

# Kronik Stabil Angina Pektorisli Hastalarda Gallopamil Tedavisi:

## Çift Kör Plasebo Kontrollü Bir Çalışma

Dr. A. Eftal YÜCEL, Prof. Dr. Ferhan ÖZMEN, Dr. Mehmet KABUKÇU,  
Dr. Haldun MÜDERRİSOĞLU, Doç. Dr. Sırrı KES,  
Prof. Dr. Aydın KARAMEHMETOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kardiyoloji Ünitesi, Ankara

### ÖZET

Gallopamilin antianjinal etkileri çift kör, plasebo kontrollü olarak, ergometrik egzersiz testi yapılarak, kronik stabil anjina pektorisli, yaş ortalamaları  $53.8 \pm 9.1$  olan toplam 14 hastada (10 erkek, 4 kadın) incelendi. Egzersiz testleri her tedavi periyodu sonrası, ilaç dozu verilmeden önce ve verildikten sonra yapıldı. Hastaların haftalık anjinal atak sayısı ve nitrat tüketiminde plaseboya göre sırasıyla %81 ve %79 oranında azalma oldu ( $P < 0.0001$  ve  $P < 0.01$ ). İstirahat kalp hızı ilaç verildikten sonra plaseboya göre anlamlı şekilde azaldı;  $74.1 \pm 8'$  den  $65.7 \pm 10.4'e$  düştü ( $P < 0.001$ ). Gallopamil verilmeden önceki göre gallopamil verildikten sonra kalp hızı düştü ( $P < 0.005$ ). Efor sırasında kalp hızları açısından ilaç ve plasebo arasında fark saptanmadı. İlaç verilmeden önce istirahat kan basınçları plaseboya göre farksız olmasına rağmen, ilaç verildikten sonra plaseboya göre sistolik ve diastolik basınçlarda düşme görüldü ( $P < 0.01$ ). İlaç verildikten sonraki istirahat hız-basınç ürünü değerleri plasebodan düştü ( $P < 0.0001$ ). Egzersiz süresi plaseboya göre ilaç verilmeden önce ve verildikten sonra uzadı ( $P < 0.01$  ve  $P < 0.0001$ ). Plasebosunda  $308.4 \pm 110.6$  saniye olan egzersiz süresi değeri gallopamil verildikten sonra  $421.9 \pm 114.1'e$  yükseldi. Maksimum ST çökmesi ilaç verildikten sonra plaseboya göre anlamlı şekilde azaldı ( $P < 0.001$ ). Bu bulgularla, gallopamilin kronik stabil angina pektoris tedavisinde etkili olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Gallopamil, kronik stabil angina pektoris, egzersiz testi

Koroner ateroskleroz sonucu meydana gelen koroner arter hastalığı (KAH), gelişen tedavi yöntemlerine rağmen, yetişkinler için ölüm nedenleri arasında dünyada ve ülkemizde ilk sırayı almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 35-64 yaş arası nüfusta ölümlerin %40'ı KAH dan olmakta ve her yıl KAH

nedeniyle 600.000 kişiden fazla ölüm meydana gelmektedir<sup>(1,2)</sup>. KAH tedavisinde kalsiyum kanal blokerleri ilk sırayı işgal etmektedir. Etkinliklerinin yanı sıra iyi tolere edilmeleri ve metabolik ciddi yan etkilerinin bulunmaması, bu ilaçlara olan ilgiyi artırmaktadır<sup>(3)</sup>. Stabil angina pektorisli hastalarda kalsiyum kanal blokerleri ile ilgili birçok klinik araştırma yapılmıştır. Yeni bir kalsiyum kanal blokeri olan gallopamille ilgili yapılmış klinik çalışma sayısı ise oldukça azdır<sup>(4,9)</sup>.

Bu çalışmanın amacı, kalsiyum kanal blokerlerinden gallopamilin etkilerini stabil angina pektorisli hastalarda, anjinal atak sayısına, efor kapasitesine, kalp hızına, kan basıncına ve EKG'de ST segmenti üzerine etkilerini, ilaçların kan seviyelerinin vadi ve tepe düzeylerinde bulunduğu sırada ergometrik egzersiz testi yaparak ölçmek, kullanımı sırasında ortaya çıkan yan etkilerini karşılaştırmaktır.

