

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDEKİ HİPERTANSİYONDA NİCARDİPİNİN ANTİHİPERTANSİF ETKİSİ

THE ANTIHYPERTENSIVE EFFECT OF NICARDIPINE IN HYPERTENSION SECONDARY TO CHRONIC RENAL FAILURE

Dr.Mehmet METİN, Dr.Şükrü SİNDEL, Dr.Münci YAĞCI, Dr.Atiye ÇENGEL,
Dr. Müştak ÖZÜER, Dr.Övsev DÖRTLEMEZ, Dr.Halis DÖRTLEMEZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gazi Tıp Dergisi 3 : 141-143, 1990

ÖZET : Antihipertansif etkisini araştırmak amacıyla hemodiyaliz programında olan kronik böbrek yetmezlikli 14 hastaya 2 hafta süre ile 60-120 mg/gün dozuyla nicardipine oral yolla verildi.

Tedaviye başlamadan önce ortalama 186.4 ± 8.1 mmHg olan sistolik kan basıncı tedavi sonrasında $160.47.3$ mmHg'ya, $108.56.1$ mmHg olan ortalama diyastolik kan basıncı 92.5 ± 5.6 mmHg'ya düştü. Kontrol grubu olarak hemodiyaliz programında olan 10 hastaya plasebo verildi. Nicardipine hasta grubundaki gerek sistolik, gerekse diyastolik kan basıncındaki düşme kontrol grubu ile kıyaslandığında, hasta grubundaki kan basıncı düşmesi istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0,01$ ve $p < 0,01$). Sonuç olarak, esansiyel hipertansiyonda antihipertansif özelliği bilinen nicardipinin kronik böbrek yetmezliğine bağlı hipertansiyonlarda da etkin bir antihipertansif olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler : Kronik böbrek yetmezliği, Nicardipine, Hipertansiyon

Nicardipine, hücre membranından yavaş kanallar boyunca olan kalsiyum iyonu girişini bloke eder (Sorkin ve Clissold, 1987). Kararlı efor anginası ve özellikle koroner spazmına bağlı istirahat anginası ve hafif-orta derecedeki hipertansiyon tedavisinde oldukça etkili olduğu bildirilen bir ilaçtır. Nicardipinin potent koroner ve periferik arteriyel dilatatör özellikleri ile oksijen istem-sunu dengesindeki istemde azalma, sunuda artış yaratan etkisi ve sistemik vasküler direnci azlması önemlidir (Lambert ve ark. 1985; Clarke ve ark. 1983).

Klinik çalışmalar nicardipinin kronik kararlı angina pectoris ve koroner arter spazmına bağlı istirahat anginasının tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (Thomas ve ark. 1986). Nicardipine ayrıca başlangıç tedavisi olarak veya diğer antihipertansif ilaçlarla kombine biçimde, hafif ve orta dereceli hi-

SUMMARY : To determine the antihypertensive effect of nicardipine, 60-120 mg/day was given perorally for 2 weeks to 14 patients undergoing hemodialysis for chronic renal failure.

The average systolic blood pressure after nicardipine decreased to 160.4 ± 7.3 mmHg from 186.4 ± 8.1 mmHg and average diastolic blood pressure was found to be 92.5 ± 5.6 mmHg after nicardipine while it was 108.5 ± 6.1 mmHg before. 10 patients undergoing hemodialysis were the control group and they were given placebo. Both systolic and diastolic pressure decrease in the patient group were statistically significant ($p < 0.001$ and $p < 0.01$) compared with the control group. We concluded that the beneficial effect of nicardipine in essential hypertension is also same for the hypertension secondary to chronic renal failure.

Key Words : Chronic Renal Failure, Nicardipine, Hypertension

pertansiyonluların tedavisinde kullanılabilir (Danely ve ark. 1986). Diğer vazodilatatörlere göre avantajı sıvı retansiyonu ve kilo alınmasına neden olmamasıdır. Hipertansiyon tedavisinde nicardipinin hidroklorotiazid, propranolol, verapamil kadar etkili olduğu kısa süreli çalışmalarla gösterilmiştir (Bellet ve ark. 1985). İlacın yan etkilerinin vazodilatasyona bağlı olarak ve daha çok tedavinin ilk haftasında ortaya çıktığı bildirilmektedir. Baş ağrısı, yüzde kızarma ve yanma, periferik ödem gibi yan etkilerinin çoğu minördür ve geçicidir (Kolloch ve ark. 1985; Asplund, 1985).

Bu çalışmamızın amacı, yeni bir yavaş kalsiyum kanal blokleri olarak tanınan nicardipinin hemodiyaliz programında olan kronik böbrek yetmezliğine bağlı hipertansiyonda sistolik ve diyastolik kan basınçları ile kalp hızı üzerindeki etkisini araştırmaktır.

