

## Esansiyel Hipertansiyonlu Olgularda Perindopril'in Erken ve Geç Dönemlerde Sol Ventrikül Üzerine Etkileri (Ekokardiyografik Araştırma)

Jale Cordan\*, Nedim Çobanoğlu\*, Ethem Kumbay\*\*, Ali Rıza Kazazoğlu\*\*, O. Akın Serdar\*\*\*  
Ercan Tuncel\*\*\*, Kani Gemici\*\*\*\*, Dilek Yeşilbursa\*\*\*\*, İ. Baran\*\*\*\*

**ÖZET.** Anjiyotensin Konverting Enzim (ACE) inhibitörü olan Perindopril'in, 30 Esansiyel Hipertansiyonlu olgu üzerinde 4 mg/gün doz; 3 ve 6 ay süre ile kullanımının ekokardiyografik olarak diastol sonu sol ventrikül arka duvar, interventrikül septum ve sol ventrikül kitle indeksi üzerine etkileri araştırıldı.

Perindopril'in erken dönemde interventriküler septum kalınlığını etkilemediği, geç dönemde ise septum kalınlığını anlamlı olarak azalttığı ( $p < 0.001$ ), diastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığını hem erken hem de geç dönemde anlamlı olarak azalttığı ( $p < 0.001$ ), sol ventrikül kitle indeksini erken dönemde etkilememesine rağmen geç dönemde belirgin olarak azalttığı saptandı ( $p < 0.001$ ).

Medikal tedavi ile sol ventrikül fonksiyonlarının düzeltilmesinin, hipertansif hastaların uzun dönem prognozu üzerine olumlu etkileri olacağı anlaşıldı.

Esansiyel Hipertansiyonlu ve özellikle sol ventrikül hipertrofisi gelişmiş olgularda, Perindopril kullanımının yararlı olacağı, ancak etkinin gözlenmesi için en az 6 aylık tedavi gerektiği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler .Esansiyel Hipertansiyon .Perindopril .Ekokardiyografi.**

### The Early and Late Effects of Perindopril on Left Ventricular Functions in Essential Hypertension (Echocardiographic Study)

**SUMMARY.** In this study, an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor Perindopril was administered to 30 patients with essential hypertension for 3 to 6 months in 4 mg/day and was examined the left ventricular posterior wall thickness, interventricular septum and left ventricular mass index by echocardiography.

At short term follow up, the interventricular septal thickness was not changed but at long term follow up was decreased significantly ( $p < 0.001$ ).

While end diastolic posterior wall thickness was decreased at short and long term, left ventricular mass index at only long term follow up decreased significantly ( $p < 0.001$ ).

It is obvious that long term antihypertensive treatment reduced morbidity and mortality in the hypertensive patients by improvent of the ventricular functions.

Consequently, in the hypertensive patients with left ventricular hypertrophy, Perindopril usage has beneficial effects but can be seen at least after 6 month of treatment.

**Key Words .Essential Hypertension .Perindopril .Echocardiography.**

\* Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD  
\*\* Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD  
\*\*\* Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD ve Endokrinoloji BD  
\*\*\*\* Araş. Gör.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Kardiyoloji ABD  
Geliş Tarihi: 12.9.1994  
Kabul Tarihi: 8.2.1995

Sol ventrikül hipertrofisi sürekli arteriyel hipertansiyonun yaygın bir sonucu olup, kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli bir risk faktörüdür. Sol ventrikül hipertrofisinin ayrıca ventriküler aritmileri oluşturan bir faktör olduğu da hatırlanacak olursa,

ateroskleroza gidişteki ana risk faktörlerinden biri olduğu ortaya çıkar<sup>1-5</sup>.

