

Esansiyel Hipertansiyonlu Olgularda Isoptin SR 240 mg'ın Kan Basıncı ve Sol Ventrikül Fonksiyonlarına Etkisi

Jale CORDAN*
Şazi İMAMOĞLU**
Ercan TUNCEL***

ÖZET

Verapamilin antiaritmik ve antianginal etkilerinin yanısıra antihipertansif etkisi ve güvenirliliği bugüne kadar geniş bir şekilde araştırılmıştır. Antihipertansif etkisi vasküler düz kas hücrelerine Ca^{++} girişini bloke ederek vazodilatasyona ve dolayısıyla sistemik vasküler rezistansı azaltması yoluyla olmaktadır. Kullanım kolaylığını sağlamak için esansiyel hipertansiyon tedavisi amacıyla verapamilin son yıllarda yavaş salınımlı (slow releasing) formu geliştirilmiştir. Bu çalışma verapamil SR 240 mg'ın esansiyel hipertansiyonda kan basıncı ve sol ventrikül fonksiyonların üzerine etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

SUMMARY

Effects of Isoptin SR-240 mg on Blood Pressure and Left Ventricular Functions in Essential Hypertension

The efficacy and safety of verapamil in the treatment of patients with essential hypertension has been well established. Verapamil induce arteriolar smooth muscle relaxation lowering blood pressure through a selective reduction in total peripheral resistance by blocking calcium entry to smooth muscle cells-in addition,

* Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kardiyoloji Bölümü Öğretim Üyesi.

** Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bölümü Öğretim Üyesi.

*** Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

verapamil produce coronary vasodilatation. In order to reduce the frequency of administration of verapamil, to increase patient compliance, slow release formulation (Isoptin SR 240 mg) have been developed in 1984. As the aim of physiopathological treatment for hypertension in general to reduce the periferal vascular resistance, verapamil is progressively becoming a first choice drug and the aim of this study, therefore, was to determine its effectiveness in the treatment of essential hypertension and left ventricular function.

Bilindiği gibi hipertansiyon erişkinlerde sık olarak rastlanan, hiçbir şikayete yol açmadan sinsi olarak gelişebilen ve zamanla pek çok ciddi komplikasyona yol açan bir hastalıktır. ABD'de hipertansiyon görülme sıklığının % 25 olduğu¹, yurdumuzda ise Cordan ve arkadaşları tarafından Gemlik yöresinde % 14-27 olduğu bildirilmektedir². Hipertansiyon tedavisi yıllardır hekimleri uğraştıran bir sorun olmakta ve tedavi amacıyla birçok ilaç halen kullanılmaktadır. Bunlardan biri de son yıllarda gittikçe artan şekilde dikkat çeken verapamildir. Verapamil 1960'lı yıllarda antiaritmik ve antianginal bir ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1980'li yılların başında antihipertansif etkisi de kanıtlanmıştır³⁻⁶. Verapamil vasküler düz kas hücrelerine Ca^{++} girişini bloke ederek vazodilatasyona ve sistemik vasküler rezistansın azalmasına sebep olur. Bu yolla sistolik ve diastolik basıncı düşürür⁶. Fakat kullanılan formlar (80 mg) günde birkaç kez alınmasını gerektirdiğinden hipertansiyon tedavisinde hastalara kısmi bir zörlük yaratmaktadır. Bu nedenle 1984 yılında günde tek dozla etkili olabilen yavaş salımlı (Isoptin SR 240 mg) şekli geliştirilmiş ve kullanıma verilmiştir. Bu konuda bugüne kadar hipertansiyon tedavisinde birçok çalışma yapılmış ve etkinliği kanıtlanmıştır.

