

Esansiyel Hipertansiyonlu Olgularda Sublingual Nifedipin Kullanılmasının Sistemik Arter Basıncı (TA), Plazma Renin Aktivitesi (PRA) ve Glomeruler Filtrasyon Hızı (GFR) Üzerine Etkisi

M. YURTKURAN*
K. DİLEK**
S. AKSIN**
S. KAMBEROĞLU**
M. MEHMETOĞLU**
M. GÜLTEN**
A. MÜFTÜOĞLU***
L. BÜYÜKUYSAL****

ÖZET

Bu çalışmada kalsiyum kanal blokleri olan Nifedipinin (20 mg) sublingual kullanılmasının TA, PRA, Aldosteron düzeyi, GFR, Serum Sodyum (Na) ve Potasyum (K) düzeyleri üzerine etkileri araştırılmıştır.

18 orta ve hafif esansiyel hipertansiyon olgusunda sublingual Nifedipin alınımından 5 dakika sonra sistolik ve diyastolik arter basıncında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır. 6 saat boyunca yapılan takipte Nifedipinin sistolik ve diyastolik basınç üzerine olan etkisinin devam ettiği saptanmıştır. PRA, Aldosteron, Serum Na ve K düzeylerinde değişiklik saptanmazken GFR'da artış gözlenmiştir.

* Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Öğretim Üyesi.

** Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Araştırma Görevlisi.

*** Uludağ Univ. Tıp Fakültesi Biyokimya Uzmanı.

**** Uludağ Univ. Tıp Fakültesi Farmakoloji Uzmanı.

SUMMARY

The Effects of Sublingual Nifedipine on the Systemic Arterial Pressure, Plasma Renin Activity and Glomerular Filtration Rate in Hypertensive Patients

The effects of sublingual Nifedipine (20 mg) on the systemic arterial pressure, plasma renin activity, Aldosteron levels, Glomerular filtration rate, serum levels of Natrium and kalium have been investigated in 18 patients with mild and moderate essential hypertension.

As a result of this study we come to the conclusion that sublingual nifedipine had a very rapid effect on the sistolic and diastolic arterial pressure.

Kalsiyum kanal blokerleri; çok az yan etkileri olması, lipit ve karbonhidrat metabolizmasını diğer antihipertansifler gibi etkilememesi ve periferik vasküler rezistans üzerine olan etkileri nedeni ile son yıllarda birçok klinik ve laboratuvar çalışmada antihipertansif olarak kullanılmaktadırlar^{1,2}. Nifedipinin kalsiyum kanal blokerleri içinde en güçlü vazodilatatör etkiye sahip olduğu bilinmektedir³. Bazı araştırmacılar hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonlu olgularda⁴, bazı araştırmacılar da ağır esansiyel hipertansiyonlu olgularda⁵ 40-60 mg/gün Nifedipini uzun süre kullanarak anlamlı antihipertansif etki elde ettiklerini bildirmektedirler.

Antihipertansif olarak uzun süreli Nifedipin kullanımı sırasında sistemik arter basıncında anlamlı değişiklik olmasına karşın PRA, Aldosteron düzeyi, Serum Na ve K düzeylerinde değişiklik olmadığını bildiren araştırmacıların^{4,6} yanında, Nifedipini serum K düzeyini azalttığını⁷, volüm artışına sebep olduğunu^{6,8}, alt extremitelerde ödem meydana getirdiğini bildiren araştırmacılar da mevcuttur^{8,9}.

Nifedipinin renal fonksiyonlar özellikle GFR üzerine olan etkisi de tartışmalıdır. Bir grup araştırmacı sadece efektif renal plazma akımının arttığını GFR'ın etkilendiğini bildirirken⁶, bir grup araştırmacı da GFR'da minimal değişiklikler yaptığını bildirmektedirler^{4,10}.

Yukarıdaki literatür verilerinin ışığında;

- 1) Nifedipinin antihipertansif olarak kullanılmasının serum K ve GFR üzerine olan etkisinin literatürde tartışmalı olması,
- 2) Sublingual tek doz kullanılmasının PRA ve Aldosteron üzerine olan etkisinin yeterince açık olmaması,
- 3) Sublingual tek doz kullanılmasında ortaya çıkan antihipertansif etkinin gücü ve etki süresi hakkında yeterince açık çalışmalara rastlayamamız nedenleri ile aşağıda gereç ve yöntemini açık olarak anlatacağımız çalışmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji ve Diyaliz Seksiyonunda esansiyel hipertansiyon tanısı koyulan 31-57 yaşları arasında (ortalama yaş: 43.9) 16 kadın, 2 erkek toplam 18 olgu çalışmaya alındı.

