

Perindopril ve Amlodipinin Esansiyel Hipertansiyonlu Hastaların Brakiyal Arter Nabız Dalga Hızlarına Etkisi

Y.Doç.Dr. Niyazi GÜLER, Y.Doç.Dr. Mehmet BİLGE, Y.Doç.Dr. Beyhan ERYONUCU, Dr. Ümit İPEKSOY*

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ve Radyoloji* Anabilim Dalları, Van

ÖZET

Hipertansiyonda periferik arterlerde DDS yöntemi ile kaydedilen nabız dalga hızlarında değişikliklerin olduğu bilinmektedir. Bu çalışma esansiyel hipertansiyonda perindopril ve amlodipin tedavisinin brakiyal arterden kaydedilen nabız dalga hızlarına olan etkisini araştırmak amacıyla yapıldı. Çalışmaya tedavi görmeyen 32 hipertansiyonlu hasta ile kontrol grubunu oluşturan yaş ve cinsiyet uyumlu 11 olgu alındı. Brakiyal arterin kan akım hızı ve profili B-mod ultrason eşliğinde nabızlı Doppler sonografi tekniği ile incelendi. Hipertansif hastalar iki gruba ayrılarak on beş gün süren amlodipin 5 mg veya perindopril 4 mg tedavisinden sonra yeniden değerlendirildiler. Hipertansiyonlu olguların zirve sistolik akım hızı (71 ± 18 cm/sn) kontrol grubuna (45 ± 16 cm/sn) göre daha yüksek bulundu ($P < 0.001$). Antihipertansif tedavi sonrasında her iki hasta grubunun kan basınçlarında anlamlı azalma gözlemlendi ($P < 0.001$). Perindopril ile tedavi sonrasında zirve sistolik akım hızında anlamlı azalma (73 ± 19 ms'den 58 ± 14 ms'ye, $P < 0.05$), sistolik akım süresinde ise anlamlı uzama (269 ± 18 ms'den 291 ± 17 ms'ye, $P < 0.05$) saptandı. Yine amlodipin ile tedavi sonrasında pik sistolik akım hızında anlamlı azalma (68 ± 15 ms'den 55 ± 13 ms'ye, $P < 0.05$), sistolik akım süresinde ise anlamlı uzama (266 ± 17 ms'den 288 ± 18 ms'ye, $P < 0.01$) saptandı. Sonuç olarak; hipertansiyonlu olguların brakiyal arter Doppler traselerinde pik sistolik akım hızı daha yüksek iken sistolik akım süresinde değişiklik gözlenmedi. Hem amlodipin hemde perindopril tedavisi ile pik sistolik hızda bir azalma ve sistolik akım süresinde ise uzama saptandı. Antihipertansif tedavi ile oluşan akım hızlarındaki değişikliklerin tam mekanizmasının aydınlatılabilmesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Dupleks Doppler sonografi (DDS) tekniği periferik arterlerin viskoelastik özelliklerini incelemeye kullanılan uygulanımı kolay bir yöntemdir. Bu yöntemle tespit edilen nabız dalga hızlarının ve nabız dalga formlarının incelenmesi ile çeşitli patolojik ve fizyolojik durumların tespiti mümkün olmaktadır (1).

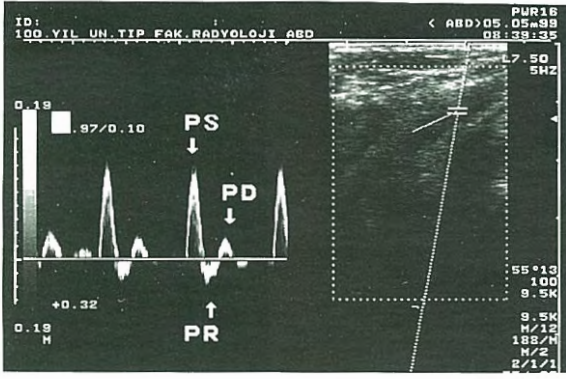
Alındığı tarih: 23 Şubat 1999, revizyon 11 Mayıs 1999
Yazışma adresi: Y.Doç.Dr. Niyazi Güler, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, 65200 Van
Tlf: (0 532) 373 66 89 Faks: 0432 216 83 52

