

Amlopidin ile Hipertansiyon Tedavisinin Sol Ventrikül Kitlesi ve Diyastolik Fonksiyonları Üzerine Etkisi*

Dr. Ali S. FAK, Dr. Metin OKUCU, Dr. Hakan TEZCAN, Dr. Gökhan BODUR, Prof. Dr. Ahmet OKTAY
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Hipertansif hastalarda amlodipin ile anti-hipertansif tedavinin sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonu üzerindeki etkisi incelendi. İki haftalık ilaçtan arındırma ve 4 haftalık tek-kör plasebo dönemi sonrasında hafif-orta dereceli sistemik hipertansiyonu olan ve ekokardiyografide SVH [sol ventrikül kitle indeksi (SVKI) kadınlarda $> 110 \text{ g/m}^2$, erkeklerde $> 134 \text{ g/m}^2$] ve diyastolik disfonksiyon (mitral E/A <1) saptanan hastalara amlodipin (5 mg/gün) verildi; gerektiğinde doz 10 mg/gün'e çıkarıldı. Antihipertansif tedavi verilen ve 6. ayda kan basıncı kontrol altında olan 30 hasta değerlendirilmeye alındı. Tedavi ile kan basıncı $164 \pm 13/104 \pm 6 \text{ mmHg}$ 'dan, 3. ayda $134 \pm 10/84 \pm 5 \text{ mmHg}$ 'ya ($p < 0.01$), 6. ayda $131 \pm 10/85 \pm 5 \text{ mmHg}$ 'ya ($p < 0.01$); SVKI ise $157.7 \pm 30.0 \text{ g/m}^2$ 'den 3. ayda $135.7 \pm 27.2 \text{ g/m}^2$ 'ye ($p < 0.01$), 6. ayda $131.8 \pm 24.9 \text{ g/m}^2$ 'ye ($p < 0.01$) düştü. Sol ventrikül kitlesindeki azalmanın esas olarak interventriküler septum kalınlığının azalmasına bağlı olduğu görüldü; bazal, 3. ve 6. ay değerleri sırasıyla 12.8 ± 0.2 , 11.7 ± 1.8 ($p < 0.05$) ve $11.2 \pm 1.8 \text{ mm}$ ($p < 0.01$) olarak bulundu. Mitral giriş akımı E/A oranlarında normale doğru düzelmeye birlikte birlikte anlamlı değişim gözlenmedi (bazal, 3. ve 6. ay değerleri sırasıyla 0.76 ± 0.23 , 0.83 ± 0.16 ve 0.86 ± 0.22). Sonuç olarak, amlodipinin (1) kan basıncı kontrol altına alınan hafif-orta şiddette hipertansiyon hastalarında sol ventrikül kitlesini 3. aydan itibaren azalttığı, (2) bu azalmanın 6. ayda da devam ettiği, (3) kitledeki azalmanın başlıca septum kalınlığındaki azalmaya bağlı olduğu ve (4) bu süre içinde diyastolik fonksiyonda anlamlı bir düzelmeye sağlamadığı bulundu.

Anahtar kelimeler: Sistemik hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, amlodipin

Sistemik hipertansiyona (HT) bağlı sol ventrikül hipertrofisinin (SVH) hipertansiyondan bağımsız bir risk faktörü olarak kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (1,2). Framingham çalışmasında da HT tedavisi ile SVH'ndeki ge-

rilemenin bu riskleri azalttığı görülmüştür (1). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (DD) ise hipertansif hastalarda çoğu zaman erken ortaya çıkmakta, hemodinamik ve klinik bozukluklara yol açmaktadır (3,4). Bu nedenlerle HT tedavisinde kan basıncının kontrolünün yanısıra DD'un da düzeltilmesi ve özellikle SVH'nin geriletilmesi klinik ve prognostik açıdan giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Uygun kan basıncı kontrolüne karşın, her ilaçla SVH'de gerileme ya da DD'da düzelmeye gösterilememektedir (5). Çalışmamızda hafif-orta şiddette sistemik hipertansiyonu ve buna bağlı SVH ve DD'ü olan 30 hastada kan basıncı prospektif olarak amlodipinle kontrol edildikten sonra, sol ventrikül kitlesi ve diyastolik fonksiyonu ekokardiyografik olarak incelenmiştir.

YÖNTEM ve HASTALAR

Çalışmaya alınma ölçütleri: Yeni tanı konmuş ya da eski, hafif-orta derecede hipertansiyonu olan 21-70 yaş arası kadın ve erkek hastalar ilk ekokardiyografik incelemelerinde SVH ve DD saptanması halinde çalışmaya kabul edildiler.