### MATERYEL ve METOD

Dört aydan uzun süredir stabil angina pektoris olan 15 hasta çalışmamızın materyelini oluşturdu. Hastalardan bir tanesinde çalışma başlangıcında stabil olmayan angina geliştiği için değerlendirme dışı tutuldu. Değerlendirme 14 hasta üzerinde yapıldı. Yaş ortalamaları  $53.8 \pm 9.1$  (yaş sınırı 37 ile 70) olan, bu 14 hastanın 10'u erkek, 4'ü kadındı (Tablo 1).

Çalışmaya alınan tüm hastaların, ergometrik egzersiz testi sırasında EKG'de en az bir derivasyonda, 1 mm veya daha fazla düz ya da aşağıya doğru ST segment çökmeleri mevcuttu. Valvüler kapak bozukluğu olan, konjestif kalp yetmezliği bulunan, son 6 ay içinde akut miyokard infarktüsü geçiren, stabil olmayan angina pektoris olan, atriyal fibrilasyonlu hastalar ile antiaritmik ilaç, dijital veya diüretik kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma başlangıcında tüm antianginal ilaçlar en az 1 hafta süre ile kesildi. Bu süre içinde hastanın anjinal ağrısı sırasında sublingual nitrat almasına müsaade

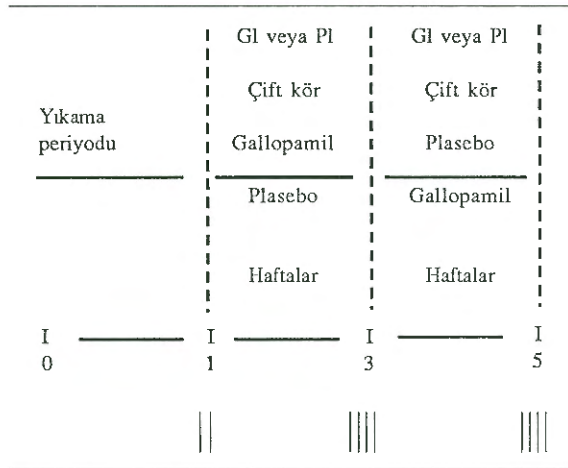
Alındığı tarih: 26 Şubat 1990

Yazışma adresi: Prof. Dr. Ferhan Özmen, Hacettepe Üniv. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ünitesi, Ankara

Tablo 1. 14 hastanın klinik özellikleri, 6 hastanın koroner anjiyografi sonucu

Hasta No	Yaş (yıl) Cinsiyet	Risk faktörleri	Standart EKG	Koroner damar hastalığı
1	37 E	Sigara, Kol, TG	Normal	
2	52 E	Sigara, Kol, TG	Normal	
3	49 E	Sigara, Kol, TG	Yaygın iskemi	3
4	55 E	Kol, TG	Normal	1
5	60 E	---	Normal	2
6	56 K	---	Nonspesifik ST-T deę.	
7	50 K	Şişman	Normal	3
8	41 E	Sigara	Normal	3
9	70 E	Şişma, Sigara	Anterolateral iskemi	
10	60 E	Sigara, Kol	Anteroseptal eski MI lateral iskemi	3
11	53 E	Sigara, Kol, TG	Inferior ve septal MI	
12	46 K	Şişman, TG	Anteroseptal iskemi	
13	58 K	Şişman	İnferior ve anteroseptal iskemi	
14	67 E	Sigara	Anterolateral eski MI lateral iskemi	

E: Erkek, K: Kadın, Kol: Total kolesterol düzeyi yüksek, TG: Trigliserid düzeyi yüksek, değ: değişiklikleri, MI: Miyokard infarktüsü