Normalde aortun proksimal nabız dalgaları ile periferik arterlerin nabız dalga şekilleri benzer mekanizmalarla oluşmaktadır. Aortik nabız dalgalarının sfigmografik trasesinde ilk önce sol ventrikül kontraksiyonuyla oluşan perküsyon dalgası görülür. Küçük bir çentikten sonra vücudun üst kısımlarından olan arteriyel yankılanımlarla ve halen devam etmekte olan ventrikül ejeksiyonu ile tidal dalga oluşur. Daha sonra ise periferik arteriyel yankılanımlarla oluşan diyastolik dalga görülür (2). Klinikte bildiğimiz değişik nabız dalgaları ventrikül ejeksiyon hızında, arteriyel duvarın viskoelastik özelliklerinde ve yankılanan dalgaların zamanlamasında oluşan değişiklikler ile ortaya çıkmaktadır (3).

Periferik arterlerin DDS trasesinde aort ile benzer şekilde her bir kardiyak siklus için normalde üç fazlı akım profili alınmaktadır. İlk önce pozitif yönde, sistolde oluşan pik sistolik akımı, erken diyastolde oluşan negatif yöndeki ters akım izler. Son olarak geç diyastole denk gelen pozitif yöndeki pik diyastolik akım oluşur. Bu dalganın bazal çizgi üzerindeki genişliği ise sistolik akım süresi olarak bilinmektedir (2) (Şekil 1).

DDS traselerinde akım hız profili damar duvarının elastisitesine, akımın pulzatil oluşuna ve damarların çap ve dallanmasına bağlı olarak değişiklik göstermektedir (2). Yaş ve hipertansiyonun, elastik özellikleri ve kompliyansı azalttığı (4) ve dolayısıyla arterlerin dilatasyonuna ve katılaşmasına neden olduğu gösterilmiştir (5). Hipertansiflerde tidal dalganın belirginleştiği ve diyastolik dalga amplitüdünün azaldığı bildirilmiştir (2). Hipertansiyonda arterlerde meydana gelen hasarın artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye neden olduğu epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (1).

Hipertansiyonda büyük arterlerde artmış olan nabız dalga hızlarının beta bloker (6), kalsiyum kanal blo-



Şekil 1. Sağ kol brakiyal arter dupleks Doppler trasesinde pik sistolik, pik diyastolik ve pik ters akım hızlarının gösterilmesi.

kerleri (7) ve ACE inhibitör (8) tedavisi ile azaldığı invaziv yöntemlerle gösterilmiştir. Bu çalışmada, hipertansiyonda nabız dalga hızlarında görülen değişikliklere ek olarak amlodipin ve perindopril tedavisinin dalga hızlarına etkisinin DDS yöntemi ile araştırılması planlandı.

MATERYEL ve METOD

Hastalar: Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve Joint National Committee VI raporuna (9) göre evre II veya III hipertansiyonu olan hastalar çalışmaya alındı. Tüm olguların rutin fizik muayenesi, hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri, transtorasik ekokardiyografisi ve eforlu elektrokardiyografisi yapıldı. Anemisi, diyabetes mellitusu, karaciğer ve böbrek yetersizliği olanlar, son bir ay içinde herhangi bir ilaç kullananlar, EKG'sinde dal bloğu olanlar, sinüs ritminde olmayanlar, yapısal kalp hastalığı olanlar ve efor testi pozitif veya efor kapasitesi yetersiz olanlar çalışma dışı bırakıldı. Koroner anjiyografi veya talyum testi ile koroner arter hastalığı tanısı konmuş hastalar ve brakiyal arter dupleks Doppler trasesi iyi gösterilemeyen olgular da çalışmaya alınmadı.

Çalışma protokolü: Çalışmaya alınan hastalara sırayla perindopril 4 mg. veya amlodipin 5 mg. başlanarak on beş gün sonra kontrole çağrıldılar. Kontrole gelmeyen veya geç gelen hastalar çalışma kapsamından çıkarıldıktan sonra amlodipin grubunu yaş ortalaması 52±9 yıl olan 11'i kadın 18, perindopril grubunu yaş ortalaması 54±11 olan 9'u kadın 14 olgu oluşturdu. Ayrıca yaş ve cinsiyet uyumlu yaş ortalaması 54±10 yıl olan 7'si kadın 11 sağlıklı olgu ise kontrol grubu olarak alındı.

