

## HİPERTANSİF HASTALARDA KISA SÜRELİ PERİNDOPRİL TEDAVİSİNİN KALBİN FONKSİYONLARI VE KİTLESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Talat TAVLI \*, Dr. Ahmet ALTINBAŞ \*, Dr. Bayram KORKUT \*, Dr. Hasan GÖK \*

\* S.Ü.T.F. Kardiyoloji Anabilim Dalı

### ÖZET

Esansiyel hipertansiyonu olan olgularda kısa süreli (8 hafta) perindopril tedavisinin sol ventrikül hipertrofisi ve fonksiyonları üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 35 hasta (ortalama yaş 48±9 yıl, 15 kadın ve 20 erkek) katıldı. Günde 4 mg perindoprilin oral uygulanımı neticesinde, sistolik kanbasıncı 174±8 mmHg'den 148±6 mmHg'a düşerken ( $p<0.05$ ), diastolik kan basıncı 107±6 mmHg'dan 88±5 mmHg'ya düşmüştür.

Sol ventrikül kitlesi ise 8 haftalık 4 mg perindopril tedavisi sonucunda 245±16 gr'dan 237±30 gr'a azalırken, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonlarında belirgin bir değişiklik saptanmamıştır. Perindopril tüm vakalarda iyi tolere edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Perindopril tedavisi.

### SUMMARY

#### *Effects of Short-Term Perindopril Treatment on Cardiac Hypertrophy and Cardiac Function in Hypertensive Patients*

Effects of short-term perindopril therapy on cardiac function and left ventricular hypertrophy was assessed in patients with primer hypertension. The study population was consisted with 35 patients (mean age 48±9 years, 15 female and 20 male). Systolic Blood Pressure (SBP) and Diastolic Blood Pressure (DBP) decreased significantly (88±5 mmHg vs 107±6 mmHg,  $p<0.05$ ). Left ventricular mass decreased significantly from 245±16 gr to 237±30 gr ( $p<0.05$ ). There were no change in systolic and diastolic left ventricular functions by using Doppler and M-mode Echocardiography. There were no obvious side effects due to perindopril therapy.

Key Words: Hypertension, Perindopril therapy.

### GİRİŞ

Hipertansif hastalarda, kalbin sistolik fonksiyonu normal iken diastolik fonksiyon bozukluğu sıklıkla görülen erken bir bulgudur (1). Bu bozukluk sadece sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda değil ama hafif ve orta derecede hipertansiyonu olan olgularda da görülmektedir (1,2). Çeşitli çalışmalarda da sol ventrikül kitlesi ile diastolik fonksiyon parametreleri arasında ters bir korelasyon gösterilmiştir (1,2,3). Hipertansif fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, kalbin kollajen matrix sentezindeki artışın kan basıncı yüksekliğinden önce arttığı ve hipertrofi ile de artışına devam ettiği gösterilmiştir (4). Kalbin kollajen içeriğindeki artış nedeniyle hipertansif hastalarda diastolik fonksiyon bozukluğu gelişmektedir (4).

ACE (Angiotensin converting enzim) inhibitörlerinin sol ventrikül kitlesinde ve kollajen içeriğinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (5).

Bu çalışmanın amacı, kısa süreli düzenli tedavi gören hipertansif hastalarda, Doppler Ekokardiyografi ile sol ventrikül kitlesini, sistolik ve diastolik fonksiyonlarda oluşacak değişiklikleri saptamaktır.

### MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 2 haftalık süre içerisinde herhangi bir antihipertansif tedavi görmemiş ve kan basıncı 160/90 mmHg'nın üzerindeki 35 hasta iştirak etmiştir. Hastaların hemotolojik ve biokimyasal laboratuvar sonuçları tedavi öncesinde normal olarak değerlendirildi. Olguların 2- boyutlu Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu %60 idi ve Doppler Ekokardiyografi ile tesbit edilen sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğu vardı.

Doppler Ekokardiyografi: Her hastaya tedavi öncesinde ve tedaviden 2 ay sonra ekokardiyografi (Harward-Packard Sonografi 500 sistemi ile 3.5 mHz

Tablo 1. Çalışma grubunun hemodinamik sonuçları ( $x \leq p < 0.05$ )

	Başlangıç ortalama $\pm$ standart sapma	1. Ay ortalama $\pm$ standart sapma	2. Ay ortalama $\pm$ standart sapma
Sistolik kan basıncı (mmHg)	174 $\pm$ 6 <sup>x</sup>	154 $\pm$ 7 <sup>x</sup>	148 $\pm$ 6 <sup>x</sup>
Diastolik kan basıncı (mmHg)	107 $\pm$ 3 <sup>x</sup>	94 $\pm$ 5 <sup>x</sup>	88 $\pm$ 4 <sup>x</sup>
Ortalama kan basıncı (mmHg)	128 $\pm$ 5 <sup>x</sup>	112 $\pm$ 5 <sup>x</sup>	108 $\pm$ 5 <sup>x</sup>
Kalb hızı (atım/dk)	78 $\pm$ 6	78 $\pm$ 6	79 $\pm$ 6

Tablo 2. Kısa süreli perindopril tedavisinden sonra kalbin fonksiyonlarındaki ve yapısındaki değişiklikler ( $x = p < 0.05$ ).