edildi. Çift kör ve plasebo olarak yapılan çalışma 2 defa ikişer haftalık periyotlardan oluştu (Şekil 1). Hastalara verilecek gallopamil (Procorum tb) ve plasebosu 2'şer hafta süreyle 8 saatte bir 50 mg dozunda verildi. Ergometrik egzersiz testi en az 1 haftalık yıkama periyodundan sonra 3., ve 5. haftalarda yapıldı. İlaç ve plasebo sonrası egzersiz testleri, önce sabah hasta aç iken ilaç verilmeden yapıldı ve ilaç verildikten 2.5 saat sonra egzersiz testi tekrarlandı. Böylece başlangıçta 1 kere, ilaç ve plasebolardan sonra da ikişer kere egzersiz testi yapılarak her hastaya toplam 5 kere efor testi yapılmış oldu. Semptomla sınırlı ergometrik egzersiz testine (10) 25 W ile başlandı, her 2 dakikada bir 25 W artırılarak devam edildi. Çevirme hızı dakikada 45-50 olacak şekilde ayarlandı. 12 derivasyonlu EKG her dakika kaydedildi. 2 dakikada bir kan basınçları ölçüldü. Egzersiz testinden önce ve sonlandırıldıktan 2,4,6 dakika sonra EKG kaydedildi, kan basınçları ölçüldü. Egzersiz testi stan-

dart kriterler (10) gözönünde tutularak, sonlandırıldı. PR segmenti referans alınarak, horizontal ya da aşağıya doğru 1 mm veya daha fazla ST segment çökmeleri anlamlı olarak kabul edildi. Hastaların angina sayıları, kullandıkları nitrat miktarları, toplam egzersiz süreleri, 1 mm ST çökmesi için geçen süre, istirahat kalp hızı, maksimum kalp hızı, istirahatteki ve egzersiz sonlandırıldığında sistolik ve diastolik kan basınçları, hız-basınç ürünleri (maksimum egzersizdeki sistolik kan basıncı x maksimal kalp hızı x 10<sup>-2</sup>) değerlendirmeye alındı. Yan etkiler kaydedildi. Her ilaç sonrası hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine (ALT, AST, alkalen fosfataz, total protein, albumin, üre, kreatinin) bakıldı. Altı hastaya çalışma protokolü bitiminde, lokal anestezi ile femoral arterden girilerek, Judkins yöntemiyle (11) sağ ve sol selektif koroner anjiyografi yapıldı. Diğer hastalarda ise kabul etmediklerinden ötürü bu işlem yapılamadı. Koroner anjiyografi sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Değişkenlerin analizi t-testi ile yapıldı. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Değişken değerleri ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi.

## BULGULAR

### Anginal atak sayısı ve nitrat kullanımı:

Plasebo periyoduna göre gallopamil verildiğinde haftalık anginal atak sayısında anlamlı azalma meydana gelmiştir (P<0.0001) (Tablo 2). Plasebonun kullanımı sırasında 13.7±8.2 olan haftalık ortalama anginal atak sayısı gallopamil kullanımı ile 2.6±2.3'e düşmüştür. Nitrat kullanımlarına bakıldığında da benzer şekilde, haftalık ortalama nitrat tüketiminde gallopamil için 11.9±7.3'ten 2.6±2.6'ya düşüş gözlenmiştir (P<0.01).

**Kalp Hızı:**

Gallopamil verilmeden önce ölçülen ortalama istirahat kalp hızları plasebo ile olan hızlardan farksızdı (Tablo 2). İlaç verildikten sonraki değerler, plasebo ve gallopamil için sırasıyla  $74.1 \pm 8.0$  ve  $65.7 \pm 10.4$  olarak bulunmuştur ( $P < 0.001$ ). Gallopamil verilmeden önce  $73.8 \pm 14.6$  olan istirahat ortalama hızı değerinin, gallopamil verildikten sonra  $65.7 \pm 10.4$ 'e düştüğü görülmüştür ( $P < 0.005$ ) (Tablo 2). Egzersiz sırasında ulaşılan ortalama maksimum kalp hızlarına bakıldığında ilaçlarla plasebolar arasında ve ilaç öncesi ile sonrası değerler arasında fark bulunmamıştır.

