

Hafif ve Orta Derecede Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Çeşitli Kalsiyum Antagonistlerinin İzometrik Egzersiz Sırasında Kan Basıncı, Kalp Hızı ve "İkili Çarpım" Üzerine Etkileri

Prof. Dr. Sezer M. KARCIER, Prof. Dr. Nilgün GÜRSES, Ufuk YURDALAN, Burhan POLAT, Dr. Metin CANER, Dr. Serdar KÜÇÜKOĞLU

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Komplikasyonsuz hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonlu yaşları ortalama 48 ± 8 olan 16 hastada 3×20 mg nikardipin'in (NC), ortalama 53 olan 20 hastada 1×20 mg nitrendipin'in (NT) ve 53 ± 10 olan 12 hastada da 1×240 mg verapamil SR'nin (VR) izometrik egzersiz sırasındaki antihipertansif etkileri araştırıldı. İki haftalık ilaçsız ve bir haftalık placebo devresi sonunda istirahat ve izometrik egzersiz esnasında kan basıncı ve kalp hızı (KH) ölçüldü ve ikili çarpım (DP) hesaplandı. İki haftalık antihipertansif tedaviden sonra izometrik egzersiz ve ölçümler tekrarlandı.

Tedaviden sonra her üç grubun izometrik egzersiz esnasındaki başlangıç ve maksimal ortalama sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) değerleri anlamlı farklılık göstermedi. KH NC grubunda VR grubundakinden anlamlı olarak yüksek, DP ise VR grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. Tedaviden önce 3 grup arasında SKB ve DKB nin inisiyalden maksimale artış ortalama değerleri (Δ) arasında anlamlı bir fark yokken, tedaviden sonra VR grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu. KH Δ değerleri tedaviden önce NC grubunda anlamlı düşüklük gösterirken, tedavi sonrası bu fark ortadan kalktı.

Bu bulgulara göre her üç kalsiyum antagonisti de izometrik egzersiz sırasında kan basıncı artışı üzerine etkili olmakta, kardiyovasküler cevabı ve O_2 tüketimini azaltmaktadır. Yalnız VR hem KB, hem KH'ni azaltıcı etkisi nedeniyle, miyokardın O_2 tüketimini diğer iki ajana göre daha çok azaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, izometrik egzersiz, kalsiyum antagonistleri, ikili çarpım

Son zamanlarda hipertansiyon tedavisinde kalsiyum antagonistleri önemli yer tutmaktadır. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan Ca antagonistlerinden nikardipin ve nitrendipin dihidropiridin, verapamil ise papaverin derivativesidir. Her üçü de arteriyel sistemde damar tonusunu azaltarak kan basıncını (KB) düşürürler⁽¹⁻⁴⁾. Verapamilin etkisinin kısa sürmesi nedeniyle yavaş salımlı preparatları geliştirilmiştir⁽¹⁾.

İzometrik egzersizi de içine alan aktiviteler gün boyu birçok defa yapılır ve bu aktiviteler esnasında KB ve kalp hızı (KH) yükselir⁽⁴⁾. Bu yükselmeler kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilir. Egzersiz testi hipertansif hastalarda efor esnasında KB ve KH'ında uygunsuz artmaları ve hipertansif tedavinin etkinliğini değerlendirmenin bir yoludur⁽⁶⁾. İkili çarpımın (DP) miyokardın O_2 tüketiminin major belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. DP'ni azaltan hipertansif ilaçlar miyokardın O_2 tüketimini de azalttığı için özellikle aterosklerotik kalp hastalığı olan hipertansiflerde kalbi de korumuş olurlar⁽⁵⁾.

Bu çalışmanın amacı, hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonlu kişilerde nikardipin, nitrendipin ve verapamil SR'nin izometrik egzersiz esnasında KB ve DP'ni kontrolde etkilerini mukayese etmektir.

MATERYEL ve METOD

Çalışmada komplikasyonu olmayan hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonlu yaşları 30-62 arasında ortalama 47.6 ± 7.6 olan 9 erkek 7 kadın 16 hastada antihipertansif olarak nikardipin, yaşları 32-64 arasında ortalama 52 ± 9.3 olan 11 erkek 9 kadın 20 hastada nitrendipin, yaşları 36-70 arasında ortalama 52.8 ± 10.2 olan 10 kadın 2 erkek 12 hastada verapamil SR kullanılarak bu ilaçların antihipertansif

10-13 Eylül 1991 yılında Trabzon'da Kardiyoloji Toplantısında tebliğ edilmiştir.