Sol ventrikül hipertrofisi, antihipertansif tedavi ile azaltılabilir ancak bütün drogların antihipertansif etkileri yanısıra sol ventrikül hipertrofisini azaltabilme özellikleri eşit değildir<sup>2,6,7</sup>. Framingham kalp çalışmalarında belirtildiği gibi, ekokardiyografik olarak saptanan sol ventrikül hipertrofisinin, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin en önemli göstergesi olduğu saptanmıştır. Ekokardiyografik çalışmalarla hipertansif hastaların klinikte semptom vermediği halde % 15-50'sinde sol ventrikül hipertrofisi saptanmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisinin de miyokardın oksijen gereksinimini artırarak ve perfüzyonu azaltarak subendokardiyal iskemiye yol açması kaçınılmaz bir sonuçtur<sup>3,5,7,8-10</sup>.

Yapılan çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında Perindopril'in kısa ve uzun süreli kullanımında kan basıncı ve sol ventrikül hipertrofisine etkinliğine dair araştırmalar vardır<sup>4,6,11-13</sup>.

Bu çalışma, esansiyel hipertansiyonlu olgularda, ekokardiyografik olarak 3 ay gibi kısa ve 6 ay gibi uzun bir dönem Perindopril kullanımından sonra sol ventrikül kitlesinde (LVH); diastol sonu ventriküler septum kalınlığında (cm) ve diastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığında azalma olup olmadığı ve bu azalmaların erken dönemde mi geç dönemde mi olduğu, böylece drogun uzun süreli kullanımının hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisinde etkinliğinin olup olmadığını araştırmak üzere yapılmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran, rutin laboratuvar incelemeler ve dakikalık intravenöz pyelografi, plazma renin, aldosteron, elektrokardiyografi tetkikleri yapılarak, ilk defa esansiyel hipertansiyon tanısı alan, 30 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların 17'si erkek, 13'ü kadın olup, yaş ortalamaları 45 olarak (36-55) saptanmıştır.

Çalışmaya alınacak olgularda, çalışma öncesi birer hafta ara ile yapılan diastolik kan basıncı ölçümlerinde bulunan değerlerin, en az üç kontrolde da 95 mm/Hg'dan yüksek olma şartı arandı. Olguların hiçbirisi önceden antihipertansif ilaç kullanmamıştı ve hiçbir olguda anamnez veya klinik muayene bulgusu olarak koroner, valvüler, konjenital kalp hastalığı, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, renal hastalık, serebrovasküler atak veya sistemik bir hastalık saptanmamıştı.

Olguların tedavi öncesi ekokardiyogramları alınarak, 4 mg/gün Perindopril tedavisine başlandı. Tedaviden önce 3. ay ve 6. ayda ekokardiyografik ölçümler yapıldı.

Ekokardiyografik incelemelerde iki boyutlu; M-mode, ATL-Ultramark 9 kullanıldı. 2.25 mHz. lik transduser ile olgular sol yan yatar pozisyonda iken 3 ve 4. interkostal alandan ekokardiyografik ölçümler yapıldı. Sol ventrikül ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerdiği standart yöntemlerle yapıldı<sup>5,6,14</sup>.

Sol ventrikül kitlesi ilk kez Devereux ve ark. tarafından bulunan, doğru sonuçları otopsi çalışmaları ile belgelenen aşağıdaki formülle hesaplandı<sup>5,6,11,12</sup>.

$$LV(g)=0.80x(1.04x(IsTd+LVI dD+PWTd)^3-LVI Dd)^3 + 0.6$$

LV : Sol Ventrikül Kitlesi

IsTd : İnterventriküler septumun diastol sonu kalınlığı

LVI Dd : Sol ventrikülün diastol sonu iç çapı

PWTd : Diastol sonu arka duvar kalınlığı.

Matematiksel olarak sol ventrikülün diastol sonunda küp şeklinde olması temel alındı. Duvar kalınlıkları ve diastol sonu çap, elektrokardiyogramdaki Q dalgalarının başlangıcından itibaren ölçüldü.

Tedavi öncesi, 3 ay ve 6 ay sonra yapılan ekokardiyografik ölçümler, istatistiksel açıdan paired ve unpaired Student's-t testleri ile değerlendirildi.