**Kan Basıncı:**

İstirahatteki sistolik ve diastolik kan basınçlarının gallopamil verilmeden önceki değerleri ile plasebo verilmeden önceki değerler arasında fark bulunmamıştır. Ancak ilaçlar verildikten sonraki istirahat kan basınçları plasebo değerleriyle karşılaştırıldığında, gallopamilin hem sistolik hem de diastolik kan basınçlarında anlamlı azalmalar oluşturduğu görülmektedir (her ikisi için de  $P < 0.01$ ) (Tablo 2). İstirahat ortalama sistolik kan basıncı plasebo sonrası  $134.6 \pm 17.6$  iken, gallopamil sonrası  $122.1 \pm 19.6$  olarak saptanmıştır ( $P < 0.01$ ). İstirahat ortalama

Tablo 2. Ondört hastanın gallopamil ve plasebo ile olan egzersiz test sonuçları

	Bazal	Gallopamil İlaç öncesi	plasebosu İlaç sonrası	Gallopamil İlaç öncesi	Gallopamil İlaç sonrası
Anginal atak (1 hafta)	$12.6 \pm 11.8$		$13.7 \pm 8.2$		$2.6 \pm 2.3$
Nitrat tüketimi (1 hafta)	$11.2 \pm 7.3$		$11.9 \pm 3.8$		$2.6 \pm 2.6$
<b>İstirahatte:</b>					
Kalp hızı (atım/dk)	$76. \pm 9.6$	$72.0 \pm 8.2$	$74.1 \pm 8.0^*$	$73.8 \pm 14.6\#$	$65.7 \pm 10.4$
Sistolik kan basıncı (mmHg)	$145.4 \pm 16.7$	$135.0 \pm 18.3$	$134.6 \pm 17.6^{**}$	$131.4 \pm 16.5\#$	$122.1 \pm 19.6$
Diastolik kan basıncı (mmHg)	$84.6 \pm 6.9$	$78.7 \pm 8.9$	$79.3 \pm 7.8^{**}$	$78.6 \pm 13.9\#$	$67.5 \pm 10.7$
Hız-basınç ürünü (atım $\times$ mmHg/100)	$110.4 \pm 16.6$	$99.2 \pm 17.0$	$100.7 \pm 14.4^*$	$97.1 \pm 23.8^*$	$81.1 \pm 17.7$
<b>Egzersizde:</b>					
Egzersiz süresi (sn)	$301.1 \pm 116.6$	$319.0 \pm 116.6$	$308.4 \pm 110.6^*$	$370.7 \pm 137.0\#$	$421.9 \pm 111.4$
1mm ST çökme süresi (sn)	$150.6 \pm 73.2$	$233.6 \pm 102.6$	$211.3 \pm 95.7^*$	$275.0 \pm 102.5^*$	$310.0 \pm 162.8$
Maksimum ST çökmesi (mm)	$1.67 \pm 0.51$	$1.59 \pm 0.43$	$1.64 \pm 0.57^*$	$1.37 \pm 0.67\#$	$1.11 \pm 0.65$
Maksimum kalp hızı (atım/dk)	$120.0 \pm 8.3$	$116.3 \pm 7.2$	$113.4 \pm 8.0$ AD	$113.5 \pm 10.5$ AD	$116.6 \pm 11.7$
Sistolik kan basıncı (mmHg)	$185.7 \pm 32.2$	$171.4 \pm 27.2$	$167.9 \pm 26.2$ AD	$162.5 \pm 22.6$ AD	$160.7 \pm 25.8$
Diastolik kan basıncı (mmHg)	$100.7 \pm 12.1$	$92.5 \pm 12.4$	$90.7 \pm 10.4$ AD	$88.6 \pm 12.3$ AD	$85.7 \pm 13.4$
Hız-basınç ürünü (atım $\times$ mmHg/100)	$223.1 \pm 43.0$	$199.6 \pm 35.0$	$191.4 \pm 34.2$ AD	$185.9 \pm 32.0$ AD	$179.6 \pm 35.3$

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir. Gallopamil sonrası değerler farkındaki anlam \*  $p < 0.001$ , #  $p < 0.005$ , \*\*  $p < 0.01$ , AD=Anlamlı değil

diastolik kan basıncı plasebo sonrası  $79.3 \pm 7.8$  iken, gallopamil sonrası  $67.5 \pm 10.7$  olarak bulunmuştur ( $P < 0.01$ ). Gallopamil verilmeden önce ve verildikten sonraki istirahat sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında fark yoktur. Egzersiz sırasındaki sistolik ve diastolik kan basınçları yönünden tüm periyotlar birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunmamıştır (Tablo 2).

