

# Kardiyolojik Sendrom X'li Hastalarda Nisoldipin ve Ramipril'in Anti-iskemik ve Anti-anginal Etkileri

Y. Doç. Dr. Fatih ÖZÇELİK, Uz. Dr. Armağan ALTUN, Prof. Dr. Gültaş ÖZBAY  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Edirne

## ÖZET

*Çalışmamızda; kardiyolojik sendrom X'li hastalarda nisoldipin ve ramiprilin anti-iskemik ve anti-anginal etkisini araştırdık. Kardiyolojik sendrom X tanısı (stabil angina pectoris, pozitif efor testi, negatif ergonovin testi ve normal koroner anjiyografi) konulan 18 hastaya (7 erkek, 11 kadın; yaş ortalaması 46±10 yıl) iki haftalık ilaçsız dönem sonunda 2x5mg/gün nisoldipin 4 hafta süre ile verildi. Aynı hastalara 2 haftalık ikinci ilaçsız dönem sonunda 1x2.5 mg ramipril 4 hafta süre ile verildi. Her dönemin sonunda modifiye Bruce protokolü ile treadmill egzersiz testi uygulandı.*

*Nisoldipin ve ramipril tedavisi sonunda angina pectoris oluşma süresi (p=0.006, p=0.02), total egzersiz süresi (p=0.0008, p=0.02) ve ortalama metabolik eşitlik (p=0.0016, p=0.01) arttı. Egzersizde 1mm ST segment çökmesi oluşma süresi (p=0.002) nisoldipin tedavisi sonunda uzadı. ST segment çökmesinin normale dönme süresi (p=0.016, p=0.012), haftalık angina pectoris sayısı (p=0.00, p=0.028) ve dilatü nitrit tüketim sayısı (p=0.00, p=0.012) nisoldipin ve ramipril tedavisi sonunda azaldı.*

*Sonuç olarak; 10mg/gün nisoldipin ile 2.5 mg/gün ramiprilin kardiyolojik sendrom X'li hastalarda olumlu anti-iskemik ve anti-anginal etkiye sahip olduğunu saptadık.*

*Anahtar kelimeler: Kalsiyum kanal blokleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, kardiyolojik sendrom X*

liklerinin saptanması, ağrının kardiyak kökenli olduğunu gösterir (3). Hastaların büyük bir kısmında egzersiz testi veya hızlı atriyal uyarım ile miyokardiyal laktat üretiminin arttığı, sol ventrikül fonksiyonlarında geçici bozulma olduğu ve radyonüklid tetkiklerle miyokardiyal perfüzyon defektinin saptanması göğüs ağrısının iskemik kökenli olduğunu göstermektedir (1,4-7). Kardiyolojik sendrom X'li hastalarda mikrovasküler fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Alışılmış anti-anginal ilaçlar ile kardiyolojik sendrom X'li hastalarda göğüs ağrısı genelde kontrol edilemez (3). Çünkü bu hastaların koroner arterlerinde endotele bağlı genişlemede bozukluk vardır. Beta blokerler koroner arter hastalığı olan hastalara göre daha az etkilidirler (8). Kalsiyum kanal blokleri ile farklı klinik sonuçlar bildirilmiştir (8-10). Nitratlar da tutarsız sonuçlara sahiptir (3,11-13). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADE-I) ile yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur (14,15). Çalışmamızın amacı; kardiyolojik sendrom X'li hastalarda nisoldipin ve ramiprilin anti-iskemik ve anti-anginal etkisini araştırmaktır.

Kardiyolojik sendrom X tanısı; stabil angina pectoris, egzersiz elektrokardiyografisinde (EKG) 1mm'nin üzerinde ST segment çökmesi, negatif ergonovin testi ve normal koroner anjiyografi ile konulur (1,2). Angina pectoris nedeniyle koroner anjiyografi uygulanan hastaların %10-30'unda koroner arterler normal bulunmaktadır ve epikardiyal arterlerde vasospazm saptanmamaktadır (1). Angina pectoris ile birlikte EKG'de geçici ST segment değişik-

## MATERYEL ve METOD

Çalışmaya kardiyolojik sendrom X tanısı konulan 18 hasta (7 erkek, 11 kadın; yaş ortalaması 46±10 yıl) alındı. Kardiyolojik sendrom X tanısı; stabil angina pectoris, pozitif treadmill egzersiz testi, negatif ergonovin testi ve normal koroner anjiyografi ile konuldu. Haftada en az bir defa stabil angina pectorisi olan hastalar çalışmaya alındı. Hipertansiyon, diyabet, ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi, ventrikül içi ileti bozukluğu, kardiyomyopati, kapak hastalığı ve kalp yetersizliği olan hastalar çalışmaya alınmadı.

