

## Esansiyel Hipertansiyonlu Olgularda Nitrendipin'in Tek Doz ve Kronik Kullanımının Arteriyel Kan Basıncı, Plazma Renin Aktivitesi ve Glomeruler Filtrasyon Hızına Etkisi

Kamil DİLEK\*  
Mustafa GÜLLÜLÜ\*\*  
Mahmut YAVUZ\*\*  
Mustafa YURTKURAN\*\*\*

### ÖZET

*Bu çalışmada esansiyel hipertansiyonlu olgularda kalsiyum kanal blokerleri Nitrendipin'in tek doz ve kronik (5 gün) kullanımının sistemik arter basıncı, plazma renin aktivitesi (PRA), aldosteron düzeyi, serum elektrolitleri ve glomeruler filtrasyon hızına (GFR) etkileri araştırıldı.*

*31 hafif ve orta esansiyel hipertansiyonlu olguda 20 mg tek doz oral Nitrendipin alımından 1 saat sonra sistolik ve diastolik kan basıncında anlamlı düşme gözlemlendi. Nitrendipin'in sistolik ve diastolik basıncıdaki antihipertansif etkisi takip süresi olan 24 saat boyunca devam etti. Tek doz ve kronik kullanımda PRA, Aldosteron serum elektrolitleri ve*

\* Yard. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı.

\*\* Uzm. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı.

\*\*\* Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı.

*GFR'de herhangi bir değişiklik saptanmadı. % 88 olguda tedavi periyodu sonunda arteriyel kan basıncı ideal düzeylere düştü. Nitrendipin tedavisi alan 31 olgunun 4'ünde baş ağrısı, 3'ünde klinik taşikardi, 1'inde de flushing gözleendi.*

*Sonuç olarak esansiyel hipertansiyonlu olgularda kalsiyum kanal blokeri Nitrendipin'in 20 mg tek doz kullanımı ile oral alımdan 1 saat sonra antihipertansif etkinin başladığı, bu etkinin 24 saat devam ettiği, tedavi periyodunda ilacın iyi tolere edilebildiğı, akut ve kronik kullanım döneminde serum elektrolitleri, PRA, Aldosteron düzeylerinin ve GFR değerinin etkilenmediğı kanısına varılmıştır.*

### SUMMARY

#### **Effects of Single Dose and Chronic Administration of Nitrendipine on Arterial Pressure, Plasma Renin Activity (PRA), Glomerular Filtration Rate (GFR) in Essential Hypertension**

*Effects of single dose and chronic (five days) administration of Nitrendipine (20 mg) on systemic arterial pressure, Plasma Renin Activity, Serum Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, üric acid, ürea, creatinin, glukoz, Aldosteron levels and Glomerular Filtration Rate have been investigated.*

*A significant decrease was observed in systolic and diastolic blood pressure 1 hour after the oral administration of Nitrendipine in 31 patients with mild or moderate essential hypertension. Further more, in on observation period of 24 hours. It was also established that the effects of Nitrendipine on systolic and diastolic blood pressure sustained. In 27 of 31 patients (% 88), a diastolic pressure 90 mmHg was achieved in the long-term treatment.*

*No change was observed in plasma renin activity, serum Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, üric acid, Aldosteron, ürea, creatinin, glucose levels and GFR after single dose and chronic administration of Nitrendipine.*

### GİRİş VE AMAÇ

Önceleri koroner dilatatör olarak kullanılan kalsiyum kanal blokerleri son yıllarda antihipertansif amaçla da kullanılmaktadırlar.

Nitrendipin, nifedipin gibi dihidroksi piridin grubu içeren bir kalsiyum kanal blokeridir. Literatürde Nitrendipinin hafif ve orta şiddetteki hipertansiyonlu olgularda olduğı gibi ağır hipertansiyonlu olgularda da diğer antihipertansiflerle kombine olarak hatta tek başına kullanılabilceğı belirtilmektedir<sup>1-3</sup>.

Nitrendipin'in oral alımından sonra antihipertansif etkisinin başlangıcı, süresi ve nabız hızında oluşturduğu değişiklikler literatürde tartışmalıdır. Oral tek doz 20 mg Nitrendipin alımından sonra etkinin 6, 8, 24 saat devam ettiğini belirten farklı görüşte araştırmacılar da vardır<sup>2,4,5</sup>.

Yine literatürde Nitrendipin'in serum elektrolitleri plazma renin aktivitesi, aldosteron düzeylerine etkileri de tartışmalıdır. Serum elektrolitleri, PRA, Aldosteron düzeylerinin etkilenmediğini bildiren araştırmacıların yanında serum K<sup>+</sup> da düşme ve PRA artışı saptayan araştırmacılar da vardır<sup>6-8</sup>.