Hafif-orta derecede hipertansiyon, diyastolik kan basıncının 95-114 mmHg arasında olması, SVH, sol ventrikül kitle indeksinin (SVKI) kadınlarda $> 110 \text{ g/m}^2$, erkeklerde $> 134 \text{ g/m}^2$ (2) bulunması, DD ise, 'pulsed Doppler' ekokardiyografik incelemede mitral giriş erken akım hızının (E) geç akım hızından (A) düşük olması (mitral E/A <1) şeklinde tanımlandı (6).

Çalışma dışı tutulma ölçütleri: 1) Koroner arter hastalığı açısından öyküleri ya da klinik, elektrokardiyografik veya ekokardiyografik bulguları olan hastalar, 2) kalp yetersizliği öyküleri ya da kliniği olan hastalar, 3) hemodinamik açıdan önemli kapak hastalığı olan hastalar, 4) ikinci ve daha yüksek derecede kalp bloğu olan hastalar, 5) sistemik vazokonstriksiyon ya da vazodilatasyon yapan ilaçları herhangi bir nedenle almak durumunda olan hastalar çalışmaya alınmadı.

* Bu çalışma X. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde serbest bildiri olarak sunulmuştur.
Alındığı tarih: 16 Şubat, revizyon 14 Haziran 1995
Yazışma adresi: Dr. Ali Serdar Fak, Hüseyin Hüsnü Paşa Sok. Afşar Apt. 5/11 Göztepe-İstanbul

Çalışma planı: Çalışma planı Şekil 1'de özetlenmiştir.

i) Klinik kontrol ve kan basıncı izlemi: İki haftalık ilaçtan arındırma ve 4 haftalık tek kör plasebo dönemi sonrası kan basıncı ve ekokardiyografik kriterleri yukarıdaki ölçütlere uygun olan hastalar çalışmaya alındılar ve hastalara 5 mg/gün, tek doz oral amlodipin başlandı. Dördüncü hafta sonunda (1. titrasyon dönemi) kan basıncı kontrol altında olmayanlarda (diyastolik kan basıncı > 90 mmHg) ilaç dozu 10 mg/gün'e çıkarıldı ve bu hastalar 6. ve 8. haftada (2. titrasyon dönemi) tekrar değerlendirildiler. Hastalar kan basıncı kontrol altına alındıktan sonra 4 haftalık aralarla poliklinikte izlendiler.

Tedaviye uyum her vizitte hastaya sayılı ilaç verilmesi ve bir sonraki vizitte şişede kalan ilacın sayılması ile değerlendirildi. Kan basıncı kontrol altındaki hastalarda 3. ve 6. aylarda ekokardiyografik ölçümler tekrarlandı. Kan basıncı ölçümleri çalışma boyunca aynı hekim tarafından sağ koldan, civalı sfigmomanometreyle ve her vizitte 5 dakikalık dinlenme sonrası, oturur durumda, üçer dakikalık aralıklarla 3 kez yapıldı. Hastaların kan basıncı değerleri bu üç ölçümün aritmetik ortalaması olarak belirlendi. Sistolik ve diyastolik kan basıncı sırasıyla 1. ve 5. Korotkoff sesleri olarak alındı ve en yakın çift rakam olarak kabul edildi.

ii) Ekokardiyografik değerlendirme: İki boyutlu, M-mode ve renkli Doppler ekokardiyografik inceleme (Ultramark 9, ATL) 2.25 MHz transtorasik prob kullanılarak, hasta sol yan yatar pozisyonda iken yapıldı ve video teybe kayıt edildi. Değerlendirme, çalışmanın sonunda iki kardiyolog tarafından ayrı ayrı ve kör olarak yapıldı. çalışma sonunda iki boyutlu ekokardiyografi eşliğinde M-mode görüntülerden sol ventrikül septum ve arka duvarın diyastolik kalınlığı, sol ventrikül diyastol sonu çapı ve sol atriyal çap ölçüldü. M-mode ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerileri doğrultusunda (7), sol ventrikül kitlesi ise 'Penn Conventino' yöntemiyle (8) hesaplandı (sol ventrikül kitlesi = $\{1.05 (SVDSC+SK+ADK)^3 - (SVDSC)^3\} - 13.6$) (SVDSC; sol ventrikül diyastol sonu çapı, SK; sol ventrikül septum kalınlığı, ADK; arka duvar kalınlığı). Mitral doluş hızları apikal dört boşluk görüntüde 'pulsed wave Doppler' tekniği ile erken diyastolik akım hızının maksimum olduğu derinlikte alındı ve ölçümler spektral eğrinin en koyu olduğu yerden yapıldı.