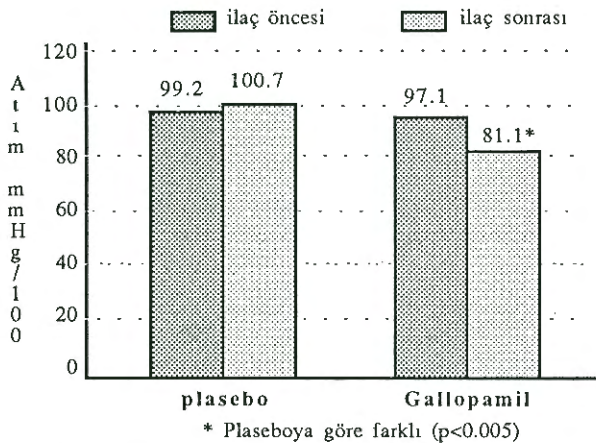
### Hız-Basınç Ürünü:

Plasebo ve gallopamil verilmeden önceki istirahat hız-basınç ürünü değerleri arasında fark saptanmamıştır (Tablo 2, Şekil 2). İlaç verildikten sonraki istirahat ortalama hız-basınç ürünü değerleri ise gallopamil için plasebodan daha düşük bulunmuştur ( $P < 0.0001$ ). Plasebo sonrası 100.7 ve 14.4 olan değer, gallopamil sonrası  $81.1 \pm 17.7$  olarak belirlenmiştir. Aynı şekilde gallopamil verilmeden önceki verildikten sonraki istirahat ortalama hız-basınç ürünü değerleri arasında da anlamlı fark gözlenmiştir ( $P < 0.001$ ). Gallopamil öncesi  $97.1 \pm 23.8$  olan değer, gallopamil sonrası  $81.1 \pm 17.7$ 'ye düşmüştür (Tablo 2).

Efor sırasındaki hız-basınç ürünleri ele alındığında, ilaç ve plasebo, ilaç öncesi ve sonrası değerleri arasında fark bulunmamıştır (Tablo 2). İstatistiksel açıdan fark olmamasına rağmen, plasebo sonrası  $191.4 \pm 34.2$  olan ortalama hız-basınç ürünü değeri, gallopamil sonrası  $166.6 \pm 35.3$  olarak belirlenmiştir.

### Egzersiz Süresi:

Egzersiz süresini gallopamil, ilaç verilmeden önce ve ilaç verildikten sonra plaseboya göre anlamlı derecede



Şekil 2. İstirahat hız-basınç ürünleri.

uzatmıştır (Tablo 2, Şekil 3). Plasebo verilmeden önceki değer  $319.0 \pm 122$ 'den, gallopamil verilmeden önce  $370.7 \pm 137.0$ 'a ( $P < 0.01$ ); plasebo verildikten sonraki değer ise  $308.4 \pm 110.6$ 'dan gallopamil verildikten sonra  $421.9 \pm 111.4$ 'e yükselmiştir ( $P < 0.0001$ ). Gallopamil verilmeden önceki ve verildikten sonraki değerler arasındaki fark da anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.005$ ).

### 1 mm ST çökme süresi:

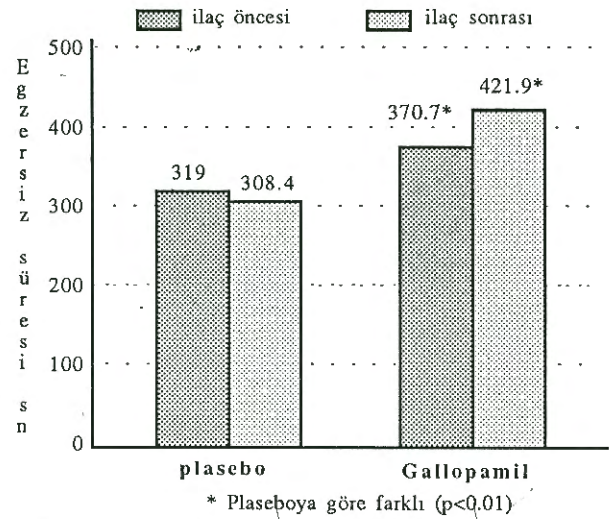
Plasebo öncesi ile gallopamil öncesi arasında fark bulunmamasına karşın, plasebo sonrası ile gallopamil sonrası arasında ve gallopamil öncesi ile gallopamil sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla  $P < 0.001$ ,  $P < 0.05$ ) (Tablo 2).