Bu çalışma Isoptin SR 240 mg'in esansiyel hipertansiyonlu olgularda kan basıncı, kalp hızı, sol ventrikül fonksiyonları ve metabolik etkilerini incelemek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

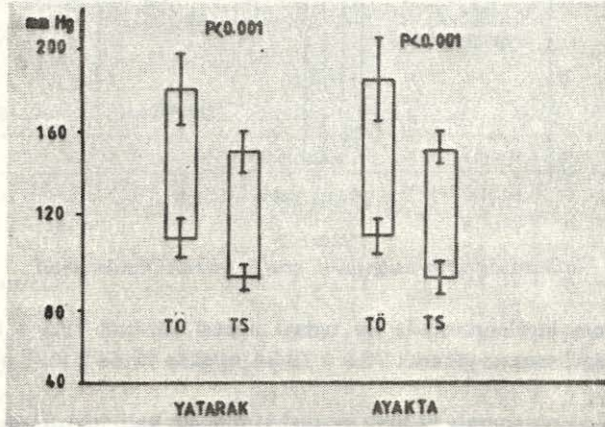
Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Kardiyoloji Seksiyonuna başvuran komplikasyonsuz, esansiyel hipertansiyonlu 14 kadın, 8 erkek toplam 22 olgu alındı. Olgular 42-60 yaş arasında olup ortalama yaş 49'du. Olguların daha önce kullandığı tüm antihipertansif ilaçlar çalışmadan 10 gün önce kesildi. Olguların kan basınçları ve kalp hızları 15 dakika yatar pozisyondan ve ayağa kaldırıldıktan 3 dakika sonra ölçüldü. Aynı şekilde 15 dakika yatar pozisyon sonrası EKG ve Ekokardiyogramları çekildi. Ekokardiyografide kağıt hızı 100 mm/sn ve zaman çizgisi 0.04 sm. olan kağıt kullanıldı. Sol ventrikül preejeksiyon (PEZ), ejeksiyon (EZ) zamanları ve sol ventrikül sistolik diastolik çapları ölçüldü. Olguların hiçbirinde sol ventrikül hipertrofisi yoktu. EKG de kalp hızı, ritm, P-R süreleri incelendi. Tüm olguların çalışma öncesi biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Bütün bu işlemlerden sonra olgulara 4 gr/gün NaCl'lü diyet ve isoptin SR 240 mg sabah tek doz tedavisine başlandı. 3 hafta sonra çalışma öncesi yapılan işlemler tekrarlandı. Ayrıca ilacın kullanılması sırasında yan etkiler ve ilacın tolerabilitesi de değerlendirildi. Çalışma sonunda elde edilen sonuçlar istatistiksel yönden student-t testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Esansiyel hipertansiyon tanısı almış 22 olgunun 3 hafta süreyle 240 mg/gün isoptin SR tedavisinden önce yatarak ölçülen kan basınçları sistolik 184.04 ± 18.2 mmHg. Diastolik 109.28 ± 8.61 mmHg, ayakta ölçülen kan basınçları sistolik 186.42 ± 19.44 mmHg. diastolik 109.76 ± 8.72 mmHg. olarak bulundu. Tedavi sonrasında ise yatarak ölçülen kan basınçları sistolik 152.34 ± 9.11 mmHg, diastolik 90.38 ± 6.14 mmHg., ayakta ölçülen kan basınçları sistolik 151.42 ± 9.22 mmHg, diastolik 89.98 ± 7.15 mmHg olarak bulundu (Tablo: I). Tedavi öncesi ve sonrası yatarak ve ayakta ölçülen kan basınçlarının istatistiksel açıdan karşılaştırılmasında ise tedavi sonrası sistolik kan ve diastolik kan basınçlarının tedavi öncesine göre istatistiksel açıdan çok anlamlı derecede düştüğü görüldü (Şekil: 1) ($p < 0.001$).