Hastanın çalışmadan çekilmesini gerektiren durumlar:
I) Sekizinci haftanın sonunda 10 mg/gün dozda amiodipin

ile kan basıncı kontrol altına alınamayan hastalar, 2) çalışma süresi içinde koroner arter hastalığı semptom ya da bulguları ortaya çıkan hastalar, 3) herhangi bir nedenle kalp yetmezliğine giren hastalar, 4) çalışmanın herhangi bir döneminde diyastolik kan basıncı 120 mmHg ve üzerinde ölçülen hastalar ve 5) ardışık iki görüşmede alması gereken tablet sayısının % 25'inden fazlasını almamış olduğu saptanan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

İstatistiksel değerlendirme: Bulgular tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi ve Duncan'ın çoklu sıralama testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 40 hastayla başlandı. İki hasta plasebo döneminde normotensif olduğunun anlaşılması, 3 hasta titrasyon döneminin sonunda kan basıncının kontrol edilememesi nedeniyle, 2 hasta da (biri plasebo döneminde, diğeri titrasyon döneminde) kendi isteği ile çalışmadan çıktı. Bir hasta plasebo döneminde serebrovasküler inme geçirdi ve çalışmadan çıkarıldı. Bu hastanın inme sırasında ve takibeden günlerde kan basıncı normal değerlerdeydi. Üçüncü ayın sonunda diğer 2 hasta kontrolsüz hipertansiyon nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Değerlendirmeler 3. ayda 32, 6. ayda ise kan basıncı kontrol altına alınmış 30 hipertansif hastada yapıldı. Hastaların tedaviye uyumları iyi bulundu.

Hastalarla ilgili ayrıntılı klinik bilgi Tablo 1'de verilmiştir. Amlodipin, 6 aylık süre içinde çalışmaya katılan hastaların 30'unda kan basıncı kontrolü sağlandı. Onyedide hastada 5 mg, 13 hastada 10 mg/gün dozunda ilaç kullanıldı; etkili doz ortalama 7.2 mg/gün idi. On mg/gün dozunda amlodipin alan ve kontrolsüz hipertansiyon nedeni ile çalışmadan çıkarılmış olan iki hastada orta derecede pretibiyal ödem gözlemlendi. Diğer iki hastada da ilacın kesilmesini gerektirmeyen hafif pretibiyal ödem gelişti. Yine 10 mg/gün dozunda ilaç alan 1 hastada

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların bazı klinik ve ekokardiyografik özellikleri

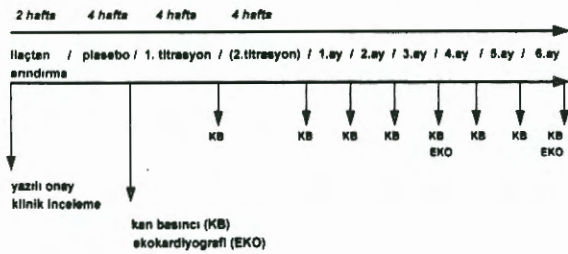
Hasta (n)	Yaş (yıl)	Cinsiyet (E/K)	HT süresi (ay)	Kan basıncı* (mmHg)	SVKİ (g/m ²)	Mitral E/A
30	56±8 (42-70)	8/22	84.7±14.6 (1-240)	164±13/104±6 (136-198/96-114)	157±30 (117-262)	0.76±0.23 (0.51-0.96)

HT: hipertansiyon, SVKİ: sol ventrikül kitle indeksi, Mitral E/A: mitral giriş erken akım (E)/geç akım (A) oranı. Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. Parantez içindeki rakamlar dağılım genişliğini göstermektedir. * Kan basıncı 4 haftalık plasebo dönemi sonucunda ölçülmüştür.

