

Esansiyel Hipertansiyonlular ve Sağlıklı Bireylerde I. Kuşak Kalsiyum Antagonistlerinin Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarına Akut Etkileri*

Y. Doç. Dr. Ahmet İŞİK, Prof. Dr. Cemal LÜLECİ, Uz. Dr. Hüseyin ÇELİKER, Prof. Dr. Nadi ARSLAN, Y. Doç. Dr. Emir DÖNDER, Dr. Erhan ALAŞEHİRLİ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ

ÖZET

Sublingual nifedipin (10 mg), IV verapamil (0.15 mg/kg ve maksimum 10 mg) ve oral diltiazem (30-60 mg) sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarına akut etkileri hafif ile orta derecede esansiyel hipertansiyonlu 32 olgu ve 17 sağlıklı bireyde incelendi. İlaç uygulamaları 72 saatlik intervallerle yapıldı. Her ilacın öncesinde ve zirve etki dönemlerinde nabız ve kan basınçları ölçüldü; iki boyutlu, M-mode ve sürekli Doppler ekokardiyogramlar standart teknikler uygulandı. Toplam mitral akım, erken diyastolik akım (E dalgası) ve geç diyastolik akım (A dalgası) ile ilgili parametreler değerlendirildi. Hipertansiflerde nifedipinin mitral ve atriyal ortalama (MVM, AVM) ve zirve (E,A) akım hızlarını artırdığı (her biri için $p<0.0005$), E/A oranını değiştirmediği, AVM'de % 20, MVM'de % 11 artış nedeni ile atriyal dolunun total doluma olan katkısını (% AFV/TFV) artırdiği (% 8, $p<0.025$) görüldü. Verapamilin ise MVM ve E'yi artırdiği (sirasıyla, % 6, % 10, $p<0.05$, $p<0.0005$), geç diyastolik dolun üzerine ise etkisiz olduğu, böylece E/A oranını artırdiği (%10, $p<0.005$), % AFV/TFV oranını etkilemediği tesbit edildi. Diltiazem bu grupta A dalgası akım hızlarını azalttığından, E/A oranında (% 10, $p<0.005$) artış, % AFV/TFV oranında düşüş (% 7, $p<0.025$) görüldü. Sağlıklı bireylerde nifedipinin AVM'de yaptığı artış nedeni ile (% 22, $p<0.05$), % AFV/TFV oranını yükselttiği (% 20, $p<0.025$), verapamilin transmitral akım hızlarını etkilemediği, diltiazem MVM'de % 7, AVM'de % 12 ve A'da % 5 düşüşe neden olduğu (sirasıyla, $p<0.05$, $p<0.025$, $p<0.025$), E/A ve % AFV/TFV oranlarını etkilemediği tesbit edildi. Sonuçta, her üç ilaç hipertansiflerde sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını farklı şekilde etkilemektedir, ayrıca hipertansif ve normotansiflerde bu ilaçların etkilerinin aynı olmadiğı görüldü.

Anahtar kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, I. kuşak kalsiyum antagonistleri, Doppler ekokardiyografi, sol ventrikül diyastolik fonksiyonları

Kalsiyum iyonları organizmada enzimatik reaksiyonların düzenlenmesinde, uyarılabilir hücrelerin aktivasyonunda ve kas dokusunun kontraktil durumunun kontrolünde çok önemli rol oynar ⁽¹⁾. Kalsiyum varlığında aktin ve miyozin etkileşime girerek kasılmayı oluştururlar. Kalsiyum antagonistleri ise kalsiyum kanallarında kalsiyum geçişini bloke edip; koroner dilatatör, antiaritmik ve vazodilatatör etkilerini gösterirler.

Kalsiyum antagonisti ilaçlar olarak adlandırılan bileşikler sınıfı birçok kimyasal yapıya ayrılırlar. Bu sınıfın prototipini nifedipin, verapamil ve diltiazem kapsar. Değişik kalsiyum antagonistleri arasında etki mekanizmaları, miyofibril ve damar düz kasına etki dereceleri bakımından önemli farklılıklar vardır. Üç major kalsiyum antagonisti vazodilatatör dozlara eşit dozlarda araştırıldıklarında; kalp hızı, AV ileti ve miyokardial inotropik durum gibi kardiyovasküler değişkenlerde kalitatif veya kantitatif değişiklikler oluştururlar. Bu üç önemli ilacın yapısal farklarından dolayı farklı etkilere sahip olacağı beklenir ⁽²⁾. Farklı kimyasal yapıya ve farmakokinetik özelliklere sahip olmaları nedeni ile bunların her birisi ile meydana gelen hemodinamik değişikliklerin ortaya çıkarılmasında yarar vardır.

Biz de, günümüzde çok geniş kullanım alanı bulunan I. kuşak kalsiyum antagonistlerinin, tamamen sağlıklı genç bireyler ile esansiyel hipertansiyonlu olgularda sol ventrikül diastolik fonksiyonları üzerine akut etkilerini Doppler ekokardiyografik olarak incelemek amacıyla bu çalışmayı planladık.