Nitrendipin ve diğer kalsiyum kanal blokerlerinin glomeruler filtrasyon hızı (GFR) üzerine etkileri de çok açık değildir. Kalsiyum kanal blokerlerinin GFR'yi arttırdığını iddia eden araştırmacıların yanında GFR'yi etkilemediğini bildiren araştırmacılar da vardır<sup>6,7,9,10,11</sup>.

Yukarıdaki literatür verilerinin ışığında esansiyel hipertansiyonlu olgular da oral 20 mg tek doz Nitrendipin'in akut ve kronik kullanımının oluşturacağı antihipertansif etki, glomeruler filtrasyon hızı, PRA, serum elektrolitleri ve Aldosteron düzeyleri üzerine olan etkisini literatürde tartışmalı olması nedeni ile araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalında esansiyel hipertansiyon tanısı konulan ve yaşları 20-63 (Ortalama yaş: 42) olan 24 kadın, 7 erkek toplam 31 olgu çalışmaya alındı.

Olguların hiçbirinde kalp, karaciğer, böbrek hastalığı, sistemik veya metabolik hastalık, ilaç kullanım anemnezi yoktu.

Tüm olguların çalışmaya alınmadan önce 1 ay süre ile hiçbir antihipertansif ilaç kullanmadan serbest tuzlu diyetle olmalarına özen gösterildi.

Nitrendipin tedavisi başlamadan 1 gün önce olguların saat 08, 09, 10, 12, 14, 16'da sağ koldan ve yatar pozisyonda arteriyel tansiyon ve nabız sayısı ölçümleri yapıldı. Saat 10'da 12 saatlik açlığı takiben şeker, üre, kreatinin, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, ürik asit, PRA, Aldosteron tayinleri için yatar pozisyonda kan örnekleri alındı. Yine saat 10'dan itibaren 2 saatlik kreatinin klerensleri yapıldı.

Olgularda ertesi gün sabah 08'de arteriyel tansiyon ve nabız sayısı ölçümlerinden sonra oral 20 mg tek doz nitrendipin tedavisine başlandı. Yine tedavi öncesi günde olduğu gibi aynı saatlerde arteriyel tansiyon ve nabız sayısı takipleri yapıldı. Saat 10'da aynı şartlarda kan örnekleri alındı. 20 mg Nitrendipin'in oral alımından 2 saat sonra saat 10'da 2 saatlik kreatinin klerensleri tekrar edildi.

Daha sonraki günlerde de 20 mg tek doz Nitrendipin tedavisine devam edildi. Tedavi öncesi günde ve tedavinin 1. gününde yapılan arteriyel tansiyon,

nabız sayısı takipleri, kan örneği alımı ve 2 saatlik kreatinin klerensleri tedavinin 5. gününde de aynı saatlerde tekrar edildi.

Hastalara Nitrendipin tedavisi süresince serbest diyet verildi. Bu diyet yaklaşık olarak 7-10 gr/gün NaCl ve 150-200 mEq/gün K<sup>+</sup> içermekte idi.

Çalışmamızda kullandığımız klinik ve laboratuvar parametreler istatistiksel olarak t student testi ile anlaşıldı.

## BULGULAR

Tablo I'de görüldüğü gibi 20 mg oral Nitrendipin alımından önce 159 ± 22 mm/Hg olan sistolik arter basıncı ilacın alımından 1 saat sonra 144 ± 19 mm/Hg'ye diastolik arter basıncı ise 103 ± 11 mm/Hg den 90 ± 19 mm/Hg'ye

**Tablo: I - Olguların Nitrendipin Tedavisi Öncesi, Tedavinin 1. Günü ve Tedavinin 5. Gününde Arteriyel Tansiyon ve Nabız Sayıları Ortalamaları**