Tablo. I
Esansiyel Hipertansiyonda Verapamil SR 240 mg. Tedavisinin Kan Basınçları Üzerine Etkisi (n = 22)

Verapamil Tedavisi Öncesi	Verapamil Tedavisi Sonrası	P	
Yatarak ölçülen kan basınçları (mmHg)			
Sistolik	184,04 ± 18,2	152,34 ± 9,11	$p < 0,001$
Diastolik	109,28 ± 8,61	90,38 ± 6,14	$p < 0,001$
Ayakta ölçülen kan basınçları (mmHg)			
Sistolik	186,42 ± 19,44	151,42 ± 9,23	$p < 0,001$
Diastolik	109,76 ± 8,72	89,98 ± 7,15	$p < 0,001$



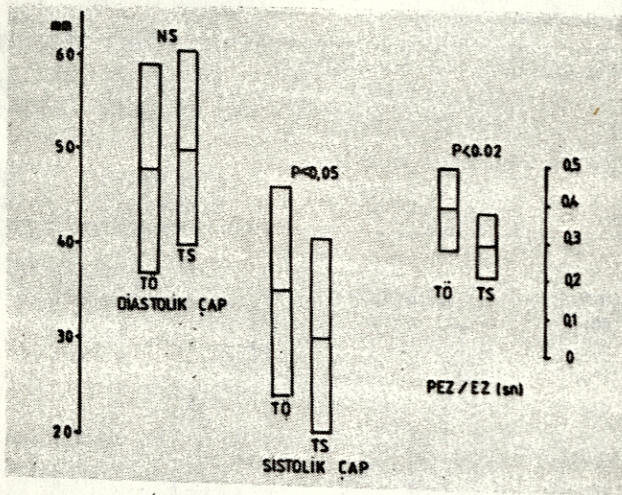
Şekil: 1
Verapamil ile tedavide kan basıncına etkisinin grafik olarak incelenmesi

Ekokardiyografik olarak sol ventrikül fonksiyonları incelendiğinde, PEZ/EZ oranı tedavi öncesi 0.38 ± 0.11 tedavi sonrası 0.29 ± 0.08 , diastolik çap tedavi öncesi 48.01 ± 11.05 tedavi sonrası 50.36 ± 10.24 , sistolik çap tedavi öncesi $35.54 \pm$

11.24, tedavi sonrası 28.51 ± 10.35 olarak bulundu. Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde ise PEZ/EZ oranının tedavi sonrasında tedavi öncesinde ise PEZ/EZ oranının tedavi sonrasında göre istatistiksel açıdan önemli derecede azaldığı görüldü ($p < 0.02$). Aynı şekilde sistolik çapın da tedavi sonrasında istatistiksel yönden önemli derecede küçüldüğü görüldü ($p < 0.05$). Diastolik çapta ise tedavi sonrasında öncesine göre artışın anlamlı olmadığı saptandı (NS) (Tablo: II).

Tablo: II
Verapamil SR 240 mg. Tedavisinin Sol Ventrikül Fonksiyonuna Etkisinin
Ekokardiyografik Bulguları

Verapamil Tedavisi Öncesi	Verapamil Tedavisi Sonrası	P	% Küçülme Oranı	
PEZ/EZ	$0,38 \mp 0,11$	$0,29 \mp 0,08$	$p < 0,02$	% 24
Diastolik Çap	$48,01 \mp 11,05$	$50,36 \mp 10,24$	NS	% 14
Sistolik Çap	$35,54 \mp 11,24$	$28,51 \mp 10,35$	$p < 0,05$	% 26



Şekil: 2
Ekokardiyografik bulguların grafik olarak incelenmesi

Kalp hızının incelenmesinde ise tedavi öncesi yatarak 79.8 ± 8.91 ayakta 84.7 ± 10.22 tedavi sonrası yatarak 70.5 ± 10.54 , ayakta 75.64 ± 9.37 olarak bulundu (Tablo: III).