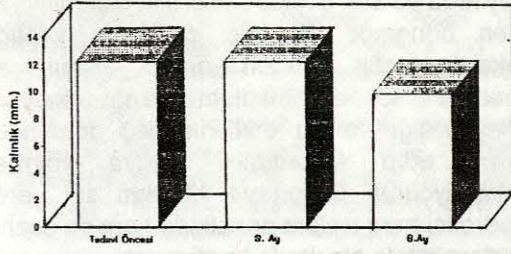
### Bulgular

Esansiyel Hipertansiyon tanısı almış 30 olgu üzerinde yapılan, tedaviden önce, 3. ay ve 6. ayda ölçülen sol ventrikül ekokardiyografik değerleri Tablo I'de görülmektedir.

**Tablo I-** Olgularımızın tedavi öncesi, 3. ay ve 6. aydaki sol ventrikül parametreleri

|   | Tedavi Öncesi (TÖ) | 3. Ay        | 6. Ay        |
|---|--------------------|--------------|--------------|
| İnterventriküler Septum Kal. (mm.)                    | 12.26±0.98         | 12.22±0.92   | 9.85±0.82    |
| Diastol Sonu Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı (mm.) | 12.22±0.72         | 11.2±0.72    | 9.2±0.68     |
| Sol Ventrikül Kitle İndeksi (gr.)                     | 248.18±32.26       | 230.22±36.26 | 214.22±32.24 |

İnterventriküler septum kalınlığı (mm) tedaviden önce 12.26 ± 0.98, 3. ayda 12.22 ± 0.92, 6. ayda 9.85 ± 0.85 olup, bu değerlerin istatistiksel açıdan karşılaştırılmasında, Perindopril tedavisi ile interventriküler septum kalınlığında 3. ayda belirgin bir farklılık bulunmazken, 6. ayda çok anlamlı derecede azalma görülmüştür (Grafik 1, Tablo II).



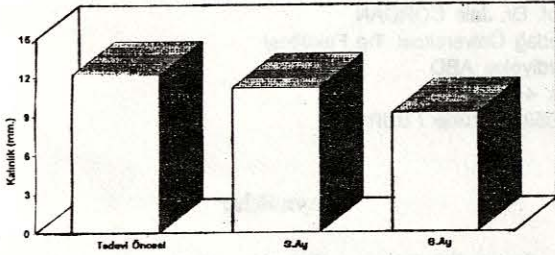
**Grafik: 1**  
Olgularımızın Perindopril tedavisi öncesi, 3. ve 6. ayındaki interventriküler septum kalınlığındaki değişimler

**Tablo: II-** Olgularımızın Perindopril tedavisi öncesi, 3. ay ve 6. aydaki interventriküler septum kalınlıklarının istatistiksel karşılaştırılması

|               | t     | p         |
|---------------|-------|-----------|
| TÖ - 3. Ay    | 0.21  | AD        |
| 3. Ay - 6. Ay | 0.16  | AD        |
| TÖ - 6. Ay    | 10.33 | p < 0.001 |

AD : Anlamli Değil

Diastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (mm) tedaviden önce  $12.22 \pm 0.72$ , 3. ayda  $11.2 \pm 0.72$ , 6. ayda  $9.2 \pm 0.68$  olup, bu değerlerin istatistiksel açıdan karşılaştırılmasında, Perindopril tedavisi ile diastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığında 3. ay ve 6. ayda çok anlamlı derecede azalma görülmüştür (Grafik 2, Tablo III).