**Treadmill egzersiz testi;** Schiller 6 kanallı EKG ve Avionic treadmill sistemi kullanılarak modifiye Bruce protokolü ile yapıldı. Aşırı yorgunluk, 3mm'den fazla ST segment çökmesi, ciddi aritmi, artan angina pectoris, kan basıncının sistolik 230 mmHg, diyastolik 120 mmHg'nin üzerinde saptanması durumunda test sonlandırıldı. Egzersizden önce, egzersizin her dakikasında ve egzersiz sonunda ST

Alındığı tarih: 22 Aralık 1997, revizyon 3 Mart 1998  
Yazışma adresi: Y. Doç. Dr. Fatih Özçelik, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Edirne  
Tel.: (0 284) 235 76 42 / 2150 Faks: (0 284) 235 76 52  
Bu çalışma kısmen Ekim 1996'da Tel-Aviv-İsrail'de yapılan "9th Annual Meeting of Mediterranean Association of Cardiology and Cardiac Surgery" kongresinde sözlü tebliğ edilmiştir. (Israel Journal of Medical Sciences 1996; 32 (abstract): 1025)

segmenti normale dönene kadar her dakika EKG ve kan basıncı kaydı alındı.

**Ergonovin testi,** koroner arter konusundaki sirkadiyen değışiklikleri minimize indirgemek amacıyla günün aynı saatinde (10.00 ile 13.00 arası) uygulandı. Hastalara 0.05 mg'dan başlayarak giderek artan dozlarda (0.05, 0.1, 0.2, 0.4 mg), 5 dakika ara ile intravenöz ergonovin maleat verildi. Devamlı monitorizasyon altında her 15 saniyede bir 6 kanallı EKG cihazı ile kayıt yapıldı, 2 dakika ara ile kan basıncı ölçüldü. En az 2 derivasyonda başlangıca göre 1 mm veya üzerinde ST segment çökmesi veya yükselmesi olduğunda veya negatif olan T dalgası pozitif olduğunda, test pozitif kabul edildi. Negatif ergonovin testi olan hastalar çalışmaya alındı.

**Koroner anjiyografi işleminde** Philips Multidiagnosis C2 sistemi kullanıldı. Koroner anjiyografisi normal olan olgular çalışmaya alındı.

İki haftalık birinci ilaçsız dönemi takiben 18 hastaya 2x5 mg/gün nisoldipin 4 hafta süre ile verildi. Aynı hastalara iki haftalık ikinci ilaçsız dönemin sonrasında 4 hafta süre ile 1x2.5 mg ramipril verildi. İlaçsız ve tedavi dönemleri sonrasında hastalara treadmill egzersiz testi uygulandı. Treadmill egzersiz testinde şu veriler karşılaştırıldı: angina pektoris ortaya çıkma süresi, 1mm ST segment çökmesi oluşma süresi, maksimum ST segment çökmesi oluşma süresi, total egzersiz süresi, ST segment normale dönme süresi, maksimum ST segment çökmesi(mm), istirahat ve pik egzersiz kalp hızı, istirahat ve pik egzersiz sistolik ve diastolik kan basınçları, istirahat ve pik egzersiz çift ürünü(sistolik basınç x kalp hızı), haftalık angina pektoris ve

dilaltı nitrit tüketim sayısı, ortalama metabolik eşitlik (mean metabolic equivalent).

Tüm veriler Wilcoxon-signed ranks testi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi.  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Her iki ilaç da genelde iyi tolere edildi. İlaçların keşilmesini gerektirecek yan etki gözlenmedi.

Haftalık angina pektoris sayısı; nisoldipin tedavisi sonrasında  $1.270\pm7.4$ 'den  $0\pm0.38$ 'e ( $p=0.005$ ), ramipril tedavisi sonrasında  $1\pm1.32$ 'den  $0.33\pm0.59$ 'a ( $p=0.9$ 'a ( $p=0.028$ ) düştü (Tablo 1,2). Haftalık dilaltı nitrit tüketimi sayısı; misoldipin tedavisi sonrasında  $1.16\pm1.29$ 'dan  $0.11\pm0.32$ 'ye ( $p=0.005$ ), ramipril tedavisi sonrasında  $0.94\pm1.16$ 'dan  $0.27\pm0.57$ 'ye ( $p=0.012$ ) düştü (Tablo 1,2).