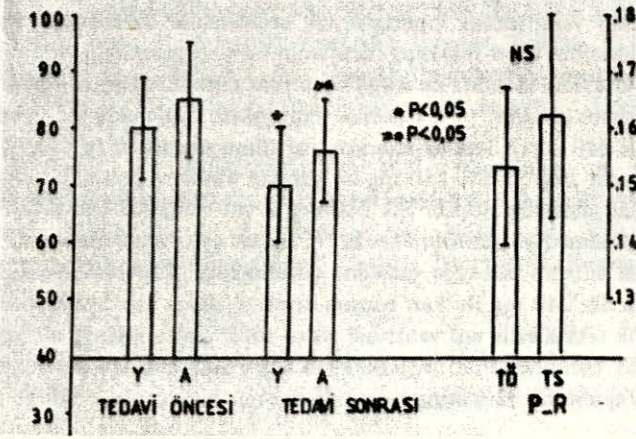
Tedavi öncesi ve sonrası yatarak ve ayakta ölçülen kalp hızları arasında istatistiksel açıdan önemli farklılığın bulunduğu görüldü ($p < 0.02$) (Şekil: 3).

P-R intervali ise tedavi öncesi 0.153 ± 0.014 sn tedavi sonrası 0.162 ± 0.017 sn. olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı bir fark tesbit edilmedi (Şekil: 3).

Biyokimyasal parametrelerin incelenmesinde ise tedavi öncesi sonrası değerler arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo: IV).

Tablo: III
Esansiyel Hipertansiyonda Verapamil SR 240 mg. Tedavisinin
Kalp Hızına Etkisi (n = 22)

	Verapamil Tedavisi Öncesi	Verapamil Tedavisi Sonrası	P
Yatarak	79,8 ± 8,91	70,5 ± 10,54	p < 0,02
Ayakta	84,7 ± 10,22	75,64 ± 9,37	p < 0,02
P-R (sn)	0,153 ± 0,014	0,162 ± 0,017	NS



Şekil: 3
İsoptin SR 240 mg ile tedavinin kalp hızı PR intervaline
etkilerinin grafik olarak değerlendirilmesi

Tablo: IV
Verapamil SR 240 mg. Tedavisinin Biokimyasal Etkileri (n = 22)

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	184,04 ± 18,2	152,34 ± 9,11	p < 0,001
Diastolik Kan Basıncı	109,28 ± 8,61	90,38 ± 6,14	p < 0,001
Kalp Hızı	79,8 ± 8,91	70,5 ± 10,54	p < 0,05
Glukoz (mm/dl)	92,4 ± 10,21	94,32 ± 8,99	NS
Kreatinin (mg/dl)	1,01 ± 0,2	0,92 ± 0,7	NS
Kalsiyum (mg/dl)	9,4 ± 0,1	9,6 ± 0,3	NS
Sodyum (mg/dl)	138,21 ± 2,7	140,7 ± 1,65	NS
Potasyum (mg/dl)	4,01 ± 0,3	3,91 ± 0,22	NS
Kolesterol (mg/dl)	239,94 ± 43,07	207,52 ± 37	NS
LDL (mg/dl)	119,13 ± 21,07	117,14 ± 18,4	NS
HDL (mg/dl)	58,68 ± 12,52	52,78 ± 18,52	NS
SGOT (İU/L)	34,7 ± 10,88	38,75 ± 9,98	NS
SGOT (İU/l)	27,2 ± 15,47	30,1 ± 11,36	NS
PRA (ng/ml)	2,77 ± 1,38	3,2 ± 1,97	NS
Aldosteron (ng/dl)	90,35 ± 41,43	110,17 ± 55,63	NS

Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde 1 olguda 1° A-V blok ve konstipasyon, 1 olguda ise bradikardi ve konstipasyon görüldü. 22 olgunun 20'sinde belirgin bir yan etki gözlenmedi (% 91).