Olguların hiçbirinde kalp, karaciğer, böbrek hastalığı, sistemik veya metabolik hastalık yoktu ve esansiyel hipertansiyon tanısı koyulurken tüm sekonder hipertansiyon nedenleri ekarte edilmişti. Olguların özellikle çalışmaya alınacağına kadar hiç antihipertansif ilaç kullanmamış olmasına dikkat edildi.

Nifedipin uygulamasından 10 gün önce serbest diyete alınan olgular, uygulamadan iki gün önce hospitalize edildiler. Nifedipin uygulamasına başlamadan 23 saat önce iki saatlik kreatinin klirensleri yapıldı.

Nifedipin uygulamasından önce, sublingual Nifedipin (20 mg) uygulamasından 30 dakika, 2 saat ve 4 saat sonra yatar pozisyonda alınan kan örneklerinde PRA, Aldosteron, Serum Na ve K düzeyleri saptandı ve EKG'leri çekildi.

Nifedipin uygulamasından önce ve sublingual 20 mg Nifedipin uygulamasından sonra 5., 10., 20., 30. dakikalarda ve 1., 2., 3., 4., 5., 6. saatlerde aynı koldan yatar pozisyonda arteriyal basınçları saptandı.

Olguların tümünde Nifedipin uygulamasından 1 saat sonra 2 saatlik kreatinin klirensleri tekrar yapıldı.

Nifedipin uygulamasından 23 saat önce yapılan Kreatinin Klirensi süresince ve çalışmanın yapıldığı 6 saat boyunca olguların yatar pozisyonda kalmaları sağlandı.

BULGULAR

Olguların Nifedipin uygulamasından önce ortalama sistolik arter basınçları 170.5 ± 24.9 mmHg, diastolik arter basınçları 99.7 ± 12.3 mmHg idi. 20 mg Nifedipin sublingual alınmasından 5 dakika sonra sistolik arter basıncı 158.2 ± 19.1 diastolik arter basıncı 95.8 ± 12.6 olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). Nifedipin uygulamasından 5 dakika sonra başlayan bu anlamlı etki üçüncü saate kadar artarak devam etti ve üçüncü saatte sistolik arter basıncı 131.7 ± 17.4 mmHg, diastolik arter basıncı 82.3 ± 15.2 olarak en düşük değerleri gösterdi. Nifedipin uygulamasından önceki değerlere göre üçüncü saatte elde edilen bu değerler istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu ($p < 0.01$). Dördüncü saatte 135.5 ± 29 olan sistolik arter basıncı ve 82.3 ± 14.8 olan diastolik arter basıncı yükselmeye başlamasına rağmen üçüncü saatteki değerlerden anlamsız bir fark gösterirken Nifedipin öncesine göre istatistiksel anlamlı farklılığını muhafaza ediyordu ($p < 0.01$). Altıncı saatte ise sistemik arter basıncı Nifedipin uygulamasından önceki değere göre anlamlı farklılığını muhafaza ediyordu ($p < 0.01$) (Tablo: I).

Olguların Nifedipin uygulamasından önce saptanan ortalama plazma renin aktivitesi değerleri 6.4 ± 4 ng/ml (Normal: 0.2-2.8) idi. Tüm olgular tek tek değerlendirildiğinde 6 olgunun yüksek renin seviyeli, 10 olgunun ise normal renin seviyeli olgular olduğu saptandı. 2 olgunun değerleri laboratuvar hata nedeni ile elde edilemedi. Nifedipin uygulamasından 30 dakika sonra 6.9 ± 3.4 olan PRA, 2. saatte 6.5 ± 3 , 4. saatte ise 7.2 ± 2.9 (ng/ml) olarak saptandı (Tablo: II).

Plazma Aldosteron düzeyleri ile Nifedipin uygulamasından önce 126.2 ± 27.7 pg/ml iken Nifedipin uygulamasından 30 dakika sonra 139 ± 32.4 , 2 saat sonra 117.1 ± 27.9 , 4 saat sonra 130.2 ± 36.4 pg/ml olarak saptandı ve hem PRA ve hem de Aldosteron değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo: II).

Nifedipin uygulamasından önce ve sonra serum Na ve K değerlerinde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo: II).

Glomerül filtrasyon hızında Nifedipin uygulamasından önce ve sonraki değerler arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Nifedipin uygulamasından 23 saat önce yapılan 2 saatlik kreatin klirensi ortalama değeri 101.8 ± 13.1 ml/dk iken Nifedipin uygulamasından 1 saat sonra yapılan 2 saatlik kreatinin klirensi ortalama

değeri 111 ± 14 ml/dk bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

Nifedipin kullandığımız 18 vakanın 1'inde yüzde kızarıklık, taşikardi ve sıkıntı hissi oldu. Diğer vakaların hiçbirinde yan etkiye rastlanmamıştır.