*Bu çalışma 27-31 Mayıs 1990 tarihinde Dubrovnik/Yugoslavya'da "2nd International Conference on Cardiac Doppler and Color Flow Imaging" de tebliğ edilmiştir.

Alındiğı tarih: 13 Ocak, revizyon 5 Şubat 1992

MATERYAL ve METOD

Fırac Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran Dünya Sağlık Teşkilatı'na göre 2. derece hafif ile orta arası esansiyel hipertansiyonlu 32 olgu ve 17 sağlıklı birey ilaç çalışmasına alındı. Hasta grubunun 21'i kadın 11'i erkek ve sağlıklı grubunu 1'i kadın 16'sı erkek idi. Ortalama yaş hasta grubunda 56.00 ± 1.44 (33-75), sağlıklı grupta 27.88 ± 1.41 (20-44) bulundu.

Başlangıçta, çalışmaya katılanların hepsinin muvafakati alındı. Rutin klinik muayenelerle ve laboratuvar tetkikleriyle sekonder hipertansiyon ekarte edildi. ASKH, valvüler veya kardiyak lezyonlara bağlı rahatsızlık, 50 vurdan az olan bradikardi, hasta sinüs sendromu, 2. veya 3. derecede AV blok, sol dal bloku, atriyal flutter ve fibrilasyon, hipertansiyon dışında önemli bir hastalık çalışma dışı bırakıldı. Kardiyak aritmileri tespit etmek için 12 kanallı EKG ve 2 dakikalık ritim şeridi kaydedildi. Hastalar ya önceden tedavi görmüyordu veya çalışmaya alınmazdan 2 hafta evvel ilaç alımlarına son verilmişti.

Hemodinamik değerlendirilme öncesi 2 hafta süreyle 3 muayenede diyastolik kan basınçları 90 mmHg'dan daha yüksek veya eşit, 120 mmHg'dan daha azdı. İki haftalık ilaçsız dönem sonunda ekokardiyografi laboratuvarında 1 saat dinlendirilen hastalarda kan basınçları 5 dakika yatar pozisyonda sol kol brakial arter üzerinden, Korotkoff seslerinin 1. ve 5. fazları kullanılarak üç ölçümün ortalaması olarak alındı. İki boyutlu, M-mode ve kontinü Doppler ekokardiyogramlar standart tekniklerle uygulandı. Kullandığımız alet, Sonolayer-SSH-60A modeli olup, transduser 2.5 mHz'lik TOSHIBA PSD-25-R'dı. Kayıtlar ekspirium durumunda iken yapıldı ve kayıt hızı 50 mm/sn şeklinde ayarlandı. EKG ve fono eş zamanlı kaydedildi. Tüm hastalar sol yan yatış pozisyonunda parasternal ve apikal pencere görüntülerinden incelendiler. Transmitral akım hızlarının kaydı, Doppler kürsörünün sol ventrikül uzun eksenine paralel şekilde yerleştirilmesiyle apikal dört boşluk görüntülerinden yapıldı. Ses dalgaları ve akım arasındaki paralellik nedeniyle açı düzeltilmesine gidilmedi. Ölçümler en az 6 kardiyak siklusta yapılarak ortalamalar alındı.

İlaç uygulamaları 72 saatlik aralarla olguların yarısında nifedipin-verapamil-diltiazem, diğer yarısında diltiazem-verapamil-nifedipin sırasıyla yapıldı. 10 mg'lık nifedipin kapsülleri delinerek içeriği dil altına damlatıldı, verapamil iki dakika içinde IV bolus olarak (0.15 mg/kg ve maksimum 10 mg) ve 30 mg'lık diltiazem tabletlerinden vakaların obezite durumuna göre 1-2 tablet uygulandı. Zirve etki dönemi nifedipin için dil altı alınımından serum düzeyinin en yüksek olduğu bildirilen 15. dakika, verapamil için 5. dakika ve diltiazem için 120. dakika alındı.

Ortalama kan basıncı (OKB, mmHg), total periferik vasküler rezistans (TPVR, mmHg/l/dk), büyük arter distansibilitesi (BAD, mmHg/ml), atım hacmi (AV, ml) ve dakika hacmi (D, L/dk) standart formüllerle hesaplandı. Kontinü Doppler eko ile ilgili olarak, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını incelemek üzere, toplam mitral akım, erken diyastolik akım (E dalgası) ve geç diyastolik akım (A dalgası) ile ilgili parametreler değerlendirildi.

Bu parametreler, ortalama akım hızı (VM, m/sn), zirve akım hızı (VP, m/sn), erken diyastolik zirve akım hızının zirve akım hızına oranı (E/A), geç diyastolik ortalama akım hızının total mitral ortalama akım hızına oranı (% AFV/TFV), erken diyastolik zirve akım hızının total mitral ortalama akım hızına oranından hesaplanan hızlı dolum indeksi (RFI), erken diyastolik doluş dalgasının akselerasyon ve deselerasyon averajı (AA, DA, m/sn²), E ve A dalgalarının süresi (tE, tA, msn), 2. sestten mitral akım eğrisinin başlangıcına kadar olan süreden elde edilen izovolumik relaksasyon zamanı (IRT, msn) idi. İncelenen parametrelerin zirve etki döneminde başlangıca göre değişimleri yüzde olarak hesaplanarak üç ilaç karşılaştırılabilir duruma getirildi.