	Başlangıç ortalama $\bar{x}$ standart sapma	1. Ay ortalama $\bar{x}$ standart sapma	2. Ay ortalama $\bar{x}$ standart sapma
Sol ventrikül arka duvar kalınlığı (cm)	1.3 $\pm$ 0.05	1.3 $\pm$ 0.06	1.2 $\pm$ 0.06
Septum kalınlığı (cm)	1.4 $\pm$ 0.06	1.3 $\pm$ 0.06	1.3 $\pm$ 0.06
Sol ventrikül kitlesi (gr)	245 $\pm$ 16	237 $\pm$ 30	220 $\pm$ 17
Sol ventrikül diastolik çap (cm)	4.8 $\pm$ 0.2	4.7 $\pm$ 0.1	4.7 $\pm$ 0.1
Sol ventrikül sistolik çap (cm)	3.5 $\pm$ 0.2	3.4 $\pm$ 0.2	3.4 $\pm$ 0.2
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	50 $\pm$ 5	60 $\pm$	60 $\pm$ 6
Fraksiyonel kısalma (%)	30 $\pm$ 2	32	32

Tablo 3. Sol ventrikül Diastolik fonksiyonunu belirleyen parametrelerde oluşan değişiklikler (ortalama  $\pm$  standard deviasyon olarak belirtilmiştir.)

	Tedavi Öncesi	1. Ay	2. Ay
E-Dalgası (m/sn)	0.65 $\pm$ 0.02	0.68 $\pm$ 0.02	0.68 $\pm$ 0.02
A-Dalgası (m/sn)	0.70 $\pm$ 0.03	0.71 $\pm$ 0.03	0.70 $\pm$ 0.03
E/A oranı	0.90 $\pm$ 0.05	0.94 $\pm$ 0.05	0.95 $\pm$ 0.05

tranduser kullanılarak) uygulandı. Parasternal uzun aks pozisyonunda kord tendine seviyesinden M-mode ekokardiyografi ile sol ventrikül arka duva kalınlığı, septal kalınlık ve sol ventrikül kavite genişliği ölçüldü. Sol ventrikül kitlesi (LVM), daha önce önerilen aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır (6,7).

$$LVM=1.04[(IVST-LVDD-PWT)^3-(LVDD)^3]-13.9 \text{ gr}$$

(IVST: septum kalınlığı, LVDD: sol ventrikül diastolik çap, PWT: sol ventrikül arka duvarı)

Sol ventrikül diastolik fonksiyonu, Pulse Doppler Ekokardiyografi ile apikal 4-boşluk pozisyonundan 2-boyutlu ekokardiyografiyle değerlendirilmiştir. Kürsör, mitral kapakçıkların üstüne geçen kan akımına paralel olacak şekilde yerleştirilerek maksimum erken diastolik dolum velositesi elde edilmiştir. Ekokardiyografi ölçümleri VHS-video bandına 50 mm/sn hız ile kaydedilerek inter ve intraobserver variabiliteleri çalışıldı. Bütün ölçümler ardışık gelen 3 kalp siklusu boyunca tekrar edilmiştir. Intraobserver değişiklikler, 10 hipertansif hasta için 2 haftalık bir sürede kontrol edilmiştir. Ölçümlerdeki değişiklikler, birinci ölçüm sonucunun ikinci ölçüm sonucundan çıkartılıp, birinci ölçüme bölünmesi ile elde edilmiştir.

**İlaç tedavisi:** Hastanın tedavi öncesi ekokardiyografi sonuçları elde edildikten sonra perindopril (Coversyl tb 4 mg) günde bir defa olmak üzere başlandı. Tedaviye başlandıktan sonraki 1. aydaki kontrol sırasında kan basıncında uygun düşme görülmeyen 7 hastada doz 8 mg/gün'e çıkarıldı. Kan basınçları hasta polikliğe müracat ettiği sırada en az 10 dakika istirahat ettirildikten sonra, cıvalı manuel sphygmometre ile (ERKA®) oturarak ve ayakta her iki ekstremiteden ölçülmüştür. Kan basıncı kontrolleri, hastanın tedaviye başlamasından sonraki birinci ve

ikinci aylarda yapılmıştır.

## SONUÇLAR

Çalışma grubuna yaş ortalaması 48 $\pm$ 9 yıl olan 15 kadın, 20 erkek olgu katılmıştır.

Ortalama intraobserver değişiklik %5, interobserver değişiklik %8 bulunmuştur.

Tablo-1'de hastaların tedavi öncesi ve tedaviden sonraki birinci ve ikinci aydaki sonuçları görülmektedir. Tedaviden sonra sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel basınçlarda anlamlı düşüş gözlenmiştir. Kalb hızında ise, tedaviden sonra bir değişiklik olmamıştır.

