel H, Dunning AJ: Hemodynamics of nicardipine in coronary artery disease. Am J Cardiol 59:9J, 1987
4. Pepine CJ, Lambert CR: Effects of nicardipine on coronary blood flow. Am Heart J 116:248, 1988
5. Feldman RL, MacDonald RG, Hill JA, Pepine CJ: Effects of nicardipine on determinants of myocardial ischemia occurring during acute coronary occlusion produced by percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 60:267, 1987
6. Agre K: An overview of the safety and efficacy of nicardipine in clinical trials. Am J Cardiol 59:31J, 1987
7. Pepine CJ, Lambert CR: Usefulness of nicardipine for angina pectoris. Am J Cardiol 59:13J, 1987
8. Scheidt S: Therapy for angina pectoris: Comparison of nicardipine with other antianginal agents. Am Heart J 116:254, 1988
9. Sklar J, Dennis III GW, Glode J, et al: Usefulness of nicardipine as monotherapy for chronic, stable angina. Am J Cardiol 63:1203, 1989
10. Pepine CJ, Feldman RL: Dynamic coronary blood flow reduction: supply side consideration (edi-