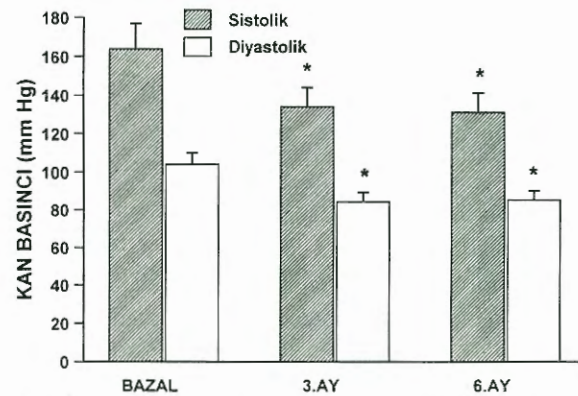
Tablo 2. Amlodipinin klinik ve ekokardiyografik değerler üzerine etkileri

	Bazal	3. ay	6. ay
Kan basıncı (sistolik/diyastolik) (mmHg)	164±13/104±6 (136-197/95-114)	134±10/84±5** (111-151/83-90)	131±10/85±5** (110-152/69-89)
Kalp hızı (vuru/dak)	76±12 (68-84)	71±18 (60-80)	73±10 (64-86)
SVKİ (g/m ²)	157.7±30 (117-262)	135.7±27.2** (92-222)	131.8±24.9** (90-190)
Mitral E/A	0.76±0.23 (0.51-0.96)	0.83±0.16 (0.61-1.2)	0.86±0.22 (0.51-1.5)
SK (mm)	12.8±1.3 (10-16)	11.7±1.8* (8-16)	11.2±1.8** (8-15)
SVDSÇ (mm)	49.9±4.8 (41-64)	48.8±4.1 (42-57)	48.3±5.0 (40-59)
ADK (mm)	10.2±1.6 (7-13)	9.4±1.6 (7-14)	9.5±1.5 (7-14)
SAÇ (mm)	38±4.4 (31-48)	37±4.5 (28-46)	36±3.8 (30-48)

SVKİ: sol ventrikül kitle indeksi, Mitral E/A: mitral giriş erken akım (E)/geç akım (A) oranı, SK: septal kalınlık, SVDSÇ: sol ventrikül dyastol sonu çapı, ADK: sol ventrikül arka duvar kalınlığı, SAÇ: sol atriyal çap. Parantez içindeki rakamlar dağılım genişliğini göstermektedir. Bazal değerlere göre *p<0.05, **p<0.01.



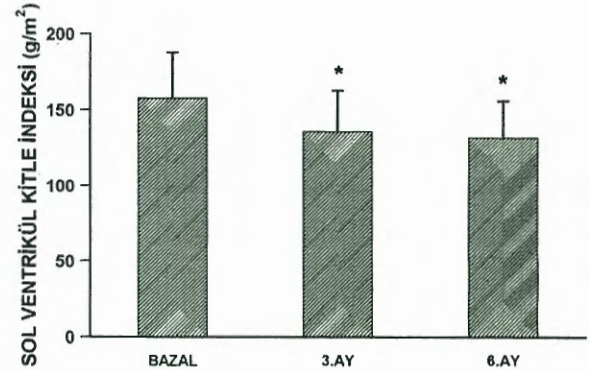
Şekil 1. Çalışma planı.



Şekil 2. Amlodipinin sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerine etkileri. * Bazal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı (p<0.01).

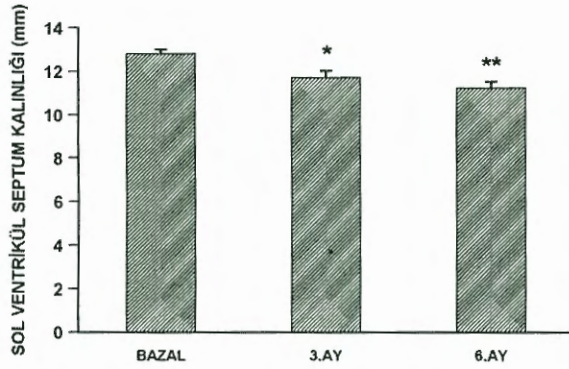
4. ayda akut atriyal fibrilasyon atağı gelişti; elektrikli kardiyoversiyonla sinüs ritmine döndürüldü.

Amlodipinin klinik ve ekokardiyografik değerler üzerindeki etkileri Tablo 2'de özetlenmiştir. Amlodipin ile tedavi edilen 30 hipertansif hastada kan



Şekil 3. Amlodipinin sol ventrikül kitle indeksi üzerine etkileri. * Bazal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı (p<0.01).

basıncı anlamlı derecede düştü ve gözlem süresi boyunca normal düzeylerde kaldı (bazal kan basıncı, 164±13/104±6 mmHg, 3. ayda 134±10/84±5 mmHg (p<0.01), 6. ayda 131±10/85±5 mmHg (p<0.01) (Şekil 2). Hastaların kalp hızlarında ise anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (bazal, 3. ay ve 6. ay kalp hızları sırasıyla 76±12/dak, 71±18/dak ve 73±10/dak). SVKİ 157.7±30 g/m²'den 3. ayda 135.7±27.2 g/m²'ye (p<0.01), 6. ayda ise 131.8±24.9 g/m²'ye (p<0.01) düştü (Şekil 3). Mitral giriş E/A oranında gözlenen artış ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (bazal E/A oranı 0.76±0.23, 3. ayda 0.83±0.16, 6. ayda 0.86±0.22). Üçüncü ve 6. aylarda ölçülen sol ventrikül septum kalınlığı (sırasıyla 11.7±1.8 ve 11.2±1.8 mm) bazal değerlerden



Şekil 4. Amlodipinin sol ventrikül septum kalınlığı üzerine etkileri. Bazal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı * (p<0.05), ** (p<0.01).