Tablo: I
Nifedipin Uygulamasından Önce (T.Ö.) ve Sonra (T.S.) Sistemik Arter Basıncı Değerleri

	Sistolik Arter Basıncı	Diastolik Arter Basıncı
T.Ö.	170.5 ± 24.9	99.7 ± 12.3
T.S.		
5. dakika	158.2 ± 19.1	95.8 ± 12.6
10. dakika	152 ± 16.4	90.8 ± 11.2
20. dakika	144.7 ± 17.8	88.5 ± 9.3
30. dakika	137.6 ± 17.9	84.1 ± 7.9
1. saat	133.5 ± 20.9	82.3 ± 11.4
2. saat	133 ± 22.7	82.9 ± 12.1
3. saat	131.7 ± 17.4	82.3 ± 15.2
4. saat	135.5 ± 29	82.3 ± 14.8
5. saat	137.3 ± 20.8	85.8 ± 15
6. saat	136 ± 23.3	81.7 ± 16.3

Tablo: II
Nifedipin Uygulamasından Önce (T.Ö.) ve Sonra (T.S.) PRA, Aldosteron, Serum Na ve K Düzeyleri İle GFR Değeri

	PRA ng/ml/saat	Aldosteron ng/ml	Na mEq/L	K mEq/L	GFR ml/dk
T.Ö.	6.4 ± 4 (16)*	126.2 ± 27.7 (18)	137.3 ± 3.5 (18)	4 ± 0.7 (18)	101.8 ± 13.2 (14)
T.S.					
30'	6.9 ± 3.4 (14)	136 ± 32.4 (18)	138.3 ± 4.6 (18)	4 ± 0.6 (18)	
2. saat	6.5 ± 3.4 (14)	127.1 ± 27.9 (18)	137.5 ± 4 (18)	3.9 ± 0.5 (18)	111 ± 14 (14)
4. saat	7.2 ± 2.9 (12)	130.2 ± 36.4 (18)	135.9 ± 5.2 (18)	3.9 ± 0.5 (18)	

* : Parantez içindeki değerler denek sayısını göstermektedir.

TARTIŞMA

Bulgular bölümünde de görüldüğü üzere 20 mg Nifedipin suplingual alımından 5 dakika sonra arter basıncı üzerine başlayan anlamlı etkisi 3 saatte en üst düzeye ulaşmış ve 6 saat boyunca devam etmiştir. İlk 5 dakika içerisinde sistolik arter basıncında % 7, diastolik arter basıncında % 4 olan azalma üçüncü saatte sistolik arter basıncında % 22, diastolik basıncında % 17'ye ulaşmıştır. Bu bulgular içerisinde

uzun süre 30 mg/gün Nifedipin kullanan Olivari⁴ ile paralellik göstermektedir. Olivari uzun sürede Nifedipin kullanımında ortalama arter basıncında % 16 azalma saptamıştır. Kendall⁵ 30-60 mg/gün Nifedipin verdiği ağır hipertansiyonlu vakalarında arter basıncında % 20 oranında bir azalma saptadığını bildirmektedir. Her ne kadar bu araştırmacılarla kullanım şekillerimiz değişirse de drogun etkisini değerlendirmek açısından bulgularımız paralellik göstermektedir.

Beer¹¹ ve Guazzi¹² sublingual Nifedipin uygulamasında etkinin 5 dakika içerisinde başlayacağını maksimum etkinin 20 dakikada oluşacağını ve 3 ila 6 saatte etkisinin kaybolacağını bildirmektedirler.

Biz çalışmamızda yeterli etkinin ilk 5 dakikadan oluştuğunu ve maksimum etkinin 3. saatte olduğunu ve 6 saat yeterli ve anlamlı etkinin devam ettiğini saptadık.

Çalışmamızda 20 mg sublingual Nifedipin kullanılmasının PRA ve Aldosteron düzeylerine etkisini saptamadık. Bu bulgular Heidland⁶ ve Olivari⁴ nin bulguları ile paralellik göstermektedir. Bu araştırmacıların uzun süreli uygulamalarda saptamadıklarını bildirdikleri PRA ve Aldosteron düzeylerindeki değişikliği biz de kısa süreli tek doz sublingual uygulamada görmedik.