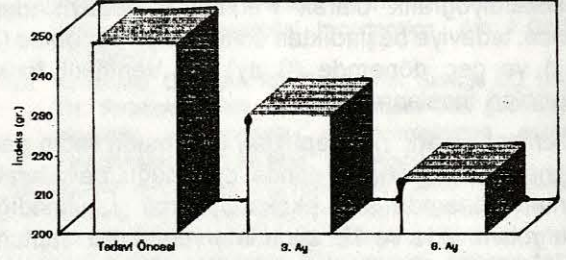


**Grafik: 2**  
Olgularımızın Perindopril tedavisi öncesi, 3. ay ve 6. ayındaki diastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığındaki değişimler

**Tablo: III-** Olgularımızın Perindopril tedavisi öncesi, 3. ay ve 6. aydaki diastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlıklarının istatistiksel karşılaştırılması

|               | t     | p         |
|---------------|-------|-----------|
| TÖ - 3. Ay    | 5.487 | p < 0.001 |
| TÖ - 6. Ay    | 16.72 | p < 0.001 |
| 3. Ay - 6. Ay | 11.61 | p < 0.001 |

Sol ventrikül kitle indeksi (gr) tedaviden önce  $248.18 \pm 32.26$ , 3. ayda  $230.22 \pm 36.26$ , 6. ayda  $214.22 \pm 32.24$  olup, bu değerlerin istatistiksel açıdan karşılaştırılmasında, Perindopril tedavisi ile sol ventrikül kitle indeksinin 3. ayda anlamlı olarak değişmemesine karşın, 6. ayda çok anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır (Grafik 3, Tablo IV).



**Grafik: 3**  
Olgularımızın Perindopril tedavisi öncesi, 3. ay ve 6. ayındaki sol ventrikül kitle indeksindeki değişimler

**Tablo: IV-** Olgularımızın Perindopril tedavisi öncesi, 3. ay ve 6. aydaki sol ventrikül kitle indekslerinin istatistiksel karşılaştırılması

|               | t     | p         |
|---------------|-------|-----------|
| TÖ - 3. Ay    | 2.027 | AD        |
| 3. Ay - 6. Ay | 1.806 | AD        |
| TÖ - 6. Ay    | 4.078 | p < 0.001 |

AD : Anlamli Değil

### Tartışma

Sol ventrikül hipertrofisi, sürekli arteryel hipertansiyonun yaygın bir sonucudur. Sol ventrikül hipertrofisi kardiyovasküler morbidite ve mortalite için kan basıncına bağlı önemli bir risk faktörüdür<sup>1,2-4,7,8</sup>. Ayrıca sol ventrikül hipertrofisinin ventriküler disritmileri başlattığı ve hızlandırdığı araştırmalarla gösterilmiştir.

Casale ve ark. çalışmalarında sol ventrikül hipertrofisinin azaltılması ile ateroskleroz morbidite ve mortalitesinin azaltılabildiğini göstermişlerdir<sup>1-5,9,15-17</sup>. Sol ventrikül hipertrofisinin oluşumunda renin-angiotensin sistemi, sempatik sinir sistemi ve kalsiyum iyonlarının önemli rol oynadığı bir gerçektir<sup>18</sup>. Çeşitli çalışmalar spesifik antihipertansif tedavi ile sol ventrikül hipertrofisinin geriletilmediğini göstermiştir<sup>6,8,12</sup>. Bütün antihipertansif ajanların, kan basıncını düşürmelerine rağmen, sol ventrikül hipertrofisi üzerine olan etkileri aynı değildir. Araştırmalardan ACE inhibitörlerinin alfa metildopa ve nifedipin dışındaki kalsiyum kanal blokerlerinin sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesinde etkili ilaçlar oldukları anlaşılmaktadır<sup>3-11,14,17</sup>. ACE

inhibitörlerinin bu etkilerinde antihipertansif etkileri yanında angiotensin II üzerinden düz kas hücre proliferasyonunu inhibe etmelerinin de rolü vardır. Angiotensin II nin özel reseptörleri ile hücre içi kalsiyumu artırdığı ve birçok büyüme faktörünün yapımını artırdığı anlaşılmıştır.

Çalışmamızda esansiyel hipertansiyonlu 30 olguda ekokardiyografik olarak Perindopril tedavisinden önce; tedaviye başladıktan sonra erken dönemde (3 ay) ve geç dönemde (6 ay) sol ventrikül fonksiyonları incelenmiştir.