(12.8±1.3 mm) anlamlı derecede düştü (sırasıyla p<0.05 ve p<0.01) (Şekil 4). Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, sol ventrikül diyastol sonu çapı ve sol atriyal çap seri ölçümlerinde ise anlamlı farklar gözlenmedi.

TARTIŞMA

Hipertansif hastalarda SVH'nin kardiyovasküler açıdan bağımsız bir risk faktörü olduğu öteden beri bilinmektedir (1,2). Henüz tam olarak ortaya konmuş olmasa da SVH'nin geriletmesinin kardiyovasküler riski azaltabileceği düşünülmekte ve hipertansiyon tedavisinde kan basıncı kontrolünün yanısıra antihipertansif ilaçların SVH üzerindeki etkileri de gözönüne alınmaktadır (5). Ancak antihipertansif ilaçların SVH'ni geriletici etkileri, sistemik kan basıncı üzerindeki etkileri ile her zaman paralel gitmemektedir. Genelde vazodilatörlerin ve diüretiklerin SVH üzerinde zayıf etkileri olduğu ancak alfa ve beta blokerlerin, kalsiyum kanal blokerlerinin ve anjiyotensin çevirici enzim inhibitörlerinin SVH'ni önemli oranda geriletmediği kabul edilmektedir (5). SVH'nin tedaviye yanıtının eko-kardiyografi ile izlendiği ilk klinik çalışmalardan birinde Fouad ve ark. (9) metildopanin SVH'ni geriletici etkisinin 12 haftada ortaya çıktığını ve bu etkinin kan basıncındaki düşüşle ilgili olmadığını göstermişlerdir.

Prazosin ile hidralazinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada da, SVH'nin prazosin alan grupta gerilediği halde hidralazin grubunda arttığı gösterilmiştir (10). Hidralazin tedavisi ile plazma renin aktivitesinin ve

noradrenalin düzeyinin arttığı bulunmuş ve SVH'deki artışın bununla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Benzer şekilde propranolol (11) ve timolol (12) gibi beta blokerlerin, kaptopril (13-15) ve enalapril (14,16) gibi anjiyotensin çevirici enzim inhibitörlerinin SVH'ni azaltıcı etkileri olduğu gösterilmiş ve SVH'ndeki bu gerileme, ilaçların sistemik kan basıncını azaltmaları ile birlikte sempatik sistem üzerindeki etkilerine de bağlanmıştır. Kalsiyum kanal blokerlerinin SVH üzerine etkileri ilaçlar arasında farklılık göstermektedir. Verapamil (17), nifedipin (14), nikardipin (14) ve diltiazem (18) ile antihipertansif tedavi sonucu SVH'de gerileme bildirilmiştir.

Ancak benzer etkilere sahip nitrendipinin (19) ve tiapamilin (20) ve yine bir beta-bloker olan atenololün (17) etkili olmadıklarını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalarda farklı sonuçlar ilaçların mekanizmaları kadar seçilen hasta grupları, yöntem ve tedavi süreleri ile de ilgili olabilir. Bir diğer nokta da tedaviye yanıtın başlangıçtaki SVH'nin derecesiyle ilgisidir; SVH ne kadar fazlaysa tedaviyle gerileme oranı o kadar yüksek olmaktadır (15). Bu bilgiler, antihipertansif tedaviyle SVH'nin gerilemesinin ilaca ve hastaya göre farklı zamanda ortaya çıkabileceğini, ya da kan basıncı kontrolüne karşın beklenen gerilemenin her zaman olmayabileceğini göstermektedir.

Amlodipin dihidropiridin grubundan, uzun etkili bir kalsiyum kanal blokeridir ve günde tek doz ile etkin kan basıncı kontrolü sağladığı bilinmektedir (21-23). Çalışmamızda hafif-orta derecede hipertansiyonu olan ve amlodipin ile kan basıncı kontrol altına alınan hastalarda sol ventrikül kitlesinde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. SVH 3. ayda anlamlı olarak gerilemiş ve bu etki 6. ayda da devam etmiştir.