Başlangıç değerleri ile ilaçların dilatı, IV ve oral uygulama etkilerini karşılaştırmak için t testi kullanıldı. Grup bulguları metindeki ortalama \pm ortalamalarının standart hatası olarak belirlendi.

BULGULAR

Hipertansif ve normotansif gruplarda ilaç uygulamalarından evvel ve ilaçların zirve etki dönemlerinde nabız, kan basıncı, periferik vasküler rezistans, büyük arter distansibilitesi, atım hacmi ve dakika hacmi değerleri ve karşılaştırmaları Tablo 1'de, diyastolik fonksiyon parametreleri açısından ilaçların zirve etki dönemlerinde başlangıca göre meydana gelen değişiklikler ve anlamlılıkları Tablo 2'de, Doppler parametrelerindeki % değişimler ve karşılaştırmaları ise Tablo 3'de gösterilmiştir.

Dilatı nifedipin, her iki grupta total periferik vasküler rezistansı düşürdü, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarını azalttı, kalp hızını artırdı, atım hacmi ve dakika hacminde bir artış meydana getirdi. IV verapamil de her iki grupta total periferik vasküler rezistansı gerilettilti, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarını düşürdü, hipertansif grupta kalp hızını etkilemedi, ancak normotansiflerde artırdı, gerek hipertansif, gerekse normotansif gruplarda atım hacmini ve dakika hacmini değiştirmede. Oral diltiazem ise, hipertansiflerde total periferik vasküler rezistansta gerileme eğilimi, normotansiflerde artış meydana getirdi, hipertansiflerde sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncını düşürdü, ancak normotansif olgularda sadece sistolik kan basıncını azalttı, kalp hızı hipertansiflerde azalma eğilimi gösterirken, normotansiflerde azaldı, atım hacmi ve dakika hacmini normotansif olgularda düşürdü, ancak hipertansif olgularda etkilemedi (Tablo 1).

Tablo 1. Normotansif (n=17) ve hipertansif olgularda (n=32) ilaç uygulaması öncesi ve ilaçların zirve etki dönemlerinde nabız, kan basıncı, total periferik vasküler rezistans, büyük arter distansibilite, atım hacmi, dakika hacmi değerleri ve anlamlılıkları (ortalama \pm ortalamanın standart hatası)

	NİFEDİPİN				VERAPAMİL				DİLTIAZEM			
	NORMOTANSİF		HİPERTANSİF		NORMOTANSİF		HİPERTANSİF		NORMOTANSİF		HİPERTANSİF	
	BASELINE	PIK ETKİ	BASELINE	PIK ETKİ	BASELINE	PIK ETKİ	BASELINE	PIK ETKİ	BASELINE	PIK ETKİ	BASELINE	PIK ETKİ
NABİZ	74 \pm 2.2	81 \pm 2.2 *	83 \pm 2.0	90 \pm 2.0 *	77 \pm 2.8	81 \pm 2.4 L	83 \pm 1.7	82 \pm 1.6	77 \pm 2.6	71 \pm 2.1 a	82 \pm 2.2	80 \pm 2.2
SKB	113 \pm 1.7	108 \pm 2.0 a	179 \pm 4.3	152 \pm 3.2 *	114 \pm 1.8	106 \pm 1.8 *	174 \pm 4.1	154 \pm 3.6 *	114 \pm 2.0	110 \pm 2.6 a	177 \pm 5.7	166 \pm 5.3 a
DKB	72 \pm 1.4	67 \pm 1.8 L	103 \pm 2.7	90 \pm 2.1 *	74 \pm 1.5	70.3 \pm 1.7 L	102 \pm 2.4	94 \pm 2.4 *	71 \pm 1.4	69 \pm 1.8	100 \pm 2.5	95 \pm 2.6 *
OKB	86 \pm 1.3	81 \pm 1.4 *	128 \pm 2.9	116 \pm 2.2 *	87 \pm 1.2	82 \pm 1.5 *	126 \pm 2.7	114 \pm 2.6 *	85 \pm 1.4	83 \pm 1.9	126 \pm 3.3	119 \pm 3.1 *
PVR	13.3 \pm 0.9	10.0 \pm 0.7 *	20.3 \pm 1.4	14.2 \pm 1.0 *	12.4 \pm 1.1	11.2 \pm 0.8 a	21.8 \pm 1.7	19.6 \pm 1.5 *	12.1 \pm 0.7	13.9 \pm 0.9 a	22.4 \pm 1.5	22.1 \pm 1.7
BAD	.46 \pm 0.03	.40 \pm 0.02 *	.94 \pm 0.06	.67 \pm 0.04 *	.42 \pm 0.03	.37 \pm 0.02	1.02 \pm 0.08	.83 \pm 0.08 *	.46 \pm 0.02	.48 \pm 0.01	1.12 \pm 0.11	1.03 \pm 0.11
AV	92 \pm 4.4	105 \pm 4.6 *	84 \pm 3.7	95 \pm 4.1 *	99 \pm 5.0	97 \pm 4.7	77 \pm 4.5	79 \pm 4.0	97 \pm 4.4	88 \pm 4.0 a	76 \pm 4.7	75 \pm 3.8
D	6.9 \pm 0.4	8.6 \pm 0.5 *	7.0 \pm 0.4	8.6 \pm 0.4 *	7.7 \pm 0.6	7.9 \pm 0.5	6.5 \pm 0.4	6.5 \pm 0.4	7.5 \pm 0.5	5.8 \pm 0.5 L	6.1 \pm 0.4	6.0 \pm 0.4
D/BD	-	1.3 \pm 0.05	-	1.2 \pm 0.9	-	1.04 \pm 0.1	-	1.02 \pm 0.3	-	0.87 \pm 0.1	-	1.01 \pm 0.1