Clement ve ark. nın yaptıkları çalışmada ilacın geç dönemdeki etkileri üzerinde durulduğu belirtilerek erken dönemde seri ekokardiyografi yapılmadığı vurgulanmakta ve 12. ayda interventriküler septum kalınlığında önemli bir azalma olduğu belirtilmektedir<sup>9</sup>.

Çalışmamızda, interventriküler septum kalınlığında, tedaviden sonraki erken dönemde anlamlı bir azalma bulunmazken, geç dönemde yapılan ekokardiyografik ölçümlerde anlamlı bir azalma saptanmıştır (p < 0.001). Roland ve ark. çalışmalarında da interventriküler septumun erken dönemde değişmediği belirtilmekte ancak bu erken dönem süresi kesin olarak belirtilmemektedir<sup>18</sup>.

Shahi ve ark. yaptıkları bir çalışmada diastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığında geç dönemde (12. ay) azalma olduğunu vurgulamaktadırlar<sup>19</sup>.

Çalışmamızda ise Perindopril kullanan olgularda sol ventrikül arka duvar kalınlığında azalma erken dönemde başlamış (p < 0.001) ve geç dönemde 6. ayda devam etmiştir (p < 0.001). Literatürde erken dönemde yapılmış çalışma olmadığı dikkati çekmektedir.

ACE inhibitörlerinin sol ventrikül kitle indeksi üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar çok olmamakla beraber yapılmıştır. Levy ve ark. yaptıkları çalışmalarında geç dönemde (12 ay) ilacın sol ventrikül kitle indeksini azalttığını göstermişlerdir<sup>2</sup>.

Clement ve ark. ilacın geç dönem etkileri üzerinde durmuşlardır. Çalışmamız daha önceki araştırmacıların bulgularını desteklemektedir. Erken döneme ait çalışmalara literatürde rastlanmazken geç dönemde 12 ay gibi uzun bir süreden sonra ekokardiyografik çalışmalar yapıldığı ve bu geç dönemde kitle indeksinin azaldığı belirtilmektedir. Çalışmamızda erken dönemde kitle indeksinde azalma olmamış ancak geç dönem kabul ettiğimiz 6. ayda anlamlı bir azalma saptanmıştır (p < 0.001).

Literatürde esansiyel hipertansiyonlu olgularda ACE inhibitörlerin uzun dönemde etkileri araştırılmıştır. Kısa döneme ait bulgular çok azdır. Ayrıca uzun dönemde 12 ay gibi bir süreyi kapsamaktadır.

Bu çalışmada öncelikle ilacın kısa dönem (3 ay) ve uzun dönem (6 ay) etkileri üzerinde durulduğundan

ilk aylarda da seri ekokardiyografik ölçümler yaptık. Erken dönemde ve geç dönemde yaptığımız ekokardiyografik tetkikin amacı, ilacın erken dönemde sol ventrikülün hangi kısımlarını etkileyebildiği ve bu etkilerin geç dönemde de devam edip etmediğini ortaya koymaktır. Ekokardiyografi ile ortaya konulan sol ventrikül hipertrofisi hem toplum genelinde hem de esansiyel hipertansiyonlu olgularda kardiyovasküler morbidite ile ilgili önemli bir risk faktörü olduğundan<sup>1-8,11,17,19-21</sup> bunun antihipertansif tedavi sırasında gerilemesinin kan basıncındaki azalmanın prognoz yönünden taşıdığı değeri arttırması beklenir. Sol ventrikül hipertrofisindeki gerileme eğer prognozu olumlu yönden etkileyecekse burada önemli olan hızla tedavinin ilk birkaç ayındaki değişikliklerin devamı açısından uzun dönemde de tedaviye devam etmektir.