Alındığı tarih: 29 Kasım 1992

Yazışma adresi: Prof. Dr. Sezer Müniboğlu Karcier, Otlukbeli Sok, 42/4 Florya-İstanbul

Tablo 1. Tedaviye tabi tutulan hastalarda yaş dağılımı

	Hasta sayısı	Yaş aralığı	Yaş ortalaması
Nikardipin grubu	16	30-62	47.6±7.6
Nitrendipin grubu	20	32-64	52±9.3
Verapamil grubu	12	36-70	52.8±10.2

etkileri araştırıldı (Tablo 1). Bütün hastaların fizik muayeneleri EKG, tele hemogram, üre, şeker, ürik asit, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL ve VLDL düzeyleri ölçüldü ve idrar tahlilleri yapıldı. İki haftalık ilaçsız bir devreden sonra 1 hafta süreyle placebo verildi. Placebo devresi sonunda KB ve KH'ları ölçüldü, izometrik egzersizleri yapıldı.

Aynı gün 3 gruba ayrı ayrı nikardipin tabl 3x20 mg/gün, nitrendipin tabl 1x20 mg/gün ve verapamil SR tabl 1x240 mg/gün başlandı. Hastalar haftada bir kontrole çağrıldı. İzometrik egzersiz tedaviden önce ve tedavinin 2. haftası sonunda yapıldı. Maksimal izometrik kontraksiyon gücü bir handgrip dinamometresi ile (Takei, Kiki, Kogyo Japon) ölçüldü. Maksimal izometrik kontraksiyon gücünün % 50'si alınarak alet 3 dakika süreyle sıkıştırıldı. Testten önce ve test esnasında oturur pozisyonda KB ve KH ölçüldü. EKG kaydı komputerize Schiller Cardiovit C2-3 kanallı EKG cihazı ile yapıldı.

$$DP = \frac{SKB \text{ (mmHg)} \times KH}{100}$$

formülü kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar student t testi kullanılarak değerlendirildi p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Her üç ilaçla tedaviden sonra, izometrik egzersiz esnasında erişilen maksimal SKB ve DKB değerleri te-

davi öncesi değerlere göre anlamlı olarak düşük olmuştur (Tablo 2).

Verapamilin etkisinin nitrendipin ve nikardipine göre biraz farklı oluşu nedeniyle, bu ilacın etkisiyle diğer iki ilacın etkisi ayrı ayrı karşılaştırıldı. Verapamil verilen hasta grubu ile nikardipin ve nitrendipin verilen hasta grupları ayrı ayrı karşılaştırıldı: Tedaviden önce ve sonra izometrik egzersiz başlangıcında, ortalama SKB ve DKB değerlerinde verapamil SR verilen hasta grubu ile diğer iki hasta grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 2). Yalnız tedaviden önce verapamil grubunun ortalama maksimal SKB nitrendipin grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 2).

Tedaviden önce SKB ve DKB'nın inisiyalden maksimal seviyeye artış ortalama değerlerinde de (Δ) verapamil SR ile diğer iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemesine karşılık tedaviden sonra verapamil SR verilen hasta grubunda hem SKB, hem DKB değerleri diğer iki hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 4).

Tedaviden önce ve sonra verapamil SR verilen hasta gruplarıyla nitrendipin verilen hasta grubunun başlangıç ve maksimal KH ortalama değerlerinde anlamlı bir fark görülmemesine karşılık, tedaviden sonra verapamil SR verilen grupta başlangıç ve maksimal ortalama DP değerleri diğer iki gruptan düşük bulunmuştur (Tablo 3) Ancak tedaviden önce ve sonra ortalama Δ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4).

Tablo 2. Nikardipin, nitrendipin ve verapamil SR ile tedaviden önce ve sonra izometrik egzersizle kan basıncı ve kalp hızı ortalama değerleri