Sol ventrikül arka duvar kalınlığının ve sol ventrikül diyastol sonu çapının anlamlı olarak değişmediği ve SVH'ndeki gerilemenin esas olarak septal duvar kalınlığındaki azalmaya bağlı olduğu görülmüştür. SVH'nde hipertrofinin boyutu kadar şeklinin ve sol ventrikül geometrisinin de önem taşıdığı belirtilmektedir. "Duvar kalınlığı/sol ventrikül diyastolik çap" oranı fazla olan hipertrofi tiplerinde (küçük sol ventrikül, kalın duvar) daha fazla kardiyovasküler morbidite bildirilmiştir (24).

Antihipertansif tedavinin SVH'ni hangi parametreler üzerinden geriletildiğine ise şimdiye kadar bir kaç çalışmada bakılmıştır. Atenolol ile yapılan bir çalışmada 50 haftalık tedaviyle ventrikül duvar kalınlıklarında azalma gözlenmiş, buna karşın ventrikül çaplarının artması nedeniyle sol ventrikül kitlesinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir (25). Enalapril ile yapılan bir başka çalışmada ise duvar kalınlıklarının gerilediği beraberinde de sol ventrikül kitlesinin azaldığı saptanmıştır (16). Yine bir anjiotensin konverting enzim inhibitörü olan lizinopril tedavisiyle de sol ventrikül kitlesinde anlamlı gerileme sağlanmış ve bu gerilemenin, özellikle duvar kalınlıklarının azalmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (26). Görüldüğü gibi farklı gruptan antihipertansif ilaçların sol ventrikül kitlesi ve geometrisi üzerine farklı etkileri olabilmektedir. "Duvar kalınlığı/ventrikül çapı" oranı artmış kişilerde daha fazla kardiyovasküler morbiditenin gösterilmiş olması, bu ilişkiyi olumlu yönde etkileyebilecek antihipertansif ilaçların potansiyel yararlarına işaret etmektedir. Amlodipinin SVH'ni özellikle sol ventrikül septum kalınlığını azaltarak geriletmesi ve ventrikül çaplarını etkilememesi bu yönden potansiyel önem taşıyabilir.

Amlodipinin hipertansif SVH üzerindeki etkisine ait az sayıda çalışma bulunmaktadır (27,28). Adalet ve ark. (27) hafif-orta derecede hipertansiyonu olan toplam 19 hastada 2 haftalık kısa bir plasebo döneminden sonra 14. ve 26. haftalarda SVH'nde anlamlı azalma saptamışlardır. Usal ve ark. (28) ise hafif-orta derecede hipertansiyonu olan toplam 20 hastada 6 aylık tedavi sonucu SVH'nde gerileme olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, bu çalışmada plasebo dönemi ve SVH'ndeki gerilemenin ortaya çıkış zamanı belirtilmemiştir. Çalışmamızda 4 haftalık plasebo dönemi hipertansiyonun sağlıklı değerlendirilmesine ve dolayısıyla sol ventrikül kitlesi başka nedenlerle artmış olabilecek hastaların ayıklanmasına olanak tanımaktadır. Örneğin bu dönemin sonunda, artmış sol ventrikül kitlesine karşın normotensif oldukları anlaşılan iki hasta çalışmaya alınmamıştır.

Hipertansif hastalarda DD'un hemodinamik ve klinik bozukluklara yol açtığı ve sistolik disfonksiyondan önce ortaya çıktığı (3,4), sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte, ya da hipertrofi olmaksızın bulunabildiği (29) bilinmektedir. Doppler ekokardiyografide mitral erken doluş (E) dalgasının hı-

zının azalması, buna karşılık geç doluş (A) hızının artarak $E/A < 1$ olması en sık kullanılan diyastolik disfonksiyon ölçütlerinden biridir (5). E/A oranındaki değişimlerin kalp hızına, kalbin önyüküne, sol atriyum basıncına ve ventrikülün aktif ve pasif diyastolik özelliklerine bağlı olduğu bilinmektedir (30). DD, hipertansiyonun sol ventrikül üzerindeki olumsuz etkilerinin erken göstergelerinden sayılmakta ve düzeltilmesinin hemodinamik ve klinik yararları olduğu düşünülmektedir. Antihipertansif tedavinin DD üzerindeki etkilerine ilişkin farklı sonuçlar bulunmaktadır. DD'un SVH'nin geriletilmesiyle düzeldiğini gösteren çalışmaların yanında, hipertrofinin gerilemesinden bağımsız olarak devam edebileceğini gösteren çalışmalar da vardır.