Sonuç olarak:

- 1- ACE inhibitörü Perindopril'in, erken dönemde interventriküler septumu etkilemediği, geç dönemde (6 ay) anlamlı olarak septum kalınlığını azalttığı (p<0.001),
- 2- Diastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığını erken ve geç dönemde anlamlı olarak azalttığı (p<0.001, p<0.001),
- 3- Sol ventrikül kitlesini geç dönemde anlamlı olarak azalttığı (p < 0.001),
- 4- Esansiyel hipertansiyonlu olgularda Perindopril'e mümkün olan en erken dönemde başlanıp, uzun süre kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Prof. Dr. Jale CORDAN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji ABD  
Tel: 4428400  
16059 Görükle / BURSA

### Kaynaklar

1. Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harsfield GA, Pickering TG, Laragh JH: Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. Ann Int Med 105:173-8, 1986.
2. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly patients. The framingham Study. Ann Int Med 110:101-7, 1989.
3. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. NEJM 322:1561-66, 1990.
4. Nestrova AZ, Navikovi D, Yurener AP: Prognostic significance of blood pressure and left ventricular hypertrophy in systematic treatment of essential hypertension. Circulation, 8:89-91, 1986.
5. Braunwald E: Heart Disease, Philadelphia: WB Saunders Company, 1992, p. 858.

6. Feigenbaum H: Echocardiography. Fourth Edition. Philadelphia, London: Lea Febiger, 1994, p. 153.
7. Verdecchia P, Schillari G, Querrieri M, Gotteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*, 81:528-33, 1990.
8. Verdecchia P, Querrieri M, Gotteschi C, Benemio G, Porcellati C: Prevalence and determinants of left ventricular diastolic filling abnormalities in an unselected hypertensive population. *European Heart Journal*, 11:679-91, 1990.
9. Clement DL, De Buyzere M, Duprez: Left ventricular function and regression on left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Am J Hypertension (Suppl.)* 6, 13:145-95, 1993.
10. Dessi-fulgheri P, Motolese M, Noto G, Delfino D, Giacchetti G, Boria C, Rappelli A: Blunting of atrial natriuretic factor response to volume expansion by Benazepril in hypertensive patients. *J Hypertension (Suppl. 7)* 2:300-1, 1989.
11. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb J, Campo E, Sachs I, Reichek N: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy. Comparison to necropsy. *Am J Cardiol*. 57:450-8, 1986.
12. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, Kligfield P, Eisenberg RR, Hammond IW, Miller DH, Laragh TH: Standardization of M-Mode echocardiographic left ventricular measurements. *J Am Coll Cardiol*. 4:222-112230, 1984.
13. Rovland DS, Glover DR, Ireland MA, Mc Leay Rab, Stalland TJ, Watson RDS, Littler WA: Assessment of left ventricular mass and its response to antihypertensive treatment. *Lancet*, 1:467-70, 1992.
14. Ditchey RV, Schuler G, Peterson KL: Reliability of echocardiographic and electrocardiographic parameters in assessing serial changes in left ventricular mass. *Am J Med* 70:1042-50, 1981.
15. Drayer J, Weber MA, De Young TL: BP as a determinant of cardiac left ventricular muscle mass. *Arch Int Med*. 143:90-2, 1993.
16. Grandi AM, Veno A, Barzizza F, Casadei B, Marchesi E, Finardi G: Effect of enalapril on left ventricular mass and performance in essential hypertension. *Am J Cardiol*. 63:1090-97, 1989.
17. Koren MU, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh TH: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Int Med*. 114:345-52, 1991.
18. Roland GA, Herve TT, Patrick TL, Jean PS, Eliane B, Bernard IL, Michel ES: Treatment for one year with Perindopril. Effect on cardiac mass and arterial compliance in essential hypertension. *J Hypertension*. 6(Suppl. 3):33-9, 1988.
19. Shahi M, Thom S, Poulter N, Sever PS, Foale RA: Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic function. *Lancet*. 2:458-61, 1990.
20. Morgan T, Anderson A: Duration of antihypertensive effect of Perindopril, Enalapril and Captopril. *Hypertension*. 21:568, 1993.
21. Mc Gayden RJ, Lees KR, Reid JL: Tissue and plasma angiotensin converting enzyme and the response to ACE inhibitor drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 31:1-13, 1991.