	Saat	Sistolik Arter Basıncı mm/Hg	Diastolik Arter Basıncı mm/Hg	Nabız Sayısı /Dakika
TEDAVİ ÖNCESİ	08	158.8 ± 23.1	100.6 ± 12.5	83 ± 10.3
	09	154 ± 18.1	100 ± 13.1	82.4 ± 9.6
	10	153.7 ± 19.5	101.2 ± 12.1	78.2 ± 10.7
	12	149 ± 26	96.6 ± 14.7	78.3 ± 12
	14	148.2 ± 22.3	92.5 ± 12.5	83.3 ± 11.6
	16	143.8 ± 19.1	96.7 ± 12.6	82.4 ± 10.6
	TEDAVİ 1. GÜN	08	159.3 ± 22.5	103.7 ± 11.9
09		144.6 ± 19.1	90.1 ± 13.3	83.6 ± 11.4
10		142.7 ± 22.9	87.4 ± 12.5	87.7 ± 12
12		132.4 ± 18.9	85.6 ± 13.3	83.5 ± 9.7
14		138.5 ± 22.6	86.1 ± 14.4	83.9 ± 8.8
16		134.5 ± 20.3	84.6 ± 12.9	84.4 ± 8.5
2. GÜN		08	144.6 ± 18	90 ± 13
TEDAVİ 5. GÜN	08	144.8 ± 18.3	93.3 ± 11.7	79.3 ± 12.7
	09	141.7 ± 20.5	87.7 ± 11.9	80.9 ± 12.7
	10	141.2 ± 18.9	87.2 ± 12.3	81.9 ± 15
	12	135.1 ± 20.2	86.6 ± 10	80.4 ± 12.5
	14	131.4 ± 20	82.9 ± 13.8	83 ± 9
	16	135.9 ± 16.5	83.8 ± 9.8	83.8 ± 10.4

düşüşü gözlemlendi. Sistolik ve diastolik basınçlarda 1 saatte gözlenen bu düşüş çok anlamlı idi ( $p < 0.001$ ). İlacın alımından 24 saat sonra ise sistolik basınç 144 mm/Hg, diastolik basınç ise 90 mm/Hg olarak ölçüldü. Bu değerlerde başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşüktü. Tedavinin 5. gününde de sistolik ve diastolik kan basınçlarındaki düşüş tedavinin 1. gününde olduğu gibi idi.

Yine 1. gün ilacın alımından sonra ortaya çıkan nabız dakika sayısındaki artışlarda istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0.005$ ).

Tablo II'de görüldüğü gibi olguların açlık kan şekeri, serum üre, kreatinin,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ , Ü. Asit, PRA, Aldosteron ve GFR değerlerinde tedavi periyodunda anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p > 0.5$ ).

Tedavi periyodunun sonunda 4 olguda baş ağrısı, 3 olguda klinik taşikardi, 1 olguda Flashing gözlemlendi.

**Tablo: II - Olguların Nitrendipin Tedavisi Öncesi, Tedavinin 1. Günü ve Tedavinin 5. Gününde Açlık Kan Şekeri, Serum Üre, Kreatinin,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ , Ürik Asit, PRA, Aldosteron ve GFR Ortalama Değerleri**

		Tedavi Öncesi	Tedavinin 1. Günü	Tedavinin 5. Günü
Şeker	mg/dl	83.3 $\pm$ 14.7	82.8 $\pm$ 13.8*	83.4 $\pm$ 17.2*
Üre	mg/dl	31.9 $\pm$ 8.1	32 $\pm$ 7.7*	32.6 $\pm$ 9.1*
Kreatinin	mg/dl	1 $\pm$ 0.3	1 $\pm$ 0.3*	1 $\pm$ 0.2*
$Na^+$	mEq/lt	140.5 $\pm$ 5.6	141.1 $\pm$ 7.8*	143.5 $\pm$ 5.3*
$K^+$	mEq/lt	3.9 $\pm$ 0.4	3.9 $\pm$ 0.5*	4 $\pm$ 0.4*
$Cl^-$	mEq/lt	104.7 $\pm$ 5.7	104.4 $\pm$ 5.3*	105.8 $\pm$ 5*
Ürik Asit	mg/dl	3.9 $\pm$ 1.5	3.9 $\pm$ 1.6*	3.9 $\pm$ 1.6*
PRA	ng/dl	3.8 $\pm$ 2.7	4.8 $\pm$ 4.7*	4.5 $\pm$ 4.7*
Aldosteron	pg/dl	130.8 $\pm$ 111.2	125.4 $\pm$ 66.7*	117.2 $\pm$ 87.9*
GFR	ml/dk/m <sup>2</sup>	97.4 $\pm$ 31.6	112.2 $\pm$ 47*	94.8 $\pm$ 19.8*

\*  $p > 0.5$

## TARTIŞMA

Olgularımızda 20 mg oral tek doz Nitrendipin alımından 1 saat sonra sistolik ve diastolik kan basıncında % 9.4 ve % 12.6 oranında anlamlı düşme gözlemledik. Yine çalışmamızda Nitrendipin'in antihipertansif etkisini 24 saat boyunca devam ettiğini gözledik. Bu yönü ile bulgularımız, antihipertansif etkinin ilacın alımından 2 saat sonra başladığını ve 8 saat devam ettiğini bildiren Sambhi, M. ve arkadaşları, antihipertansif etkinin 15. dakikada başladığını bildiren Burris, J. ve arkadaşları dışında diğer literatür verileri ile uygunluk göstermektedir<sup>4-6</sup>.