Dupleks Doppler sonografik inceleme: Son 1 aylık dönemde ilaç kullanmayan hastalar çalışmaya alındıklarında ve tedavi başladıktan 15 gün sonra kontrole geldiklerinde dupleks Doppler sonografik inceleme yapıldı. İşlem, son 12 saatte sigara içmeyen olgulara sabah saatlerinde, aç karnına, sırt üstü yatar pozisyonda, sağ kol brakiyal arterde yapıldı. Tüm incelemeler hastaların kliniği hakkında bilgisi olmayan tek bir doktor tarafından aynı Doppler ultrasonografi cihazı (Toshiba, SSA 270 A) ile 7.5 MHz lineer prob kullanılarak gerçekleştirildi. En az 10 dakikalık is-

tirahetten sonra brakiyal arterin radyal ve ulnar dalını verdiği yerin 1cm üst kısmından uygun açı ile (30-60°) elde edilen spektral dalga formları üzerinde pik sistolik, pik diyastolik ve pik ters akım hızları ölçüldü. B-mod görüntülerde olguların hiçbirinde brakiyal arter boyunca önemli bir darlık yoktu.

İstatistiksel değerlendirme: SPSS istatistik programında yapıldı. Sonuçlar "ortalama (standart sapma" olarak belirtildi. Akım hızlarının karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için t testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hipertansif hastalar ile kontrol grubunun kan basıncı, kalp hızı ve nabız dalga hızlarının karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiş olup hipertansif olguların pik sistolik hızları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (71±18 cm/sn ye 45±16 cm/sn, P<0.001). Pik diyastolik ve ters akım hızlarında ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1. Hipertansif ve kontrol grubu olgularının kan basınçları ve brakiyal arter akım hızları

	Normal	Hipertansif	P <
Sistolik kan basıncı (mmHg)	124 ± 3	189 ± 22	0.001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	79 ± 2	116 ± 17	0.001
Kalp hızı (vuru/dk)	68 ± 5	69 ± 8	AD
Zirve sistolik hız (cm/sn)	45 ± 16	71 ± 18	0.001
Zirve diyastolik hız (cm/sn)	12 ± 8	14 ± 9	AD
Zirve ters akım hızı (cm/sn)	10 ± 4	11 ± 5	AD
Sistolik akım süresi (ms)	275 ± 19	268 ± 17	AD

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. AD: anlamlı fark yok.

Tedavi sonrasında, sistolik ve diyastolik kan basıncında hem amlodipin (P<0.001) hem de perindopril grubunda anlamlı olarak azalma (P<0.001) gözlemlendi. Kalp hızlarında ise tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında bir değişiklik saptanmadı (Tablo 2).

Tedavi öncesinde amlodipin ve perindopril grubunun akım hızlarında istatistiksel açıdan fark yoktu (Tablo 2). Amlodipinle tedaviden sonra pik sistolik hızda anlamlı azalma (68±15 cm/sn 'den 55±13 cm/sn'ye, P<0.05) bulundu. Benzer şekilde perindopril grubunun tedavi sonrası pik sistolik hızında da istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi

Tablo 2. Amlodipin ve perindopril grubunda kan basıncı, kalp hızı ve brakiyal arter akım hızlarının karşılaştırılması

	amlodipin	perindopril	P değeri
TÖ SKB (mmHg)	190 ± 25	185 ± 23	AD
TS SKB (mmHg)	143 ± 13***	142 ± 13***	AD
TÖ DKB (mmHg)	116 ± 15	117 ± 17	AD
TS DKB (mmHg)	90 ± 9**	87 ± 8**	AD
TÖ KH (vuru/dk)	71 ± 8	70 ± 9	AD
TS KH (vuru/dk)	70 ± 8#	69 ± 9#	AD
TÖ PSH (cm/sn)	68 ± 15	73 ± 19	AD
TS PSH (cm/sn)	55 ± 13*	58 ± 14*	AD
TÖ PDH (cm/sn)	14 ± 8	15 ± 8	AD
TS PDH (cm/sn)	12 ± 6#	13 ± 6#	AD
TÖ TAH (cm/sn)	12 ± 4	9 ± 2	AD
TS TAH (cm/sn)	11 ± 4#	7 ± 6#	AD
TÖ SAS (ms)	266 ± 17	269 ± 18	AD
TS SAS (ms)	288 ± 18**	291 ± 17*	AD

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırıldıklarında; # anlamlı fark yok, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001. AD: anlamlı fark yok. TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, KH: kalp hızı, PSH: zirve sistolik akım hızı, PDH: zirve diyastolik akım hızı, TAH: ters akım hızı, SAS: sistolik akım süresi.