*: p<0.05, a: p<0.025, a: p<0.01, L: p<0.005, *: p<0.0005

SKB: Sistolik kan basıncı (mmHg), DKB: Diyastolik kan basıncı (mmHg), OKB: ortalama kan basıncı (mmHg), PVR: Periferik vasküler rezistans (mmHg/L/dk), BAD: Büyük arter distansibilitesi (mmHg/ml), AV: Atım hacmi (ml), D: Dakika hacmi (L/dk), D/BD: Zirve etki dönemindeki dakika hacminin başlangıçtaki dakika hacmine oranı.

Tablo 2. Normotansif (n=17) ve hipertansif olgularda (n=32) ilaç uygulaması öncesi ve ilaçların zirve etki dönemlerinde Doppler ekokardiyografik olarak elde edilen diyastolik fonksiyon parametreleri (ortalama \pm ortalamanın standart hatası)

	NİFEDİPİN				VERAPAMİL				DİLTIAZEM			
	NORMOTANSİF		HİPERTANSİF		NORMOTANSİF		HİPERTANSİF		NORMOTANSİF		HİPERTANSİF	
	BASELINE	PIK ETKİ	BASELINE	PIK ETKİ	BASELINE	PIK ETKİ	BASELINE	PIK ETKİ	BASELINE	PIK ETKİ	BASELINE	PIK ETKİ
MVM	.21 \pm 0.1	.21 \pm 0.1	.25 \pm 0.1	.27 \pm 0.1 *	.23 \pm 0.1	.23 \pm 0.1	.23 \pm 0.1	.24 \pm 0.1 *	.22 \pm 0.1	.21 \pm 0.1 L	.24 \pm 0.1	.24 \pm 0.1
E	.75 \pm 0.03	.76 \pm 0.03	.67 \pm 0.02	.75 \pm 0.03 *	.80 \pm 0.03	.80 \pm 0.03	.62 \pm 0.03	.68 \pm 0.03 *	.80 \pm 0.03	.77 \pm 0.03	.64 \pm 0.03	.67 \pm 0.03
AVM	.05 \pm 0.01	.06 \pm 0.01 *	.12 \pm 0.01	.15 \pm 0.01 *	.06 \pm 0.01	.07 \pm 0.01	.12 \pm 0.01	.12 \pm 0.04	.06 \pm 0.01	.05 \pm 0.01 a	.12 \pm 0.01	.11 \pm 0.01
A	.49 \pm 0.1	.51 \pm 0.2	.79 \pm 0.03	.86 \pm 0.03 *	.52 \pm 0.2	.54 \pm 0.2	.78 \pm 0.03	.79 \pm 0.03	.51 \pm 0.1	.48 \pm 0.01 a	.82 \pm 0.04	.78 \pm 0.04 *
E/A	1.55 \pm 0.09	1.52 \pm 0.07	.88 \pm 0.04	.89 \pm 0.04	1.55 \pm 0.06	1.52 \pm 0.06	.81 \pm 0.03	.88 \pm 0.04 L	1.59 \pm 0.06	1.64 \pm 0.08	.81 \pm 0.04	.88 \pm 0.03 L
% AFV/TFV	25 \pm 2.2	29 \pm 2.0 a	49 \pm 2.1	53 \pm 2.7 a	27 \pm 2.1	30 \pm 3.0	51 \pm 2.3	49 \pm 2.4	25 \pm 1.4	23 \pm 1.5	51 \pm 2.8	47 \pm 2.4 a
RFI	3.5 \pm 0.06	3.6 \pm 0.06 a	2.8 \pm 0.09	2.8 \pm 0.07	3.5 \pm 0.07	3.6 \pm 0.07	2.7 \pm 0.08	2.8 \pm 0.07	3.6 \pm 0.08	3.7 \pm 0.08	2.8 \pm 0.07	2.8 \pm 0.07
AA	7.7 \pm 5.7	7.8 \pm 4.4	7.6 \pm 4.3	8.0 \pm 3.6	8.2 \pm 4.2	8.4 \pm 4.9	7.0 \pm 5.0	7.5 \pm 4.2	8.1 \pm 4.6	8.1 \pm 4.1	6.6 \pm 4.5	6.9 \pm 4.9
DA	4.4 \pm 2.7	5.0 \pm 2.9	4.3 \pm 1.4	4.8 \pm 1.6 *	4.7 \pm 2.2	5.0 \pm 3.0	4.1 \pm 1.7	4.4 \pm 1.2	4.7 \pm 1.7	4.7 \pm 3.0	4.1 \pm 1.7	4.0 \pm 1.7
IRT	69 \pm 3.9	67 \pm 3.0	104 \pm 3.6	92 \pm 4.4 *	63 \pm 3.2	63 \pm 4.0	107 \pm 5.9	95 \pm 5.6 *	74 \pm 4.4	73 \pm 3.9	104 \pm 6.9	97 \pm 4.2
tE	220 \pm 11	206 \pm 11	183 \pm 6	182 \pm 5	213 \pm 9	211 \pm 10	182 \pm 6	188 \pm 6	211 \pm 9	214 \pm 12	178 \pm 7	194 \pm 6 L
tA	102 \pm 5	113 \pm 4 a	192 \pm 4	164 \pm 9	109 \pm 5	109 \pm 6	162 \pm 9	173 \pm 11	107 \pm 4	103 \pm 5	174 \pm 10	175 \pm 10