Phillips ve ark. (31) nifedipin ile 1 yıllık antihipertansif tedavi sonrasında, SVH'ndeki gerileme ile birlikte diyastolik doluş hızlarında ve E/A oranında düzelme saptamışlardır. Verapamil tedavisinin, bir grup yaşlı hipertansif hastada diyastolik fonksiyonu iyileştirdiği ve bu etkinin SVH'ndeki gerilemeye eşlik ettiği bildirilmiştir (14). Bu çalışmalar kan basıncı kontrolü ve sol ventrikül kitlesinin azalmasıyla birlikte diyastolik fonksiyonda düzelme olabileceği fikrini desteklemektedir. SVH'nin derecesi ile diyastolik fonksiyon bozukluğu arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir (5).

Bu nedenle SVH'ndeki gerilemenin ardından diyastolik fonksiyonun da iyileşmesi beklenebilir. Diğer taraftan Shahi ve ark. (32) diyastolik fonksiyonun sol ventrikül kitlesinden bağımsız olduğunu ve DD'un SVH'ndeki gerilemeye karşın devam edebildiğini ortaya koymuşlardır. Benzer olarak, yine Shahi ve ark. (15) kaptopril ile ve Modena ve ark. (27) lisinopril ile SVH'nin geriletmesine karşın DD'da düzelme olmadığını bildirmişlerdir. Hipertansif kalp hastalığında diyastolik fonksiyon bozukluğunun SVH'den daha önce ortaya çıkması da, her ikisinin birbirinden bağımsız olarak ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (5). Bu yönde bir başka bulgu da sporcularda gelişen SVH'ne diyastolik fonksiyon bozukluğunun eşlik etmemesidir (34). Bu nedenle SVH'nin geriletilmesi diyastolik fonksiyon üzerinde olumlu etki göstermekle birlikte tek başına yeterli değildir. Benzer olarak, kullanılan ilacın doğrudan kalbin diyastolik fonksiyonu üzerindeki etkisi de önem taşımaktadır; kalsiyum kanal

blokerlerinin özellikle diyastolik fonksiyon üzerinde olumlu etki gösterdikleri kabul edilmektedir (5).

Çalışmamızda amlodipinin DD ve diyastolik fonksiyonları etkileyebilecek bir parametre olan kalp hızı üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Ancak diyastolik fonksiyonda anlamlı düzelme görülmemesi antihipertansif tedavinin süresi ile ilgili olabilir. Daha uzun süreli tedavi ve SVH'nde daha fazla gerileme diyastolik fonksiyonu daha belirgin derecede etkileyebilir. Ayrıca hastaların bazılarında DD nedeni olabilecek asemptomatik koroner arter hastalığının varlığının ekarte edilmemiş olabileceği de belirtilmelidir. Amlodipin ile yapılan uzun süreli iki çalışmadan sadece birinde (28) diyastolik fonksiyon da incelenmiş ve DD'un anlamlı olarak düzeldiği belirtilmiştir. Diğer yandan amlodipinin sadece sol ventrikülün diyastolik fonksiyonu üzerindeki etkilerinin incelendiği bir başka çalışmada da tek doz sonrası ve 4 haftalık tedavi ardından anlamlı bir etki göstermediği bildirilmiştir (35).

Sonuç olarak, amlodipinin sistemik kan basıncını kontrol etmenin yanında, artmış olan sol ventrikül kütlesini geriletmediği, bu etkinin 3. aydan itibaren gözlemlenebildiği ve 6. ayda da devam ettiği saptanmıştır. Bu sürede sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu üzerinde anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Amlodipinin hipertansif SVH'nin geriletilmesindeki başarısı bu hastalarda prognozu olumlu yönde etkileyebilecek bir özellik olarak önem taşımaktadır.