### Maksimum ST çökmesi:

Plaseboya göre gallopamil verilmeden önceki maksimum ST çökme değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (Tablo 2). İlaç verildikten sonraki değerler ise gallopamil için plaseboya göre düşük saptanmıştır ( $P < 0.001$ ). Plasebosu sonrası  $1.64 \pm 0.6$  olan maksimum ST çökmeleri ortalaması, gallopamil sonrası  $1.11 \pm 0.7$ 'ye düşmüştür.

### Yan etkiler:

Yan etkilere gallopamil ile 3 hastada (%21.4), diltiazem ile ise 2 hastada (%15.4) rastlanmıştır. Gallopamil kullanımı sırasında bir hastada mide ağrısı ve bulantı, bir hastada pretibial ödem ve bir diğerinde transaminaz seviyelerinde geçici hafif yükselme mey-



Şekil 3. Egzersiz süreleri.

dana gelmiştir. Plasebo ve ilaç kullanımları sonrası alınan kanların biyokimyasal analizlerinde, bir hastanın transaminaz seviyelerindeki geçici hafif yükselme dışında bir değişiklik gözlenmemiştir. Plasebo ile yan etki meydana gelmemiştir.

## TARTIŞMA

Phenylalkilamine grubu kalsiyum kanal blokleri olan gallopamil (D 600), kimyasal yapı olarak verapamilin metoksi analogudur ve elektrofizyolojik etkileri hemen hemen aynıdır. Ancak gallopamil, aynı dozda ki verapamilden 3 ila 5 kez daha kudretlidir (12).

Kronik stabil angina pektorisli hastaların tedavisinde kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı yapılan çeşitli çalışmalar ile etraflı bir şekilde araştırılmıştır. Kalsiyum kanal blokerlerinden klinik kullanıma birçok ülkede henüz yeni girmiş bulunan gallopamil'in, plaseboya göre anginal atak sayısı ile nitrat kullanımını azalttığı ve egzersiz toleransını uzattığı az sayıdaki araştırma ile gösterilmiştir (4,9). Bundan önce yapılmış olan çalışmalarda egzersiz testleri ilaç dozu verildikten sonra, kan ilaç düzeylerinin maksimum olacağı düşünüldüğü zaman yapılmıştır. Çift kör olarak yapılan çalışmamızda plasebo ve gallopamil verildiği periyodlar sonrası egzersiz testleri, hem ilaç verilmeden önce hem de ilaç verildikten sonra yapılmış, böylece gallopamilin kanda en düşük ve en yüksek seviyede bulunması beklenen zamanlarda plaseboya göre olan etkinlikleri ölçülmüş, ilaçların verilmeden önce ve verildikten sonraki etkileri karşılaştırılmıştır.

Kalsiyum kanal blokerleriyle, kronik stabil angina pektorisli hastalarda şimdiye kadar yayınlanmış tüm çalışmalarda hastaların anginal atak sayısı ve nitrat kullanımı azalmış, efor kapasiteleri artmıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların plasebolara göre haftalık anginal atak sayısı gallopamille %81 oranında azalmıştır. Benzer şekilde hastaların haftalık nitrat tüketimi de %79 oranında düşmüştür. Egzersiz süresinde ise, plaseboya göre gallopamille ilaç verilmeden önce %16.2, ilaç verildikten sonra ise %36.8 oranında artma meydana gelmiştir. Egzersiz süreleri, ilaç dozları verildikten sonra yapılan testlere, ilaç verilmeden önce yapılanlara göre anlamlı derecede uzamıştır. Bu bulguların ışığında, gallopamilin ilaç dozu verilmeden önce efor kapasitesini plaseboya göre arttırdığını, ancak bu etkisinin ilaç verildikten sonra olan egzersiz süresine göre belirgin olarak düşük gerçekleştiği söylenebilir. İlaç verilmeden önce de plaseboya göre egzersiz süresini an-

lamlı derecede uzatması, kan seviyelerinin en az olduğu sırada da plaseboya göre daha etkin olduklarını göstermektedir.