Angina pektoris ortaya çıkma süresi; nisoldipin tedavisi sonrasında  $607\pm115$  sn'den  $650\pm117$  sn'ye ( $p=0.006$ ), ramipril tedavisi sonrasında  $630\pm114$  sn'den  $660\pm123$  sn'ye ( $p=0.02$ ) uzadı (Tablo 1,2). 1mm ST segment çökmesi ortaya çıkması süresi; nisoldipin tedavisi sonrasında  $123\pm93$  sn'den  $220\pm172$  sn'ye ( $p=0.002$ ) uzadı, ramipril tedavisi sonrasında

Tablo 1. Nisoldipin tedavisi öncesi ve sonrası takip verileri

	Nisoldipin öncesi	Nisoldipin sonrası	P değeri
APh	1.27±1.4	0.16±0.38	0.005
NTh	1.16±1.29	0.11±0.32	0.005
KHi (atım/dk)	86±8	88±9	0.408
KHp (atım/dk)	171±11	168±11	0.317
SKBİ (mmHg)	136±15	130±12	0.08
SKBp (mmHg)	180±18	172±18	0.196
DKBi (mmHg)	84±5	83±6	0.721
DKBp (mmHg)	96±7	93±7	0.08
ÇÜi (atımxmmHg)	11755±1513	11450±1517	0.446
ÇÜp (atımxmmHg)	30648±3436	28763±3879	0.053
APs (sn)	607±115	651±117	0.006
ST 1mm (sn)	123±93	220±172	0.002
maxSts (sn)	427±152	512±146	0.102
TEs (sn)	612±110	656±114	0.0008
STns (sn)	434±268	330±233	0.016
STmax (mm)	2.56±0.73	2.45±1.16	0.41
OME	11.09±2.08	11.86±2.04	0.0016

APh: haftalık angina pektoris sayısı, NTh: haftalık dilaltı nitrit sayısı, KHi, KHp: istirahat ve pik egzersiz kalp hızı, SKBi, SKBp: istirahat ve pik egzersiz sistolik kan basıncı, DKBi, DKBp: istirahat ve pik egzersiz diastolik kan basıncı, ÇÜi, ÇÜp: istirahat ve pik egzersiz çift ürün, APs: angina pektoris ortaya çıkma süresi, ST 1mm: 1mm ST segment çökmesi oluşma süresi, maxSTs: maksimum ST segment çökmesi oluşma süresi, TEs: total egzersiz süresi, STns: ST segment normale dönme süresi, STmax: maksimum ST segment çökmesi, OME: ortalama metabolik eşitlik

Tablo 2. Ramipril tedavisi öncesi ve sonrası takip verileri

	Ramipril öncesi	Ramipril sonrası	P değeri
APh	1±1.03	0.33±0.9	0.028
NTh	0.94±1.16	0.27±0.57	0.012
KHi (atım/dk)	87±12	84±11	0.296
KHp (atım/dk)	168±13	168±13	0.593
SKBİ (mmHg)	130±12	129±14	0.875
SKBp (mmHg)	177±18	173±24	0.532
DKBi (mmHg)	83±6	84±7	0.594
DKBp (mmHg)	93±7	94±12	0.349
ÇÜi (atımxmmHg)	11344±1971	10831±1844	0.381
ÇÜp (atımxmmHg)	29244±4506	29096±4618	0.879
APs (sn)	630±114	660±123	0.02
ST 1mm (sn)	193±126	187±157	0.839
maxSts (sn)	440±168	4602±153	0.67
TEs (sn)	630±114	660±123	0.02
STns (sn)	434±268	330±233	0.016
STmax (mm)	2.5±1.05	2.51±0.91	0.929
OME	11.42±2.09	12.2±2.26	0.01

APh: haftalık ağına pektoris sayısı, NTh: haftalık dilaltı nitrit sayısı, KHi, KHp: istirahat ve pik egzersiz kalp hızı, SKBi, SKBp: istirahat ve pik egzersiz sistolik kan basıncı, DKBi, DKBp: istirahat ve pik egzersiz diastolik kan basıncı, ÇÜi, ÇÜp: istirahat ve pik egzersiz çift ürün, APs: angina pektoris ortaya çıkma süresi, ST 1mm: 1mm ST segment çökmesi oluşma süresi, maxSTs: maksimum ST segment çökmesi oluşma süresi, TEs: total egzersiz süresi, STns: ST segment normale dönme süresi, STmax: maksimum ST segment çökmesi. OME: ortalama metabolik eşitlik

ise değişme olmadı (Tablo 1,2). Total egzersiz süresi; nisoldipin sonrasında 612±110 sn'den 656±114 sn'ye (p=0.0008), ramipril tedavisi sonrasında 630±114 sn'den 660±123 sn'ye (p=0.02) uzadı (Tablo 1,2). ST segment normal dönme süresi; nisoldipin tedavisi sonrasında 434±268 sn'den 330±233 sn'ye (p=0.016), ramipril tedavisi sonrasında 443±289 sn'den 370±278 sn'ye (p=0.012) düştü (Tablo 1,2).