TARTIŞMA

1960'lı yıllardan beri antiaritmik ve antianginal bir ilaç olarak kullanılan verapamilin 1980'li yılların başında antihipertansif etkisi dikkati çekmiştir. Verapamil bu etkiyi damar düz kas hücrelerinde transmembranöz Ca akımını inhibe ederek oluşturur. Bu yolla damar düz kas tonusunu azaltır ve sistemik vasküler rezistansı düşürür^{6,9}. Kısa etkili verapamilin hipertansiyon tedavisinde dezavantajı biyoyararlılığının düşük olmasıdır. Slow releasing formunun ise biyoyararlılığı yüksektir^{10,11}. Böylece günde ortalama tek doz ile stabil bir serum düzeyi sağlanmaktadır ve hipertansiyon tedavisinde idealdir^{9,11}. Nitekim yaptığımız çalışmada 22 olguda tek bir tablet isoptin SR 240 mg ile kan basıncı kontrol altına alınmıştır ($p < 0.001$).

Bugüne kadar isoptin SR 240 mg ile yapılan ekokardiyografik çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışmalarda isoptin SR 240 mg'in sol ventrikül fonksiyonlarına negatif etkisinin görülmediği bildirilmektedir¹². Bizim çalışmamızda ise sol ventrikül fonksiyonlarında anlamlı düzeyde düzelme görülmüştür. Hipertansiyonlu olguların hepsinde isoptin SR 240 mg ile kan basıncı kontrol altına alındıktan sonra yapılan ekokardiyografik tetkiklerde sol ventrikül sistol sonu çapta önemli bir küçülme olduğu ($p < 0.05$), hemodinamik değişikliklere bağlı olarak da sol ventrikül pre ejeksiyon zamanını ejeksiyon zamanına oranında önemli bir düzelme olduğu görülmüştür ($p < 0.02$).

Verapamilin yapılan çalışmalarda kalp hızını düşürdüğü, bu etkinin A-V düğüm ve pace maker hücrelerine olan direkt etkisiyle oluşturduğu bildirilmektedir^{3,7}. Diğer kalsiyum antagonistleri ise, özellikle nifedipine, plazma noradrenalin düzeyini artırarak istenmeyen bir etki olarak taşikardiye neden olabilmektedirler¹². Bizim çalışmamızda isoptin SR 240 mg. tedavisi sonrasında yatarak ve ayakta ölçülen kalp hızlarının tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde düştüğü görülmüştür ($p < 0.02$). P-R intervalinde ise anlamlı bir değişme saptanmamıştır.

Verapamilin bugüne kadar yapılan çalışmalarda biyokimyasal parametrelere olumsuz etki yaptığı bildirilmemiştir⁶. Ca antagonistlerinin özellikle verapamil'in düşük plazma renin aktiviteli (PRA) hipertansif olgularda ilk seçilecek ilaç olduğu bildirilmektedir^{13,14}. Bizim olgularımızda da PRA si normal düzeylerde idi ve olgularımızın verapamil SR 240 mg tedavisiyle kan basınçları anlamlı düzeyde düştü. Tedavi sonrası PRA'lerinde ise değişiklik görülmedi. Diğer biyokimyasal parametreler tedavi sonrasında normal sınırlarda bulundu.

Yapılan çalışmalarda verapamilin seyrek olarak 1° A-V blok, bradikardi, konstipasyon, halsizlik hissi, baş ağrısı, yüzde kızarıklık, çarpıntı ve allerjik reaksiyonlara yol açabildiği bildirilmektedir¹⁵. Çalışmamızda ise bir olgumuzda konstipasyon ve 1° A-V blok (0.24 sn), 1 olgumuzda ise bradikardi ve konstipasyon görülmüştür. Sadece 1° A-V blok gözlenen olgumuzun ilacı kesilmiş, sonraki kontrollerinde normale döndüğü gözlenmiştir. Diğer olgumuzun ise tedavi devamında bradikardisi düzelterek komplikasyon oluşmamıştır. 21 olgumuz ilacı çok iyi tolere etmiştir.