MATERYAL METOD

Yaşları 38-63 arasında bulunan (ortalama 54.6 ± 7.4), 9 erkek 5 kadın toplam 14 hastada 60-120 mg/gün dozunda nicardipine 3 eşit dozda uygulandı. 14 hastanın 11'inde doz artırma gereği duyuldu. Tedaviye önce 60 mg/gün dozunda başlandı, 1 hafta sonunda kan basıncında yeterli düşme olmayan hastalarda doz artırıldı. Hastaların hepsi kronik renal yetmezlikte olup kreatinin klirensi 5 ml/dak'nın altında idi. Daha önce antihipertansif ilaç kullanan hastaların en az 15 gün öncesinden tüm ilaçları kesildi. Sadece fosfat bağlayan Al (OH)₃ kullanmalarına izin verildi.

Hastaların düzenli olarak haftada 3 gün 6'şar saat diyaliz uygulanıyordu. Kan basıncı ölçümleri diyaliz uygulamasından hemen önce hasta sırt üstü yatar pozisyonda iken yapıldı. Hemodiyaliz için Travenol cihazı ve delikli kılcal boru hemodiyalizer, diyaliz solüsyonu olarak da Rendizol-K kullanıldı.

Tedavi öncesinde, hastaların hepsinde fizik muayene, tam kan sayımı, rutin biyokimya incelemeleri, EKG, Ekokardiyografi ve telekardiyografi incelemeleri yapıldı. İki haftalık tedavi sonrasında bütün bu ölçütler tekrarlandı ve yeniden değerlendirildi.

Kontrol grubunda, hemodiyaliz uygulanmakta olan kronik böbrek yetmezlikli 10 hastaya plasebo verildi. Kontrol grubu ve nicardipine verilen gruptaki tüm hastalara tuz kısıtlanması uygulandı. Bulguların istatistiki değerlendirmesi student -t testi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Nicardipinin sistolik ve diyastolik kan basınçları ortalama değerleri üzerine etkisi Tablo 1'de gösterilmiştir. Kontrol grubu sonuçları da tablo 2'de özetlenmiştir.

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	
Sistolik Kan Basıncı :	186,4 ± 8,1	160,4 ± 7,3	p < 0,01
Diyastolik kan basıncı :	108,5 ± 6,1	92,1 ± 5,6	p < 0,01

Tablo - 1 : Nicardipin'in sistolik ve diyastolik kan basınçları üzerine olan etkisi

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	
Sistolik Kan Basıncı :	181,2 ± 7,3	179,2 ± 7,4	p < 0,5
Diyastolik kan basıncı :	110,0 ± 6,5	112,2 ± 7,1	p < 0,5

Tablo - 2 : Plasebo uygulanan kontrol grubunda sistolik ve diyastolik kan basınçları

Tedavi öncesinde değerlendirilen klinik ve laboratuvar incelemelerinin hiçbirinde, 2 haftalık süre sonunda bir değişiklik izlenmedi. Kalb hızında değişiklik olmadığı gibi elektrokardiyogramda PR, QRS ve QT sürelerinde de herhangi bir farklılık gözlenmedi. Ayrıca ilacın kesilmesini gerektirecek bir yan etki oluşmadı. 1 hastada yüzde kızarma, yanma hissi, 1 hastada ise baş ağrısı gözlemlendi. Bu hastaların yakınmaları 7. günden sonra kayboldu.

TARTIŞMA

1987 yılında Agre tarafından yayımlanan bir çalışmada nicardipinin antihipertansif etkisi 30-60-90-120 mg'lık dozlarda denenmiş ve dozla paralel olarak kan basıncında bir düşme gözlenmiştir, yani dozun artması ile kan basıncındaki düşüş de artmaktadır. Nicardipine, vazodilatör etki

göstermekte olup etki mekanizması transmembran kalsiyumun hücre içine girişini inhibe etme esasına dayanmaktadır (Braunwald, 1982). Kalsiyumun hücre içine girişinin bloke edilmesi, eksitasyon-kontraksiyon sürecini geciktirmekte, bu da damar düz kas hücrelerinde vazodilatasyona neden olmaktadır. Arteriyel vazodilatasyon, venöz sisteme gelen kan miktarını azaltarak ön yükü, periferik rezistansı düşürerek ard yükü azaltmaktadır. Sonuçta myokardın da işi yada yükü azaldığından O₂ gereksinimi azalmaktadır. Ayrıca koronerlerde vazodilatasyon yaparak myokarda gelen O₂ miktarını artırır (Kaplan, 1983). Bu nedenle nicardipine kararlı angina pectoris tedavisinde çok yararlı olabilmektedir.

Esansiyel hipertansiyon patogeneğinde hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir.

ten sonra, diğer kalsiyum kanal blokerleri gibi nicardipin de esansiyel hipertansiyonda kullanılmış ve çok olumlu sonuçlar alınmıştır. Etki mekanizması kalsiyumun hücre içine kalsiyum kanalları aracılığı ile girişini önlemek ve hücre içi kalsiyum düzeyini düşürmektir (Messerli ve Ventura, 1982).