Ortalama metabolik eşitlik; nisoldipin tedavisi 11.09±2.08'den 11.86±2.04'e (p=0.0016), ramipril tedavisi sonrasında 11.42±2.09'dan 12.2±2.26'ya (p=0.01) yükseldi (Tablo 1,2). Diğer veriler arasında istatistiksel anlamlı değişim olmadı. Sonuç olarak nisoldipin tedavisi sonrasında 7 veride, ramipril tedavisi sonrasında 6 veride anlamlı iyileşme saptandı.

## TARTIŞMA

Kardiyolojik sendrom X sıklıkla mikrovasküler hastalık veya mikrovasküler fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Kardiyolojik sendrom X'li hastalarda azalmış koroner akım rezervinin gösterilmiş olması mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun varlığını kanıtlamaktadır (16,17). Mikrovasküler

fonksiyon bozukluğu arterioller veya prearterioller damarlarda olabilir (3). Prearterioller kasılma veya yetersiz genişleme arteriolde basınç düşmesine ve iskekiye neden olur (3,16). Kardiyolojik sendrom X'li hastalarda prognoz genelde iyi olarak gösterilse de, koroner arterlerin endotele bağlı genişlemesindeki bozukluk nedeniyle angina pektoris alınmış anti-anginal ilaçlar ile kontrol edilemeyebilir (2,3). Beta blokerler aterosklerotik koroner arter hastalarında olduğundan çok daha az etkilidirler (9). Kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan çalışmalar ise farklı sonuçlar vermiştir (8-10). Likoff (12) ve Kemp (13) kardiyolojik sendrom X'li hastaların önemli bir kısmında nitritlerin angina pektoris önlemede yetersiz kaldıklarını bildirmişlerdir.

Cannon ve ark (9) kardiyolojik sendrom X'li hastalarda verapamil ve nifedipinin anti-iskemik ve anti-anginal etkinliğini araştırdıkları çalışmada, her iki ilaç ile de günlük angina pektoris ve nitrit tüketim sayısında azalma, egzersiz süresinde uzama saptadılar. Bugiardini ve ark (8) kardiyolojik sendrom X'li hastalarda verapamil ve propranolol tedavisini karşılaştırdıkları çalışmada, Holter EKG takibinde propranolol tedavisinin iskemik atak sayısını azalttığını,

verapamilin ise anlamlı değişiklik oluşturmadığını bildirdiler. Kardiyolojik sendrom X'li hastalarda iskemik atakların kalp hızı artışı ile birlikte olması, sempatik aktivasyon artışı sonucunda koroner akım rezervinin azalması ile iskeminin oluştuğunu düşünmektedir (8).

Montorsi ve ark (18) kardiyolojik sendrom X'li hastalarda nifedipinin kısa ve uzun süreli etkisini araştırdıkları çalışmada, ilaç sonrası sistemik vasküler dirençte azalma ve koroner sinüs akımında anlamlı artma saptadılar. Aynı çalışmada, anginal semptomlarda ve egzersiz sonu ST segment çökmesinde anlamlı azalma bildirdiler (18). İyileşme görülmeyen olgularda koroner kan akımının değişmediğini, norepinefrin düzeyinin yükseldiğini saptadılar. Bu olgularda sempatik aktivasyonun ilaca bağlı vasodilatasyonu gölgelediğini iddia ettiler (18).