İstirahat sırasındaki kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basınçları ve hız-basınç ürünlerinin gallopamil verilmeden önceki ve verildikten sonraki değerleri plasebo değerleriyle karşılaştırıldığında, plasebolara göre azalma olduğu görülmüştür. Bu etkiler gallopamilin negatif kronotropik etkisi ile miyokardın oksijen tüketimini ve ilaveten periferik vasküler direnci azaltmaları nedeniyle beklenen sonuçlardır (12,14). Periferik vazodilatasyon yapıcı etkileri nedeniyle, nifedipin gibi bazı kalsiyum kanal blokerlerinde gözlenen sempatik aktivasyona bağlı taşikardi, bu çalışmada incelenen gallopamille oluşmamıştır. Bunun sebebi muhtemelen ilacın negatif kronotropik etkiye sahip bulunmasıdır. Gallopamille yapılmış çalışmalar da genel olarak bu sonuçları teyid etmektedir. Kalp hızı x sistolik kan basıncı/100 şeklinde formüle edilen hız-basınç ürünü, miyokard oksijen tüketiminin iyi bir göstergesidir (15). Çalışmamızda istirahatteki hız basınç ürünlerinin gallopamil için düşük bulunması, bu ilacın istirahatte kalbin oksijen tüketimini azalttığını göstermektedir.

Klinik etkinliğin diğer bir göstergesi olan 1 mm ST çökme süresi ilaç verildikten sonra %47 artmıştır. Gallopamil miyokard perfüzyonunu arttırdığından, egzersiz sırasında plaseboya göre 1 mm'lik ST çökmesi için geçen süre uzamıştır. Khurmi ve arkadaşları da (4) yaptıkları çalışmada plasebo verildikten sonra  $3.7 \pm 0.4$  olan 1 mm ST çökme süresinin, gallopamil ile  $6.4 \pm 0.4$ 'e yükseldiğini saptamışlardır. Yapılmış olan diğer çalışmalarda da plaseboya göre 1 mm ST çökme süresi uzun bulunmuştur.

Maksimum ST çökmesi, çalışmamızda hem ilaç öncesi, hem de ilaç sonrası değerler itibarı ile plasebolara göre azalmış olarak saptanmıştır. Condorelli ve arkadaşları (9) tarafından, kronik stabil angina pektoris tedavisinde plasebo kontrollü olarak gallopamil ile yapılan klinik çalışmada da maksimum ST çökmesinin plasebo ile  $2.50 \pm 0.16$  olurken, gallopamil ile  $1.28 \pm 0.19$ 'a düştüğü bildirilmiştir. Daha önce gallopamil ile yapılmış olan çalışmaların bazılarında maksimum ST çökme değeri plaseboya göre bizim çalışmamızdaki gibi azalmış (4,9) ve bir kısmında değişmemiştir (5,7). ST çökmesinin miyokard iskemisini gösterdiği gözönüne alındığında, gallopamil kullanımı sırasında azalması beklenir. Raschack ve arkadaşları (16) hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmada gallopamilin iskemik ST değişikliğini

azaltıldığını; bu etkinin verapamil, diltiazem ve nifedipine göre daha fazla oluştuğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da gallopamil ile ilaç sonrası maksimum ST çökmesi belirgin şekilde azalmıştır.

Egzersiz sırasındaki maksimum kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basınçları ve hız-basınç ürünleri değerleri plasebodan farksız bulunmuştur. Gallopamil ile daha önce yapılmış bazı çalışmalarda egzersiz sırasındaki hız-basınç ürünleri plaseboya göre azalmış (5,6,8), bir çalışmada artmış (7) ve Condorelli ve arkadaşlarının (9) çalışmasında ise bizim araştırmamızda olduğu gibi farksız bulunmuştur. Bu çalışmaların bir kısmında maksimum kalp hızı, bir kısmında da egzersiz sırasındaki kan basınçları plasebolara göre farklıdır. Miyokardın oksijen tüketimini gösteren hız-basınç ürünü gallopamil ile istirahat sırasında azalmış, egzersiz sırasında ise azalmasına rağmen istatistiksel fark bulunmamıştır. Bunun nedeni, plasebolara oranla uzamış olan egzersiz süresi sonunda, kalp hızı ve kan basıncındaki artışların plasebo ile yapılan egzersiz testlerindeki değerlere yaklaşmasıdır.