*: p<0.05, a: p<0.025, L: p<0.005, *: p<0.0005

MVM: Toplam mitral ortalama akım hızı (ml/sn), E: Erken diyastolik zirve akım hızı (ml/sn), AVM: Geç diyastolik doluşun ortalama akım hızı (ml/sn), A: Geç diyastolik doluşun zirve akım hızı, E/A: Erken ve geç diyastolik zirve akım hızlarının oranı, % AFV/TFV: Atriyal akım volümününün transmittal akım volümüne oranı, RFI: Erken diyastolik zirve akım hızının toplam mitral ortalama akım hızına oranı, AA: Akselerasyon averajı (ml/sn²), DA: Deselerasyon averajı (ml/sn²) (E dalgası için), tE: E dalgası süresi (msn), tA: A dalgası süresi (msn), IRT: İzovolümik relaksasyon süresi (msn).

Doppler parametreleri açısından, dilaltı nifedipin normotansiflerde atriyal VM ve % AFV/TFV oranını artırdı, E/A oranını değiştirmede. Hipertansif olgularda ise MVM, E, AVM ve A'yı artırdı, E/A oranını değiştirmede, % AFV/TFV'de düşük anlamlılıkta bir artış ortaya çıkardı. IV verapamil normotansiflerde transmittal akım hızlarını etkilemedi, E/A ve % AFV/TFV oranlarını değiştirmede. Hipertansif grupta MVM ve E'yı artırdı, geç diyastolik akım hızlarını etkilemedi, E/A'yı artırırken, % AFV/TFV oranını değiştirmede. Oral diltiazem,

normotansiflerde MVM, AVM ve A'yı azalttı, E'de azalma eğilimi gösterdi, ancak E/A ve % AFV/TFV oranlarını değiştirmede. Hipertansiflerde A'yı azalttı, E/A oranını artırırken % AFV/TFV oranını düşürdü. Erken diyastolik akım DA sadece nifedipin ile ve hipertansif olgularda artış gösterdi, diğer ilaçlar bu parametre üzerinde her iki grupta etkisiz oldu. Normotansiflerde IRT üzerine hiçbir ilaç etkili değildi, hipertansiflerde ise IRT'de nifedipin ve verapamil ile azalma, diltiazem ile azalma eğilimi görüldü (Tablo 2,3).

Tablo 3. Hipertansif (n=32) ve normotansif grupta (n=17) zirve etki döneminde başlangıca göre diyastolik fonksiyon parametrelerinde meydana gelen % değişimler ve anlamlılıkları (ortalama±ortalamanın standart hatası)

HİPERTANSİF GRUP

	NIFEDİPİNE	VERAPAMIL	DILTIAZEM	P1.P2	P1.P3	P2.P3
MVM	11.4±2.33	5.96±2.24	4.11±2.49	<0.05	<0.05	NS
E	11.39±1.90	9.82±1.60	7.36±2.83	NS	NS	NS
AVM	19.9±4.33	1.43±3.50	-2.65±3.80	<0.005	<0.0005	NS
A	8.82±1.89	2.16±1.71	-3.85±2.10	<0.01	<0.0005	<0.05
E/A	3.09±1.92	9.56±3.17	10.08±3.10	NS	<0.04	NS
% AFV/TFV	7.84±2.76	-2.92±3.03	-7.08±2.65	<0.01	<0.003	NS
RFI	0.97±2.24	6.20±3.12	1.65±2.36	<0.02	NS	NS
AA	9.13±4.42	11.33±6.81	6.56±3.28	NS	NS	NS
DA	12.50±3.63	8.88±3.92	-0.69±4.05	NS	<0.05	NS
IRT	-12.04±2.6	-10.35±2.1	-4.28±3.74	NS	NS	NS
tE	0.33±2.55	4.17±3.48	9.91±2.64	NS	NS	NS
tA	5.83±3.56	8.38±4.69	2.44±3.85	NS	NS	NS