Çalışmamızda 4 haftalık 10 mg/gün nisoldipin tedavisi sonunda 7 veride (angina pectoris ortaya çıkma süresi, 1mm ST segment çökmesi oluşma süresi, total egzersiz süresi, ortalama metabolik eşitlik, ST segment normale dönme süresi, haftalık angina pectoris ve dilaltı nitrit tüketim sayısı) anlamlı iyileşme saptandı. İstirahat ve pik egzersiz kalp hızı ve çift ürün değerlerinde değişim olmadı. Nisoldipinin olumlu etkisinin koroner dolaşımda etkin arteriyoler genişletici etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Anjiyotensin II'nin, sendrom X'li hastalarda mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (14). Bilindiği gibi koroner vasküler direnç anjiyotensin II tarafından artırılır (15). ADE-I koroner kan akımını artırır (14). Ayrıca sempatik tonusunda azaltarak miyokardın iş yükünü azaltır. Kaski ve ark. (14) kardiyolojik sendrom X'li hastalarda enalaprilin etkinliğini araştırdıkları çalışmada, iki haftalık tedavi sonrasında egzersiz testinde egzersiz süresinde, 1mm ST segment çökmesi oluşma süresi ve ST segment çökme derecesinde anlamlı iyileşme saptadılar. İlaça bağlı faydalı etkinin pik çift ürün değerinde değişiklik olmadan meydana gelmesi nedeniyle, faydalı etkinin direkt koroner mikrovasküler arteriel tonusun düzelmesinden kaynaklandığının ileri sürdüler (14). Ayrıca ilaca bağlı olarak sempatik tonusun azalması da faydalı etkiye katkıda bulunmaktaydı (14).

Çalışmamızda 4 haftalık 2.5 mg/gün ramipril tedavisi sonucunda 6 veride (angina pectoris ortaya çıkma

süresi, total egzersiz süresi, ortalama metabolik eşitlik, ST segment normale dönme süresi, haftalık angina pectoris ve dilaltı nitrit tüketim sayısı) anlamlı iyileşme sağlandı. İstirahat ve pik çift ürün değerlerinde değişim olmadı. Biz de, Kaski ve ark.(14) gibi olumlu etkinin ADE inhibisyonu ile koroner mikrovasküler tonusun azalmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; 10 mg/gün nisoldipin ve 2.5 mg/gün ramipril kardiyolojik sendrom X'li hastalarda yeterli düzeyde anti-iskemik ve anti-anginal etkiye sahiptir.

## KAYNAKLAR

1. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T: Mechanisms of angina pectoris in Syndrome X. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 499-506
2. Lanza GA, Manzoli A, Bia E, Crea F, Maseri A: Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with Syndrome X. Circulation 1994; 90: 2695-2700
3. Cianflone D, Lanza GA, Maseri A: Microvascular angina in patients with normal coronary arteries and with other ischaemic syndromes. Eur Heart J 1995; 16 (Suppl I): 96-103
4. Legrand V, Hodgson J, Bates E, et al: Abnormal coronary flow reserve and abnormal radionuclide exercise test results in patients with normal coronary angiogram. J Am Coll Cardiol 1985; 6: 1245-1253
5. Cannon RO, Bonow R, Bacharach SL: Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries and abnormal vasodilator reserve. Circulation 1985; 71: 218-226
6. Tweddle AC, Martin W, Hutton I: Thallium scan in syndrome X. Br Heart J 1992; 68: 48-50
7. Sarıkaya A, Altun G, Altun A, et al: Sendrom X'li hastalarda semikantitatif Tc-99 m SPECT çalışmasının rolü. Türk Nükleer Tıp Dergisi (baskıda)
8. Bugiardini R, Borghi A, Biagetti L, Puddu P: Comparison of verapamil versus propranolol therapy in syndrome X. Am J Cardiol 1989; 63: 286-290
9. Cannon RO, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE: Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary disease and abnormal vasodilator reserve. Am J Cardiol 1985; 56: 242-246
10. Cannon RO, Cunnion RE, Parrillo JE, et al: Dynamic limitation of coronary vasodilator reserve in patients with dilated cardiomyopathy and chest pain. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 1190-1200
11. Pupita G, Kaski JC, Galassi AR, Vejar M, Crea F, Maseri A: Long-term variability of angina pectoris and electrocardiographic signs of ischaemia in Syndrome X. Am J Cardiol 1989; 64: 139-143

**12. Likoff W, Segal BL, Kasparian H:** Paradox of normal selective coronary angiograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med* 1967; 276: 1063-1066

**13. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R:** The anginal syndrome associated with normal coronary angiograms. Report of six years experience. *Am J Med* 1973; 54: 735-742

**14. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L:** Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 652-657

**15. Zhang Y:** Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism in angina pectoris with normal coronary arteriogram. *Am J Cardiol* 1996; 77: 877-879

**16. Cannon RO, Lean MB, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE:** Chest pain and normal coronary arteries. Role of small coronary arteries. *Am J Cardiol* 1986; 58: 53-59

**17. Cannon RO, Epstein SE:** "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-1343

**18. Montorsi P, Cozzi S, Loaldi A, et al:** Acute coronary vasomotor effects of nifedipine and therapeutic correlates in Syndrome X. *Am J Cardiol* 1990; 66: 302-307