Çalışmamızdan çıkardığımız sonuç isoptin SR 240 mg kalp üzerine depressif etki yapmayan, sol ventrikül fonksiyonlarını düzelterek kan basıncını düşüren bir ilaçtır. Ayrıca yan etkilerinin diğer ilaçlara göre azlığı ve tolerabilitesinin iyi olması nedeniyle her yaş grubunda tercih edilebilen antihipertansif bir ilaç olduğu izlenimi edinilmiştir.

KAYNAKLAR

1. CASTELLI, P.: Hypertension. a perspective from the Framingham experience. In: Hypertension-Butterworth the International Reviews-Cardiology 1. Eds. P. Sleight, E. Freis. Butterworth Scientific, London, Boston, 1982, s. 1.
2. CORDAN, J., GÜLESEN, Ö.: Gemlik-Umurbey bölgesinde dolaşım sistemi hastalıklarının prevalansı üzerine belirleyici bir çalışma. Uludağ Üniv. Tıp Fak. Mec., 2, 14, 1987.
3. GONZALEZ, R., SCHEINMANN, M.M.: Treatment of Supraventricular arrhythmias with intravenous and oral verapamil. Chest. 80: 465-70, 1981.
4. ORAL ANONOW, S., PLASENCIS, G., WONG, R.: Effect of verapamil versus placebo in PAT and MAT. Current Therapeutic Research 27: 823-829, 1980.
5. SAKURAI, M., YASUDA, I.T., KATO, N., NOMURA, A., FUJITE, M., NISHINO, T., RUJITA, K., KOLKE, Y., SAITO, H.: Acute and chronic effects of verapamil in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. American Heart. Journal 105: 619-628, 1982.
6. BRAUNWALD, E.: Mechanism of action of calcium channel blocking agents. New England Journal of Medicine, 307: 1618-27, 1982.
7. SCHAMROTH, L., KUHNER, D.M., GARRETT, C.: Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. British Medical Journal 1: 660-662, 1972.
8. MIDTBO, K., HALSO, O.: Verapamil in treatment of hypertension. Current Therapeutic Research 27: 830-838, 1980.
9. COREA, L., BENTIVOGLIO, M., VERDECCHIA, P., BIANVHINI, C.: Long term verapamil therapy in mild to moderate hypertension. Randomized Study of normal or slow release formulations. Acta Therapeutica 9: 263-274, 1983.
10. MIDTBO, K., HALS, C., STORSTEIN, L.: Once and daily administration of verapamil retard in the treatment of essential hypertension. Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series 62: 13-20, 1984.
11. SEMPLICINI, A., PESSINI, A.C., ROSSI, G.P., PADRINI, R., TAGLIA-FIERRO, R., QUINTARELLI, G.F.: Plasma levels of verapamil and its effect on blood pressure, body fluid volumes and renal function in hypertensive patients. International Journal of Clinical Pharmacological Research 2 (Suppl 1): 81-86, 1982.
12. TALBERG, J., FERNANDES, E.O., CHEGUER, C.V., LAGRECA, C.P., RESI, N.B.: Antihipertensive effect of verapamil: Clinical, laboratory, electro and echocardiographic evaluations. Proceeding of an International Symposium, Berlin ICC, CHURCILL LIVINGSTONE, 1985, pp. 346-350.

13. LEONETTI, C., COSPIDI, C., SAMPIERI, L., TERZOLI, L., ZAUCHETTI, A.: Comparison of cardiovascular, renal and humoral effects of acute administration of two calcium channel blockers in normotensive and hypertensive subjects. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 4: 319-324, 1982.
14. FONAD, F.M., TARAZI, R.C., BRAWO, E.L., TEXTAR, S.C.: Antihypertensive effects of calcium antagonists hemodynamic and humoral correlates. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 31: 227, 1982.
15. KREOS, R.: Adverse reactions with calcium antagonist. *Hypertension*. 5 (Suppl II): 125-129, 1983.

Prof. Dr. Jale CORDAN
Uludağ Üniv. Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
BURSA