Tablo-2'de ise kısa süreli perindopril tedavisinden sonra kalbin yapısal ve sistolik fonksiyonundan oluşan değişiklikler gösterilmiştir. Sol ventrikül septum ve arka duvar kalınlığında, birinci ve ikinci aydan sonra bir değişiklik saptanmamıştır. Sol ventrikülün sistolik ve diastolik çapında tedavi sonrası anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir fakat sol ventrikül kitlesi 245 $\pm$ 16 gr'dan 220 $\pm$ 17 gr'a düşmüştür (p<0.05).

Ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalmaya ait bir değişiklikte belirlenmemiştir.

Tablo 3'de tedavi öncesi ve tedavi sonrası, Doppler ekokardiyografi ile diastolik fonksiyonu belirleyen E/A oranında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda elde edilen neticelerden sol ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğu alan hipertansif hastalarda iki ay perindopril tedavisi sonrası sol ventrikül kitlesinde belirgin azalma olmasına rağmen Doppler ekokardiyografi ile diastolik parametrelerde değişiklik saptanmamıştır.

Bir çok çalışmada, hipertansiyon tedavisinden sonra, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında düzelme saptanmıştır (8). White ve arkadaşlarının (8) yaptıkları çalışmada metoprolol kullandıkları 9 hastada, 6 ay sonra diastolik fonksiyonlarda düzelme saptamışlardır. Bu çalışmada erken dönemde diyastolik fonksiyonlar incelenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise 2 aylık kısa süreli tedavi aradaki farklılık nedeni olabilir.

Diğer çalışmalarda ise (9) beta-blokör tedavisinden 4-6 hafta sonra diyastolik fonksiyonda düzelme saptamışlar ve bu durumdan sempatik inhibisyonu sorumlu tutmuşlardır. Benzer sonuçlar Kalsiyum kanal blokörü kullanılan hastalarda da bildirilmiştir (10).

Szlackic ve arkadaşları (11) sol ventrikül kitlesinde gerileme olmaksızın diyastolik fonksiyonlarda düzelme saptamışlardır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, ACE inhibitörlerinin, sol ventrikül diyastolik fonksiyon-

larında çok belirgin etki göstermeksizin myokardın kollagen matrisini değiştirerek sol ventrikül kitlesini azalttığı gösterilmiştir (4,5). Bir diğer hipotezde, kollagen içeriği ile myokardın sertliği (Stiffnes'i) arasındaki pozitif ilişki üzerinde durulmuştur (11-12).

Kollegen ve ventrikül fonksiyonları arasındaki ilişki, zamana bağlı olarak gelişmektedir (11). Diğer taraftan Doppler ekokardiyografik metodun diyastolik fonksiyonu belirlemede hassasiyeti düşüktür. Diyastolik fonksiyonu gösteren Doppler parametrelerin bir çok faktörden de etkilendiği bilinmektedir.

Olgularımızda altta yatan bir koroner arter hastalığı da diyastolik fonksiyondaki değişiklikleri daha açık görmemizi engellemiş olabilir. Bu çalışmada, perindopril (Cversyl) tedavisi ile sol ventrikül kitlesinde anlamlı azalma olmuş, sol ventrikül diastolik fonksiyon parametrelerinde (E/A oranı 0.90'dan 0.95'e yükselmiş) düzelme gözlenmiş ancak anlamlı bulunmamıştır. İleriki çalışmalarda, hasta popülasyonunun artırılarak, daha uzun süreli takiplerle sol ventrikül diyastolik fonksiyonu üzerine

## KAYNAKLAR

1. Shahi M, Thom S, Poulter N: Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic function. *The Lancet* 1990;25:458-61.
2. Franz IW, Ketelhut R, Behr U: Long-term studies on regression of left ventricular hypertrophy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1991;17 (Suppl), 87-93.
3. Pearson AC, Gudrpati C, Nagelhout D, Sear J: Echocardiographic evaluation of cardiac structures and function in elderly subjects with isolated systolic hypertension.
4. Sen S, Bumpus FM: Collagen synthesis in development and reversal of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am J Cardiol* 1979;44:454-58.
5. Sens S, Torazi RC, Bumpus FM: Effect of converting enzyme inhibitor (SQ 14 2250) on myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1980;x2:169-77.
6. Sahn DS, Demaria A, Kissio J, Weyman A: The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978, 58:1072-83.
7. Deverux RB, Alonso DR, Lutas EM: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
8. White WB, Schulman P, Karimedini MK, Smith VE: Regression of left ventricular mass is accompanied by improvement in rapid left ventricular filling following anti-hypertensive therapy with metoprolol. *Am Heart J* 1989; 117:145-50.
9. Fouad FM, Slominski MJ, Tarazi RC; alterations in left ventricular filling with beta-adrenergic blockade. *Am J Cardiol* 1983; 51:161-4.
10. Zusman RM, Christensen DM; Nifedipine, but not propranolol improves left ventricular systolic and diastolic function in patients with hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 64:51-61.
11. Szlachic J, Tubau JF, Vollmer C: Effect of diltiazem on left ventricular mass and diastolic filling in mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol* 1989; 63:198-201.
12. O'Brien LJ, Moore CM: Connective tissue degradation and distensibility characteristics of the non-living heart. *Experientia* 1966;22:845-53.