Nicardipinin beta-bloker ile kıyaslandığında antihipertansif etkisinin farklı olmadığı (Danielson ve ark. 1987) ancak yan etkilerinin az olması nedeniyle tercih edildiği bildirilmektedir. Nicardipinin negatif inotrop etki göstermemesi ve kardiak iletimi baskılamaması da önemli bir avantajdır. Bizim çalışmamızda da ilaca bağlı sol ventrikül fonksiyonlarında bir bozulma olmadığı gibi PR, QRS ve QT sürelerinde de bir değişiklik gözlenmedi. Kronik böbrek yetmezliğindeki hipertansiyonun karmaşık nedenlerinden biri de volüm fazlalığıdır. Volüm fazlalığı devam ettiği takdirde periferik vasküler rezistansın artmasına neden olacaktır. Nicardipin, kronik böbrek yetmezliğine bağlı hipertansiyonda, asıl antihipertansif etkisini bu artmış olan vasküler rezistansı düşürerek yapmaktadır.

Kalb hızını, refleks simpatik aktiviteyi artırarak hızlandırdığı belirtiliyorsa da (Deedwania ve ark. 1985) biz çalışmamızda bu etkisini görmedik. Nicardipinin yan etkileri vazodilatasyona bağlı olup bizim hastalarımızda gözlenen baş ağrısı ve yüz kızarıklığı da bu etkiyle açıklanabilir. Hemodiyaliz yaygın kullanımı ile birlikte kronik böbrek yetmezlikli hastaların ömrü uzamakta, bu da ateroskleroz çağına erişmelerine yol açmaktadır. Daha başka bir ifade ile kronik böbrek yetmezliğinde gözlediğimiz hiperlipidemi, hiperkolesterolemi ve hipertansiyon gibi ateroskleroz risk faktörlerine maruz kalma süresi uzamaktadır. Ve kronik böbrek yetmezliğinde ateroskleroz artık ciddi bir komplikasyon olmuştur. İşte ateroskleroza neden olan majör risk faktörlerinden hipertansiyonun tedavisinde çeşitli antihipertansifler kullanılmakla beraber, kronik böbrek yetmezliğinde bu tedavi oldukça uzun süreli olduğundan yan etkileri az olan nicardipin tercih edilen bir ilaç olabilir.

Sonuç olarak, hemodiyaliz programındaki kronik böbrek hastalarında antihipertansif tedavide nicardipine etkili bir ilaç olarak gözlenmiştir.

Yazışma Adresi :

Dr.Mehmet METİN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
06510 Beşevler ANKARA
Tel : 212 65 65 / 225

KAYNAKLAR

1. Agre K : An overview of the safety and efficacy of nicardipine in clinical trials. Am J Cardiol 50 : 31J-35J, 1987
2. Asplund J : Nicardipine hydrochloride in essential hypertension a controlled study. Br J Clin Pharm 20 : 120S-124S, 1985
3. Bellet M, Loria Y, Lallemand A : A first step treatment of mild to moderate uncomplicated essential hypertension by a new calcium antagonist : nicardipine. J Cardiovascular Pharm 7 : 1149-1153, 1985
4. Braunwald E : Mechanism of action calcium-channel blocking agents N Eng J Med 307 : 1618 - 1627, 1982
5. Clarke B, Grant D, Pathmore L, Whiting RL : Comparative calcium entry blocking properties of nicardipine, nifedipine and PV 168068 on Br J Pharm (suppl) 79 : 1333p-1337p, 1983
6. Danielsson P, Bjerle P, Ek B, Steen L John D : Nicardipine in the treatment of essential hypertension Eur J Clin Pharm 33 : 15-20, 1987
7. Dannely R, Elliot HL, Reit TL : Nicardipine combined with enalapril in patients with essential hypertension Br J Clin Pharm (Suppl) 221 : 283s-287s, 1986
8. Deedwania PL, Thao TP, Andrew HT : Long-term efficacy of nicardipine, a new calcium channel blocker, in chronic stable angina (abstract) Clinical Research 3 : 20A-27A, 1985
9. Kaplan NW : Newer antihypertensive agents. Newer Drugs 73 : 213-222, 1983
10. Kollch R, Stumpe KD, Overlack A : Blood pressure, heart rate and AV conduction responses to nicardipine in hypertensive patients receiving atenolol. Br J Clin Pharm 20 : 130S-143S 1985
11. Lambert CR, Hill JA, Nichols WW, Feldman RL : Coronary and systemic hemodynamic effects of nicardipine. Am J Cardiol 55 : 652-656, 1985
12. Messerli FH, Ventura HD : The role of calcium antagonists in hypertension. Drug Therapy 17 : 39-45, 1982
13. Sorkin EM, Clissold SP : Nicardipine ; A Review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of angina pectoris, hypertension and related cardiovascular disorders. Drugs 33 : 296-345, 1987
14. Thomas MG, Quirez AC, Given MB, Sander GE : Nicardipine a new calcium channel antagonist : efficacy in stable effort angina pectoris. J Am Coll Cardiol 7 : 181A-186A, 1986