NORMOTANSİF GRUP

	NIFEDİPİNE	VERAPAMIL	DILTIAZEM	P1.P2	P1.P3	P2.P3
MVM	0.82±2.10	0.52±2.96	-6.60±2.15	NS	<0.01	<0.05
E	2.57±2.43	0.53±1.42	-3.89±2.51	NS	<0.05	NS
AVM	22.13±9.25	11.7±7.43	-12.12±5.7	NS	<0.005	<0.01
A	4.32±3.80	2.63±2.15	-4.65±2.26	NS	<0.025	<0.025
E/A	-0.56±2.78	-1.63±1.31	2.94±2.50	NS	NS	NS
% AFV/TFV	19.75±7.51	11.75±5.90	-5.82±5.04	NS	<0.02	<0.005
RFI	3.63±1.46	2.38±2.44	4.71±2.19	NS	NS	NS
AA	5.94±6.61	3.25±4.65	2.00±3.04	NS	NS	NS
DA	14.81±5.90	6.63±4.44	0.88±5.88	NS	NS	NS
IRT	0.36±3.18	-0.50±5.86	0.10±3.13	NS	NS	NS
tE	-5.38±4.32	-0.63±2.82	0.94±3.57	NS	NS	NS
tA	11.94±4.85	2.94±3.86	-3.00±3.35	NS	<0.02	NS

MVM: Toplam mitral ortalama akım hızı (ml/sn), E: Erken diyastolik zirve akım hızı (ml/sn), AVM: Geç diyastolik doluşun ortalama akım hızı (ml/sn), A: Geç diyastolik doluşun zirve akım hızı (ml/sn), E/A: Erken ve geç diyastolik zirve akım hızlarının oranı, % AFV/TFV: Atriyal akım volümünün transmitral akım volümüne oranı, RFI: Erken diyastolik zirve akım hızının toplam mitral ortalama akım hızına oranı, AA: E dalgasının akselerasyon averajı (ml/sn²), DA: E dalgasının deselerasyon averajı (ml/sn²), tE: E dalgasının süresi (msn), tA: A dalgasının süresi (msn), IRT: İzovolümik relaksasyon zamanı (msn).

TARTIŞMA

Kalsiyum kanal blokerlerinin (örneğin diltiazem, nifedipin, verapamil) kronik koroner arter hastalığı, hipertansif kalp hastalığı ve hipertrofik kardiyo-miyopatili hastalarda noninvaziv olarak tayin edilmiş diyastolik doluşun indekslerini düzelttiğine dair artan sayıda çalışma vardır. Diyastolik fonksiyondaki bu lehte değişimler sıklıkla klinik düzelme ile birlikte. Bugünkü bilgiler ventriküler yüklenme, sempatik refleksler ve miyokardiyal istem-sunum ilişkileri üzerine bu ajanların yararlı indirekt etkilerinin, transsarkolemmal miyosit kalsiyum girişi

üzerine direkt etkilerinden daha faydalı olduğunu göstermiştir; bu etkinin temelini oluşturur (3). Sol ventrikül diyastolik doluşun örneği kısmen miyokardiyal katılık, relaksasyon hızı, perikardiyal sınırlanma ve pasif çember katılığı gibi kalbin intrinsik özellikleri tarafından belirlenir. Bununla birlikte muhtelif hemodinamik faktörler ve yüklenme durumları, kalbin intrinsik özelliklerinden bağımsız olarak, sol ventrikül doluşun örneğini etkiler (4).

Kalsiyum antagonistleri arterioller yataktaki düz adaleye venöz sistemden daha etkilidir (1). Bu ajanların venöz yataktaki genişleme yaptığı veya bazı ve-

nokonstriktör ajanların etkisini azalttığı (5,6), nitrogliserin ile meydana gelen venodilatasyonu etkilemediği (7), venodilatasyon yapmadığı (8-10), periferik venokonstriksiyona neden olduğu (11) ileri sürülmüştür. Diğer taraftan sempatik aktivasyonun venokonstriksiyon yaptığı ve nitrogliserin ile meydana gelen venöz volüm artmasının sempatik aktivasyonla önlenemediği gösterilmiştir (12).

Bizim bu çalışmamızda da nifedipin, hem sağlıklı bireylerde hem de hipertansif olgularda "afterload"u azaltmış ve sempatik aktivasyona neden olmuş, sempatik aktivasyon sonucu muhtemelen "preload" artışı meydana getirmiş ve atım hacminde artış görülmüştür, bu artışta "afterload" azalmasına bağlı sol ventrikül sistolik fonksiyonlarındaki iyileşmenin katkısı da gözönüne alınmalıdır. Normotansiflerde "preload" artışı atriyal dolmuş üzerine daha fazla etki ederek atriyal dolmuşun total dolmuş olan katkısını artırmıştır. Hipertansif olgularda ise "preload"daki artış erken ve geç diyastolik dolmuşu eşit oranda etkilemiş, E/A oranında değişiklik görülmezken, % AFV/TFV'de düşük anlamlılıkta bir artış ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda nifedipin ile erken diyastolik dolmuş deselerasyon averajında görülen artış, muhtemelen artmış transmitral akım ve çok hızlı atriyo-ventriküler basınç eşitlenmesini yansıtmaktadır. Hayashi ve arkadaşları (13) hipertansif hastalarda dilatlı nifedipinin sol ventrikül sistol sonu çapını küçülttüğünü fakat diyastol sonu çapını etkilemediğini ve böylece dilatlı nifedipinin sadece "afterload"u düşürebileceğini, "preload"u etkilemediğini, boyut değişikliklerinin sistolik ve diyastolik fazların ikisini de düzelttiğini ve atriyal dolmuşun total dolmuş olan katkısının azaldığını, çünkü sol ventrikül fonksiyonunun sistolik ve diyastolik faz indekslerinin ikisinin de "preload" ve "afterload"daki değişimlere duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