Verapamile çok benzer kimyasal yapısına karşın, gallopamil ile verapamile göre yan etkilere çok daha az rastlandığı bildirilmiştir (4,17). Gallopamille en çok gastrointestinal rahatsızlıklar, bradikardi, pretibial ödem ve karaciğer enzimlerinde geçici yükselme olmaktadır (4,8,17). Çalışmamızdaki hastalarda da bu yan etkilere benzer, bir hastada mide rahatsızlığı, bir hastada pretibial ödem, bir diğesinde de karaciğer enzimlerinde geçici yükselme meydana gelmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Willerson JT, Buja LM: Cause and course of acute myocardial infarction. *Am J Med* 69:903, 1980
2. Taylor HL, Blackburn H, Keys A, Parlin RW, Vaquez C, Punchner TIV: Five year follow-up of employees of selected U.S. railroad companies. *Circulation* 41 (Suppl 1): 1,1970
3. Chan P, Heo J, Garabian G, Askenase A, Segal BL, İskandrian AS: The role of nitrates, beta blockers, and calcium antagonists in stable angina pectoris. *Am Heart J* 116:838, 1988
4. Mitrovic V, Niemela L, Neuss H, Schleppe M: Antianginal effect of the calcium antagonist gallopamil. In: Kaltenbach H, Hopf R, ed. *Gallopamil: Pharmacological and clinical profile of a calcium antagonist*. Berlin, Springer-Verlag, 1984. p.107
5. Khurmi NS, O'Hara MJ, Bowles MJ, Subramanian VB, Raftery EB: Randomized double-

blind comparison of gallopamil and propranolol in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 53:684, 1984

6. Scrutinio D, Lagiolo R, Accettura D, et al: Dose-response effectiveness of gallopamil for the treatment of chronic stable effort angina pectoris: Comparison with propranolol. *Curr Ther Res* 37:839, 1985
7. Khurmi NS, Raftery EB: A comparison of nine calcium ion antagonists and propranolol: Exercise tolerance, heart rate and ST segment changes in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 32:539, 1987
8. Tartagni F, Maiello L, Marchetti G, et al: Clinical and hemodynamic effects of long-term administration of gallopamil in patients with coronary artery disease and normal or impaired left ventricular function. *Am J Cardiol* 63:291, 1989
9. Condorelli G, Dato A, Russo N, et al: Gallopamil in the treatment of patients with chronic stable angina pectoris: A placebo-controlled study. *Curr Res* 45:324, 1989
10. Bruce RA, Blackman JR, Jones JW, Strait G: Exercise testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics* 32:742, 1963
11. Judkins MP: Selective coronary arteriography: A percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 89:815, 1967
12. Fleckenstein A, Fleckenstein B, Spah F, Byon YK: Gallopamil (D 600)-a calcium antagonist of high potency and specificity. Effects on the myocardium and pacemakers. In: Kaltenbach H, Hopf R (ed). *Gallopamil: Pharmacological and clinical profile of a calcium antagonist*. Berlin, Springer-Verlag, 1984. p.1
13. McAllister RG: Clinical pharmacology of slow channel blocking agents. *Progr Cardiovasc Dis* 25:83, 1982
14. Singh BN, Hecht HS, Nademanee K, Chew CYC: Electrophysiologic and hemodynamic effects of slow-channel blocking drugs. *Progr Cardiovasc Dis* 25:103, 1982
15. Gobel FL, Nordstrom LA, Nelson RR, Sorgenson CR, Wang Y: The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* 57:549, 1978
16. Raschack M, Gries J, Bühler V, Maurer R: Studies on the cardiovascular effects of gallopamil. In: Kaltenbach H, Hopf R (ed). *Gallopamil: Pharmacological and clinical profile of a calcium antagonist*. Berlin, Springer-Verlag, 1984. p.72
17. Bala Subramanian V, Bowles MJ, Khurmi NS, Raftery EB: Comparative evaluation of four slow channel blockers with propranolol in stable angina pectoris (abstr). *Circulation* 66:72, 1982
18. Sucis M, Schiemann J: Results of an open multicentre study with 455 patients with coronary heart disease, treated with gallopamil for 1 year. In: Kaltenbach H, Hopf R (ed). *Gallopamil: Pharmacological and clinical profile of a calcium antagonist*. Berlin, Springer-Verlag, 1984. p.132