		Tedaviden önce		Tedaviden sonra	
		İstirahat	Maksimal egzersiz	İstirahat	Maksimal egzersiz
Nikardipin	SKB	144.2±15.6 x	172.2±18 xx	123±14 ++	154.4±17.6
	DKB	104.4±8.7	123.4±13.6	89.7±13.2	111.3±15
	KH	86.9±16	91.8±18.6 +	93.5±11.7 *	102±16 **
Nitrendipin	SKB	158.3±18.2 x	195.3±21 xx	136.3±15.5 ++	167.8±22
	DKB	103.3±8.3	123.3±13	89.3±8.6	109±14.5
	KH	79.4±15.5	91.5±11.7	83.8±10.7	93±13.5
Verapamil	SKB	149.6±2	181.7±2 +	132.3±16	157.3±16.6
	DKB	100.8±9.5	120.4±12	92.7±8.5	105.9±11.8
	KH	82.9±14.6	93±16.8	77.2±12 *	86.5±12 **

x: p<0.01, xx: p<0.0005, +: p<0.05, ++: p<0.01, *: p<0.025, **: p<0.01

Tablo 3. Nıkardipin, nitrendipin ve verapamil ile tedaviden önce ve sonra çift çarpım ortalama değerleri

	Tedaviden önce		Tedaviden sonra	
	İstirahat	Maksimal egzersiz	İstirahat	Maksimal egzersiz
Nıkardipin	125.3±27.2	157.8±36.4 x	114.3±15.4 xx	158±28.5 xxx
Nitrendipin	125.9±29.2	179±32.8 x	113.8±17.8 +	156±30.6 ++
Verapamil	125.1±23.9	168.7±39.4	101.8±18 xx +	135.6±20 xxx ++

+: p<0.05, ++: p<0.01, x: p<0.05, xx: p<0.05, xxx: p<0.005.

Tablo 4. Nıkardipin, nitrendipin ve verapamil ile tedaviden önce ve sonra izometrik egzersizde SKB, DKB, KH ve DP delta (Δ) ortalama değerleri

	Nıkardipin		Nitrendipin		Verapamil	
	T. önce	T. sonra	T. önce	T. sonra	T. önce	T. sonra
Sistolik KB	28.1±16.9	32.8±14.8	36.7±11.8	31.5±12.3	32.5±9.2	23.2±11.7
Diyastolik KB	19.7±12.9	20.3±5	20±12	19.7±9	19.1±5.9	13.2±10
Kalp hızı	4.8±5.9	9.1±7.6	1.2±13.5	9±9.5	9.5±8.1	10.3±7
Double product	28.2±16.7	38.7±17.2	45.5±23	47.4±23.8	34.5±15.7	33.7±24.4

Tablo 5. Nıkardipin, nitrendipin ve verapamil ile tedaviden önce ve sonra izometrik egzersizde SKB, DKB, KH ve DP delta (Δ) ortalama değerlerinin anlamlılığı

	Sistolik KB		Diyastolik KB		Kalp hızı		İkili çarpım	
	T. önce	T. sonra	T. önce	T. sonra	T. önce	T. sonra	T. önce	T. sonra
Ver -Nitrend.	NS	p<0.05	NS	p<0.05	NS	NS	NS	NS
Ver- Nıkard.	NS	p<0.05	NS	p<0.05	p<0.05	NS	NS	NS
Nitr- Nıkard.	p<0.05	NS	NS	NS	p<0.02	NS	p<0.01	NS

TARTIŞMA

Normal ve hipertansif hastalarda günlük yaşamda dinamik ve izometrik egzersiz sık olarak yapılmaktadır. Hipertansif hastalarda bu egzersiz esnasında ani basınç yükselmeleri tehlikeli kardiyovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır. Antihipertansif ilaçlar da KB'ni düşürdüğü için kardiyovasküler sistemi korumakta, fakat egzersiz esnasında KB artışını önleyememektedir^(7,8). Daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi, çalışmamızda da her üç kalsiyum antagonistinin, egzersiz esnasında KB yükselmesini önleyememekle beraber

maksimal egzersiz esnasında arzu edilmeyen kardiyovasküler lezyonlara yol açabilen ani basınç yükselmelerini etkili olarak önleyebildiği görülmüştür⁽⁹⁻¹⁴⁾

Her üç ilacı alan hasta gruplarının tedavi öncesi ortalama Δ değerleri arasında anlamlı bir fark görülmemesine karşılık tedaviden sonra verapamil SR verilen grupta hem SKB hem DKB ortalama Δ değerleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük olmuştur (Şekil 4). Verapamilin bradikardi yapıcı etkisi diğerlerinden fazla olduğu için, hasta gruplarının tedavi öncesi egzersiz esnasında başlangıç ve

maksimal KH ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, tedaviden sonra verapamil SR'nin; KH'nı diğer iki ilaçtan fazla düşürdüğü görülmüştür (Tablo 2). Buna karşılık tedaviden sonra ortalama Δ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4). Fakat tedaviden sonra verapamil verilen grupta egzersiz başlangıcında KH'ı düşük olduğu için maksimal KH değerleri de düşük olmuştur.