Teşekkür: İstatiksel değerlendirme ve metnin hazırlanışındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Şule Oktay'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Gordon T, Offnut D: Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram, prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1966; 71:89-105
2. Dun FG, Chandraratna P, de Carvalho JGR, Basta LC, Frohlich ED: Pathophysiologic assessment of hypertensive heart disease with echocardiography. *Am J Cardiol* 1977; 9:789-798
3. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al: Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1989; 110:101-107
4. Mc Lenachan JM, Henderson E, Morris KL, Dragic HJ: Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317:782-792
5. Gottdiener JS: Left ventricular mass, diastolic function, and hypertension. *Adv Intern Med* 1993; 38:31-55
6. Spirito P, Maron BJ: Doppler echocardiography for assessing left ventricular diastolic function. *Ann Intern Med* 1988; 109:122-125
7. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A: Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 54:1072-1083
8. Devereux RB, Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-618
9. Fouad MF, Nakashima D, Tarazi R, Salcedo EE: Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with methyldopa. *Am J Cardiol* 1982; 49:795-801
10. Leenen F, Smith D, Farkas R, Reeves R, Marquez-Julio A: Vasodilators and regression of left ventricular hypertrophy. Hydralazine versus prazosin in hypertensive humans. *Am J Med* 1987; 82:969-978
11. Hills LS, Monaghan M, Richardson PJ: Regression of left ventricular hypertrophy during treatment with antihypertensive agents. *Br J Clin Pharmacol* 1979; S7:255-258
12. Rowlands DB, Globler DR, Stallard TJ, et al: Control of blood pressure and the reduction of echocardiographically assessed left ventricular mass with once-daily timolol. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14:89-95
13. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Mirsky I, et al: Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of left ventricular dysfunction by captopril in the spontaneously hypertensive rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:3310-3314
14. Nagano N, Iwatsubo H, Carol V, et al: Effects of antihypertensive treatment on cardiac hypertrophy and cardiac function in elderly hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17S:163-165
15. Shahi M, Thom S, Poulter N, Sever PS, Foale A: The effects of blood pressure reduction on abnormal left ventricular diastolic function in hypertensive patients. *Eur Heart J* 1991; 12:974-979
16. Nakashima Y, Fetnat F, Robert T: Regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension by enalapril. *Am J Cardiol* 1984; 53:1044-1049
17. Steven S, James W, Lewis B, et al: The effect of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. *N Engl J Med* 1990; 322:1350-1356
18. Jagwiga S, Julio T, Carol V, et al: Effects of diltiazem on left ventricular mass and diastolic filling in mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 63:198-201
19. Thomas G, Gary S, Louise R, et al: Comparison of nitrendipine and hydrochlorothiazide for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60:103-106
20. Ding YA, Huan R, Hsiung MC, Shieh SM: Progression of cardiac hypertrophy during long term calcium antagonist treatment with tiapamil. *J Hum Hypertens* 1989; 3:239-243
21. Webster J, Robb OJ, Jeffers TA, Scott AK, Petrie JC: Once daily amlodipine in the treatment of mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12S:72-75
22. Mroczek WJ, Burris JF, Allenby KS: A double-

blind evaluation of the effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12S:79-84

23. Heber ME, Bridgen G, Al-Khawaja I, Raftery B: 24h blood pressure control with the once daily calcium antagonist, amlodipine. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:359-365

24. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al: Relation of left ventricular mass geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345-352

25. Allen JW, Kaiser JP, Montenegro A: Effects of atenolol on left ventricular hypertrophy and early ventricular function in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 64:1157

26. Modena MG, Mattioli AV, Parato VM, Mattioli G: Effectiveness of the antihypertensive action of lisinopril on left ventricular mass and diastolic filling. *Eur Heart J* 1992; 13:1540-1544

27. Adalet K, Mercanoğlu F, Öncül A, ve ark: Bir kalisyum antagonisti olan amlodipinin ekokardiyografik olarak belirlenen sol ventrikül kitlesi ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarına etkisi. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1994; 6:14

28. Usal A, Demirtaş M, Birand A, Şahin B, Gököl Y:

Hafif ve orta dereceli hipertansiyonda amlodipin ile sol ventrikül hipertrofisi gerilemesi. IX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Özet Kitabı, 1993; (abstr) s.59

29. Cuocolo A, Sax FI, Brush JE, et al: Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81:978-986

30. Gottdiener JS: Measuring diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:83-84

31. Phillips RA, Ardeljan M, Shimabukuro S, et al: Normalization of left ventricular mass and associated changes in neurohormones and atrial natriuretic peptide after one year of sustained nifedipine therapy for severe hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 17:1595-1602

32. Shahi M, Thom S, Poulter N, Sever PS, Foale RA: Regression of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. *Lancet* 1990; 336:458-462

33. Harizi RC, Bianco JA, Alpert JS: Diastolic dysfunction of the heart in clinical cardiology. *Arch Intern Med* 1988; 148:99-109

34. Çelebi H, Işık A, Lüleci C, Yüksel Ş, Çelik P, Günal İ: Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda amlodipinin sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine akut ve kısa dönem etkileri. X. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Özet Kitabı, 1994; (abstr) 209