Miyokardiyal kontraktiledaki artmanın aslında sadece ilacın miyokard üzerine direkt etkisine bağlanamayacağı, miyokardiyal oksijen istem-sunum ilişkilerinde lehte değişimler veya sistemik arteriyel basıncıdaki düşmeye bağlı adrenerjik tonusta artmanın sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarındaki iyileşme katkısında bulunabileceği aynı çalışmada bildirilmiştir.

Yapılan bir diğer çalışmada (14) nifedipinin hipertansiflerde erken diyastolik zirve akım hızını ve E/A oranını artırdığı, normotansiflerde ise akım hızlarında bir değişiklik meydana getirmediği, böylece hipertansif ve normotansiflerde sol ventrikül dolmuş üzerine farklı etki ettiği bildirilmiştir. Lee ve arkadaşları (15) nifedipinin normal bireylerde erken diyastolik zirve akım hızını düşürdüğünü, geç diyastolik akım hızlarını artırdığı böylece nifedipinin bu hastalarda transmitral Doppler akım profilini düzelttiğini göstermişlerdir.

Normal bireylerde sol ventrikül relaksasyonu üst düzeyde olduğundan, nifedipin ile sol ventrikül dolmuşunda herhangi bir değişikliğin, sistemik etkilere bağlı olabileceği aynı makalede belirtilmiştir. Gambelli ve arkadaşları (16) sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda, nifedipinin akut doz fazında, izovolumik relaksasyon süresi ve E/A oranında iyileşme meydana getirdiğini bildirmişlerdir. Onlar, hipertrofiye kardiyak fibrillerde nifedipin tarafından meydana getirilen değişikliğin, hemodinamik değişiklikler aracılığı ve direkt olarak sellüler kalsiyum değişimine etki ile olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Schmieder ve arkadaşları (11) hipertansif hastalarda IV verapamil ile venokonstriksiyon meydana geldiğini ve dolaşımın kardiyopulmoner sisteme kaydığını bildirmelerine rağmen, bizim bu çalışmamızda hem hipertansif, hem de normotansif grupta "preload" artışı görülmemiş, normal bireylerde transmitral akım hızlarına herhangi bir değişiklik olmazken, hipertansiflerde "afterload" azalmasından erken diyastolik dolmuşun belirgin şekilde etkilenmesi nedeniyle E/A oranında artış meydana gelmiştir.

Erken diyastolik dolmuşdaki bu düzelmeye sol ventrikül relaksasyonunun iyileşmesinin katkısı da gözönüne alınmalıdır. Verapamil ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonları genellikle obstrüktif kardiyomyopatielerde incelenmiştir ve bu çalışmalarda IV verapamilin uzamış sol ventrikül relaksasyon zamanını kısaltabildiği ve bunun sol ventrikül dolmuşunun iyileşmesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

Aoki ve arkadaşları (17) esansiyel hipertansiyonlulara IV diltiazem uygulamasının atım hacminde

artış ortaya çıkardığını ve bu artışın "afterload"daki düşüğe bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 30 mg oral diltiazem uygulamasından sonra, normotansiflerde negatif inotropik etkinin "afterload"u azaltıcı etkiden daha baskın olması nedeniyle erken ve geç diyastolik akım hızlarında düşme kaydedilmiş, bu düşme erken ve geç diyastolik akım hızlarına eşit oranda yansıdığından E/A ve % AFV/TFV oranları değişmemiştir. Hipertansiflerde ise "afterload"u azaltıcı etkisi negatif inotropik etkisinden daha baskın çıkmış, erken diyastolik zirve akım hızında anlamsızda olsa bir artış, geç diyastolik zirve akım hızında ise düşük anlamlılıkta bir azalma nedeniyle E/A oranında artış, % AFV/TFV oranında düşme kaydedilmiştir.

Cassisa ve arkadaşları (18) koroner hastalıklı hastalarda 15 mg diltiazem infüzyonunun sol ventrikül relaksasyonunu iyileştirdiğini ve hızlı sol ventrikül dolumunu artırdığını, diyastol boyunca dolunun fazik dağılımını değiştirmedeğini bildirmişlerdir. Kalsiyum alınımında hızlı bir inaktivasyon veya koroner akımın düzelmesine bağlı bölgesel LV asinkronisinde gerileme veya her ikisinin, sol ventrikül özelliklerinin dinamik değişikliklerini düzeltmiş olabileceğini, aksine diltiazemin pasif diyastolik basınç-volüm ilişkileri üzerine etkisine ait bir delil bulunmadığını ileri sürmüşlerdir.