DP miyokardın O₂ tüketiminin major belirleyicisidir (5). Aterosklerotik kalp hastalığı tedavisinde miyokardın O₂ tüketiminin azalması tedavinin ana hedeflerinden biridir. Hipertansiyon aterosklerotik kalp hastalığı için risk faktör olduğundan bu iki hastalığın birlikte bulunduğu hastalarda kullanılan ilacın DP'ı düşürmesi hasta açısından önemlidir.

Verapamil, nikardipin ve nitrendipin her üç kalsiyum antagonisti de DP'ı düşürmektedir ve maksimal izometrik egzersizde de düşük seviyelerde kalmaktadır (Tablo 3). Verapamil SR verilen grupta tedaviden sonra DP, yani miyokardın O₂ tüketimi, hem istirahatte, hem de maksimal izometrik egzersizde diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük seviyelerde kalmaktadır.

Sonuç olarak, verapamil SR, nikardipin ve nitrendipin hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonlu hastalar için ideal antihipertansif ilaçlardır. İzometrik egzersize kardiyovasküler cevabı ve miyokardın O₂ tüketimini azaltırlar. Her üç ilaç da hastaların günlük aktivitelerinde izometrik egzersiz esnasında oluşabilecek tehlikeli KB yükselmelerini önlemektedirler. Yalnız verapamil SR hem KB hem KH üzerine etkileri nedeniyle miyokardın O₂ tüketimini diğer iki ajana göre daha fazla azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Middbo K, Hals O, Lauve O:** Verapamil slow-release in the treatment of hypertension Fleckenstein A, Laragh JH (eds). Hypertension-the Next Decade: Verapamil in focus. Edinburgh, Churchill Livingstone 1987, p. 85
2. **Sorkim EM, Clissold SP:** Nicardipine-A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapatic efficacy in the treatment of angina pectoris, hypertension and related cardiovascular disorders. Drugs 33:296, 1987
3. **Nannan ME, Melin JA, Vanbutsele Rİ, et al:** Acute and long-term effects of nitrendipine on resting and exercise hemodynamics in essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 6 (Suppl 7):1043, 1984
4. **Bellet M, Lasia Y, Lallemaund A:** First-step treatment of mild-to-moderate uncomplicated essential hypertension by a new calcium antagonist nicardipine. J Cardiovasc Pharmacol 7:1149, 1985
5. **Monroe RG, French GN:** Left ventricular pressure-volume relationships and myocardial oxygen consumption in the isolated heart. Circulation Research 9:362, 1961
6. **Ewing DJ, Irving JB, Kerr F, Kirby BJ:** Static exercise in untreated hypertensives. Br Heart J 35:413, 1973
7. **Lee WR, Fox LM, SLothoff LM:** Effect of antihypertensive therapy on cardiovascular response to exercise. Am J Cardiol 44:325, 1979
8. **Corea L, Alunni G, Bentivoglio M, Boschetti E, Cosmi F, Giaimo MD, Miele N:** Isometric exercise before and after a cardio-selective beta blocker administrated in a single daily dose. Acta Ther 6:133, 1980
9. **Johansen PL:** Hemodynamics in hypertension at rest and during exercise. J Cardiovasc Pharmacol 10 (Suppl 11):1, 1987
10. **Cardillo C, Musumeci U, Mores N, Follib E:** Effects of sustained-release verapamil on 24-hour ambulatory blood pressure and on pressor response to isometric exertion in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 13 (Suppl 4):31, 1989
11. **Fiasconaro G, Saviolo R:** Verapamil versus nicardipine in rest and exercise hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 13 (Suppl 4):71, 1989
12. **Coreo L, Bentivoglio M, Alunni G, Cosmi F, Prete G, Costantini V:** Isometric exercise before and after acute and chronic verapamil administration in controls and in hypertensives. Acta Ther 7:119, 1981
13. **Fronz WI, Wievel D:** Antihypertensive effects on blood pressure at rest and during exercise of calcium antagonists, beta receptor blockers and their combination in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 6:1037, 1984
14. **Taylor SH, Silhe D, Akuja RC, Oholi R:** Influence of nicardipine on the blood pressure at rest and on the pressor responses to cold, isometric exertion and dynamic exercise in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 4:803, 1982