(73±19 cm/sn'den 58±14 cm/sn'ye, P<0.05). Sistolik akım süresinde amlodipin (266±17ms'den 288±18 ms'ye, P<0.01) ve perindopril grubunda (269±18ms'den 291±17ms'ye, P<0.05) tedavi öncesi değerlere göre anlamlı olarak uzama saptandı. Tedavi sonrasında pik diyastolik ve pik ters akım hızlarında ise değişiklik gözlenmedi.

TARTIŞMA

Arteriyel katılığın göstergesi olan nabız dalga hızları ön kol arterlerinde çalışılarak büyük arterlerdeki değişiklikler araştırılmaktadır (1). Hipertansiflerin büyük arterlerinin daha kalın ve katı olduğu invaziv çalışmalarda gösterilmiştir (10). Arteriyel komplyans ve sistemik rezistansdaki değişiklik nabız dalga şekillerini değiştirebilir. Özellikle arteriyollerdeki direnç, akım hızını ve dalga şekillerini etkileyen periferik arterlerden santral aortaya doğru yankılanımlar oluşturur (11).

Hipertansiyon ve aterosklerozda aortik nabız dalga amplitüdünün arttığı, tidal dalganın belirginleştiği ve diyastolik dalganın ise küçüldüğü gösterilmiştir (3). Yine hipertansiyon ve aterosklerozda arteriyel katılıktaki artmaya bağlı olarak, vücudun alt kısımlarından olan periferik arteriyel yankılanım, diyastolde oluşması gerekirken daha erken oluşarak geç sistolde oluşmaktadır. Bu dalga, üst kısımlardan olan yankılanımlarla üst üste gelerek tidal dalganın boyunu artırmakta ve neticesinde sistolik basıncın artmasıyla nabız basıncı artmış olmaktadır (12). Benzer şekilde koroner arter hastalarının brakiyal arter Doppler traselerinde pik sistolik hızın hipertansiyonu olanlarda yüksek olduğu gösterilmiştir (13).

Amlodipin ve perindoprille yaptığımız 15 günlük tedavi sonrasında brakiyal arter trasesindeki nabız dalga hızlarında azalma ve sistolik akım sürelerinde de uzama tespit edildi. Bu değişiklik hipertansiyonda erken oluşma eğilimi olan arteriyel yankılanımların daha geç oluşmasına bağlanabilir. Yine yankılanımın gecikerek oluşması ile nabız dalga hızındaki azalma da açıklanabilir. ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, otonom sinir sistemini bloke eden bazı ilaçların arteriyel duvarın viskoelastik özelliklerini iyileştirdiği, propranolol ve dihidralazinin ise kan basıncını düşürmesine rağmen arteriyel duvarda minör değişiklikler yaptığı bildirilmiştir (14). Teorik olarak, antihipertansif tedavi ile arteriyel çapın artışı ya akıma bağlı olarak dolaylı yada düz kas relaksasyonu ile direkt oluşmaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerinin, nitrat ve beta blokerlerden daha potent düz kas gevşetici etkisinin olduğu ve bu mekanizma ile nabız dalga hızlarını düşürdüğü bildirilmiştir (15). Kalsiyum kanal blokerlerinin nabız dalga hızını düşürmesinin nedeni düz kas gevşetici özelliği ile direkt olarak arteriyel çapın artışından kaynaklanmaktadır. ACE inhibitörlerinin ise endotel bağımlı düz kas gevşetici etkisinin olduğu ve kan basıncındaki azalmaya paralel olarak nabız dalga hızını düşürdüğü bildirilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da, perindoprilin, musküler arter olan brakiyal arterde amlodipine benzer şekilde nabız dalga hızını azaltması ve sistol süresini uzatması, etkisinin düz kas relaksasyonu üzerinden olduğunu desteklemektedir. Yine başka bir çalışmada felodipin ve hidroklorotiyazid elastik arter olan karotid arterde hemodinamiği değiştirmesine karşılık musküler arter olan brakiyal arterde nabız dalga hızlarını değiştirmiştir (7). Bu antihiper-

tansif ajanların büyük arterler üzerindeki etkilerinin heterojen olmasıyla açıklanılmaya çalışılmıştır.