Hipertansif olgularımızda izovolümik relaksasyon süresi (IRT)'nin nifedipin ve verapamil ile belirgin şekilde kısalmış olması, diltiazem ile ise kısalma eğiliminde olması kompliyansın etkilendiğini göstermektedir.

Çalışmamızda uyguladığımız kalsiyum antagonistlerinin zirve etki zamanlarını hastalarımızda bizzat değerlendirmiş olmadığımız ve bu konuda teorik bilgiye dayanan süreleri kullandığımız için, diyastolik fonksiyonla ilgili eko bulgularımızın güvencesinde bir eksiklik olabilir. Ayrıca, zaman ile ilgili parametreler kalp hızına göre düzeltilmediğinden, sonuçlarımız değerlendirilirken bu durum gözönüne alınmalıdır. Doppler ekokardiyografi diyastolik doluşu ölçmek için kullanılmasına rağmen, bu metod statik durumlarda veya kronik olaylarda LV dolumunun değerlendirilmesinde yeterlidir, fakat akut olaylarda birçok faktörden etkilenir. "Preload" ve "afterload"daki akut değişiklikler, di-

yastolik disfonksiyonu taklit eden veya maskeleyen diyastolik dolum örneğini ortaya çıkarabilir. Doppler dolum parametreleri diyastolik fonksiyon indeksleri olarak kullanıldığında ihtiyatla kullanılmalıdır.

Sonuç olarak, her üç ilaç hipertansiflerde sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını farklı şekilde etkilemektedir, ayrıca hipertansif ve normotansif bireylerde bu ilaçların etkilerinin aynı olmadığı görüldü.

KAYNAKLAR

1. **Weiner DA:** Calcium channel blockers. Med Clin North Am 72:83, 1988
2. **Millard RW, Lathrop DA, Grupp G:** Differential cardiovascular effects of calcium channel blocking agents: Potential mechanisms. Am J Cardiol 49:499, 1982
3. **Walsh RA:** The effects of calcium entry blockade on normal and ischemic ventricular diastolic function. Circulation 80(Suppl IV): 52, 1989
4. **Stoddard MF, Pearson AC, Kern MC, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ:** Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic fillings as assessed by Doppler echocardiography in humans. Circulation 79:1226, 1989
5. **Robinson BF, Dobbs FJ, Kelsey CR:** Effects of nifedipine on resistance vessels, arteries and veins in man. Br J Clin Pharmacol 10:433, 1980
6. **Mikkelsen E, Andersson KE, Pederson OL:** The effect of nifedipine on isolated human peripheral vessels. Acta Pharmacol Toxicol 43:291, 1978
7. **Gascho JA, Apollo WP:** Effect of nifedipine on the venodilatory response to nitroglycerin. Am J Cardiol 65:99, 1990
8. **Ventura HO, Messerli FH, Oigman W, Dunn FG, Reisin E, Frohlich ED:** Immediate hemodynamic effects of a new calcium-channel blocking agent (nitrendipine) in essential hypertension. Am J Cardiol 51:783, 1988
9. **Houston DS, Fernandez PG, Snedden W:** Forearm vascular responses in normotensives and hypertensives after sublingual nifedipine. Clin Invest Med 8:56, 1985
10. **Nakamura Y, Ikeda T, Takata S, Yamamoto M, Kitamura T, Hattori N:** Effects of nifedipine on forearm vascular resistance and venous capacitance in normal subjects in patients with congestive heart failure. Int J Cardiol 9:27, 1985
11. **Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez BD:** Cardiovascular effects of verapamil in patients with essential hypertension. Circulation 75:1030, 1987
12. **Summer A, Zelis R, Bennet M, Gascho JA:** Effects of the venodilated state on sympathetic-induced venoconstriction in normal subjects. Am J Cardiol 63:973, 1989

13. Hayashi H, Iwase M, Aoki T, Yokota M: Assessment of left ventricular function after sublingual administration of nifedipine in patients with moderate to severe hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 4(Suppl 5):969, 1990

14. Bernardini B, Bigoli M, Bolognesi R, et al: Doppler evaluation of left ventricular filling: Effect of sublingual nifedipine in normotensive and hypertensive subjects. *International Conference on Cardiac Doppler and Color Flow Imaging*. May 29-June 2, 1988, Dubrovnik, Yugoslavia. p. 150, 6-6

15. Lee RT, Lord CP, Plappert T, Sutton MS: Effects of nifedipine on transmitral Doppler blood flow velocity profile in patients with concentric left ventricular

hypertrophy. *Am Heart J* 119:1130, 1990

16. Gambelli G, Amici E, Selvanetti A: Effects of nifedipine on left ventricular diastolic function in hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 4(Suppl 5):951, 1990

17. Aoki K, Sato K, Kondo S, Yamamoto M: Hypertensive effects of diltiazem to normals essential hypertensives. *Eur J Clin Pharmacol* 25:475, 1983

18. Cassisa L, DiGirolamo G, Masia S, et al: Acute effects of diltiazem on LV diastolic function in coronary artery disease assess by pulsed Doppler echocardiography. *International Conference on Cardiac Doppler and Color Flow Imaging*, May 29-June 2, 1988, Dubrovnik, Yugoslavia. p. 66, 2-6