Murphy⁷ serisinde uzun süreli Nifedipin kullanılmasını serum K düzeyinde azalmaya sebep olduğunu bildirmektedir. Bir çalışmamızda sublingual tek doz Nifedipin kullanılmasının serum Na ve K düzeyine bir etkisi olmadığını saptadık. Nitekim Olivari⁴, Guazzi¹⁰ de serilerinde uzun süre Nifedipin kullanmalarına rağmen serum Na ve K düzeylerinde değişiklik görmediklerini bildirmektedirler.

Nifedipinin efektif renal plazma akımı üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Bu etki kardiyak debinin artması nedeni ile olduğu bildirilmektedir. Fakat GFR'da anlamlı farklılıklar bildirilmemiştir. Uzun süreli Nifedipin uygulamasında Heidland⁶ GFR da değişiklik olmadığını bildirirken, Olivari⁴ ve Guazzi¹⁰ istatistiksel anlamlı değişiklik görmediklerini fakat olgularının tümünde GFR değerinde artış olduğunu bildirmektedirler. Biz Nifedipinin GFR değerini yaklaşık % 10 oranında arttırdığını saptadık. Nifedipini 20 mg sublingual kullanarak elde ettiğimiz güçlü vazodilatör etkinin bu GFR değişikliğine sebep olduğu düşünülebilir. Nitekim Heidland⁶ serisinde sublingual kullanımın diürezi arttırdığı bildirmesine rağmen, Opie⁸ ve Rosenthal⁹ uzun süre kullanımında alt ekstremitelerde ödem ve volüm artışından bahsetmektedirler. Sublingual kullanım sırasında diürezin artmasına sebep olan mekanizmanın GFR değerini de arttıracığı düşünülebilir.

Sonuç olarak çalışmamız bize esansiyel hipertansiyonlulara sublingual 20 mg Nifedipin kullanılmasının ilk 5 dakika içinde başlayan ve 6 saat süren anlamlı antihipertansif etki meydana getirdiğini ve bu sırada GFR'ın yaklaşık % 10 oranında arttığını, PRA, Aldosteron, Na ve K değerlerini ise etkilenmediği kanısını vermiştir.

KAYNAKLAR

1. AMES, R.P., HILL, P.: Antihypertensive Therapy and the Risk of Coronary Heart Disease. Journal of Cardiovascular Pharmacology. Vol. 4, Supp. 2: s. 206-212, 1982.

2. The LANCET (Editorial): Risk of Antihypertensive Therapy. The Lancet, November. 8:1075-1076, 1986.
3. GILMAN, A.G., GOODMAN, L.S., RALL, T.W., MURAD, F.: The Pharmacological Basis of Therapeutics 7th Edition MacMillan, Newyork, 1985, p. 665, 816-821.
4. OLIVARI, M.T., BARTORELLI, C., GEASE, A.P., FIORENTINI, C., MOREZZI, P., GUAZZI, D.M.: Treatment of Hypertension with Nifedipine A Calcium Antagonistic Agent. Circulation, 59: 5, 1056-1062, 1979.
5. KENDALL, M.J., DEAN, S.: The use of nifedipine as third line therapy in the treatment of severe hypertension. Postgraduate medical Journal, 59: 119-123, 1983.
6. HEIDLAND, A., HEIDBRELER, E., HÖRL, W.H., SCHAFFER, R.M.: Calciumantagonisten in der Therapie der Hypertonie Klin. Wochenschr. 61: 633-640, 1983.
7. MURPHY, M.B., SCRIVEN, A.J.I., DOLLERY, C.T.: Role of nifedipine in treatment of hypertension. Br. Med. J. 287: 257-259, 1983.
8. OPIE, L.H.: Calcium antagonists. The Lancet 1: 806-810, 1980.
9. ROSENTHAL, J.: Kalzium-Antagonisten in der Differentialtherapie der arteriellen Hypertonie. Münch. Med. Wochenschr. 124, 47: 1047-1050, 1982.
10. GUAZZI, M.D., CESARE, N., GALLI, G., SALVIONI, A.: Nitrendipine vs. Long-Acting Nifedipine in mild moderate and severe Hypertension. Angiology 37.7: 508-518, 1986.
11. BEER, N., GALLEGOS, I., COHEN, A., KLEIN, N., SONNENBLICK, E., FRISHMAN, W.: Efficacy of sublingual nifedipine in the acute treatment of systemic hypertension. Chest 97: 571-574, 1981.
12. GUAZZI, M., OLIVARI, M.T., POLESE, A., FIORENTINI, C., MAGRINI, F., MORUZZI, P.: Nifedipine, a new antihypertensive with rapid action. Clin. Pharm. Ther. 22: 528-532, 1980.

Yrd. Doç. Dr. Mustafa YURTKURAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
BURSA