Brakiyal dolaşım hipertansiyon ve yaşlanmanın etkilerinden diğer damarlara göre daha az etkilendiğinden fizyolojik çalışmalar için daha uygundur. Üstelik karotis dalgalar solunum ve harekete bağlı artefaktlardan daha çok etkilenirler ve bu nedenle brakiyal arter dalgalarının kaydedilmesi karotis arterden daha kolaydır (16). Bu nedenlerle çalışmamızda Doppler dalga formlarının değerlendirilmesi için brakiyal arter tercih edildi. Yine 3 damar hastalarında arteriyel katılık normal kişilere göre anlamlı olarak daha yüksektir. Üstelik katılık indeksi tek ve iki damar hastalarında üç damar hastalarına göre daha düşük bulunmuştur (16). Bu sebeple, brakiyal arter Doppler trasesinde perindopril ve amlodipinin yalnız hipertansiyon üzerine etkisini inceleyebilmek için çalışmamıza koroner arter hastalarını dahil etmedik.

Sonuç olarak, hipertansiyonlu olguların brakiyal arter Doppler traselerinde amlodipin ve perindopril tedavisi ile kan basıncının düşmesine eşlik eden, normal olgulara göre daha yüksek olan pik sistolik akım hızında azalma ve sistolik akım süresinde ise uzama saptandı. Bu bulgular, tedavi ile arter hemodinamiği üzerinde her iki ilaçla da olumlu etkiler elde edildiğini göstermektedir. Ancak ilaçların etki mekanizmalarının farklı olması periferik arterler üzerinde meydana gelen bu etkilerin farklı mekanizmalarla oluşabileceği ve bu konuda daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür. Ayrıca hipertansiyon tanısının konulması ve tedavisinin değerlendirilmesinde, bize göre, DDS'nin klinikte kullanılması büyük katkı sağlayabilecektir.

KAYNAKLAR

1. **Safar ME:** Editorial review: Therapeutic trials and large arteries in hypertension. *Am Heart J* 1988; 115: 702-10
2. **Zagzebski JA:** Physics and instrumentation in Doppler and B-Mode ultrasonography. Zwiebel WJ(ed). Introduction to vascular ultrasonography. Philadelphia. W.B Saunders Company. 1992. p:19-45
3. **O'Rourke MF:** Fundamentals of clinical cardiology: The arterial pulse in health and disease. *Am Heart J* 1971; 82: 687-702

4. **Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME:** Arterial alterations with aging and high blood pressure: a noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscl Thromb* 1993; 13: 90-7

5. **Chau NP, Levenson J, Simon A:** Chronic progressive changes in brachial and carotid artery circulations under the combined effects of aging and hypertension. *J Hypertens* 1990; 8: 449-55.

6. **Simon AC, Levenson JA, Bouthier JD, et al:** Comparison of oral MK 421 and propranolol in mild to moderate essential hypertension and their effects on arterial and venous vessels of the forearm. *Am J Cardiol* 1984; 53: 781-85.

7. **Asmar RG, Benetos A, Chaouche-Teyare K, Raveau-Landon CM, Safar ME:** Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse-wave velocity in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 72: 794-98.

8. **Asmar RG, Pannier B, Santoni JP, Laurent S, London GM, Levy BI, Safar ME:** Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78: 941-50.

9. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arc Int Med* 1997; 157: 2413-46.

10. **Safar ME, Peronneau PA, Levenson JA, Toto-Moukoko JA, Simon CH:** Pulsed Doppler: Diameter, blood flow velocity and volumic flow of the brachial artery in sustained essential hypertension. *Circulation* 1981; 63: 393-400.

11. **Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P, Murgio JP:** Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985; 72: 1257-69.

12. **Safar ME:** Editorial review: Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutical implications. *J Hypertens* 1989; 7: 769-76.

13. **Sugawara H, Kubota I, Tomoike H:** Brachial artery flow pattern and clinical backgrounds in patients with angina pectoris. *Angiology* 1998; 49: 25-31.

14. **Safar ME, Levy BI, Laurent S, London GM:** Hypertension and the arterial system: clinical and therapeutic aspects. *J Hypertens* 1990; 8 (Suppl 7): S113-S119.

15. **Safar ME, Bouthier JA, Levenson JA, Simon AC:** Peripheral large arteries and the response to antihypertensive treatment. *Hypertension* 1983; 5 (Suppl III): 63-8.

16. **Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi SI:** Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction: A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989; 80: 78-86.