Çalışmamızda olgularımızda Nitrendipin alımından sonra nabız dakika sayılarında anlamlı artışlar saptadık. Lutf, F. ve arkadaşları çalışmalarında Nitrendipin tedavisinin nabız dakika sayısında artışa yol açmadığını bildirmektedirler. Ancak bu grubun dışında diğer araştırmacı grupları da bizim gibi olguların da nabız dakika sayılarında artış saptamışlardır<sup>4-7</sup>.

Kalsiyum kanal blokerlerinden özellikle Verapamil'in bazı klinik ve deneysel çalışmalarda glukoz metabolizması ve insülin düzeylerine olumsuz etkileri bildirilmektedir. Ancak çalışmalarında Nitrendipin kullanan birçok araştırmacı grubu kan glukoz düzeyleri, Hb<sub>A1</sub> düzeyleri ve insülin düzeylerinde anlamlı değişiklik saptamamışlardır. Bizde çalışmamızda Nitrendipin kullandığımız esansiyel hipertansiyonlu olgularımızda akut ve kronik kullanım döneminde açlık kan şekeri düzeylerinde değişiklik saptamadık<sup>12,13</sup>.

Çalışmamızda Nitrendipin'in akut ve kronik kullanım döneminde PRA ve aldosteron düzeylerini etkilemediğini gördük. Bu bulgumuz Sambhi, M., Thananopavarn, C.'nin bulguları ile uygunluk göstermekte idi. Sınırlı sayıda olguyu içeren Lutf, F. ve arkadaşlarının çalışmalarında ise 8 günlük tedavi sonucunda PRA artışı saptanmıştır<sup>6,7,11</sup>.

Kalsiyum kanal blokerlerinin renal fonksiyonlara etkileri de çok açık değildir. Hipertansif olgularında Nikardipin kullanan Kaburagi, T., Yokoyama, S., Nifedipin kullanan Yurtkuran, M., gibi araştırmacılar GFR'de artış saptamışlardır. Buna karşın Nitrendipin kullanan bazı araştırmacı grupları akut ve kronik kullanım döneminde olgularında renal kan akımı ve GRF'de değişiklik gözlememişlerdir. Ancak bu araştırmacı olgularında serbest su klerensi, ozmolar klerens ve idrar Na<sup>+</sup> ekskresyonunda artış bildirmektedirler. Bizde Nitrendipin kullandığımız olgularımızda GFR'de anlamlı bir değişiklik saptamadık. Kalsiyum kanal blokerlerinin GFR üzerine olan bu farklı etkileri muhtemelen kullanılan ilaçların farklı moleküler yapıda olmaları ve kullanılış doz ve şekilleri ile ilişkilidir<sup>6,7,9,10,11</sup>.

Yine çalışmamızda renal fonksiyonların bir göstergesi olarak aldığımız serum üre, kreatinin, ü. asit, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> düzeylerinde de ilacın akut ve kronik kullanım döneminde anlamlı bir değişiklik gözlemedik. Sambhi, M. ve arkadaşları ilacın daha uzun süre kullanım döneminde (26 gün) serum K<sup>+</sup>'da düşme bildirmektedirler. Literatürde diğer araştırmacı grupları da bizim çalışmamızda olduğu gibi bu parametrelerde değişiklik saptamamışlardır<sup>6,7,13</sup>.

Sonuç olarak esansiyel hipertansiyonlu olgularda 20 mg oral tek doz Nitrendipin kullanımında antihipertansif etkinin 1. saatte başladığı, 24 saat devam ettiği, akut ve kronik kullanım döneminde serum elektrolitleri, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, PRA, aldosteron düzeylerinin ve GFR değerinin etkilenmediği kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. SCRIBINE, A., KAZDA, S., GARTHOFF, B., NICKERSON, P.A.: Pharmacological Basis For Use of Calcium Channel Antagonists in Hypertension. *Angiology*, 30: 94-99, 1988.
2. GARTHOFF, B., KAZDA, S., KNORR, A., LUCKHAUS, G., STOEPEL, K.: Pharmacology of A New Antihypertensive Calcium Antagonist. In Nitrendipine. Ed. Scriabine, A. Urban, Schwarzenberg, Baltimore, Munich 1984, p. 11-24.
3. JAIN, K.A., McMAHON, G.F., MARONDE, R., VLACHAKIS, N., MROCZEK, W.: Efficacy and Safety of Nitrendipine in Patients with Severe Hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 6: 1053-1059, 1984.
4. BURRIS, F.J., PREIS, D.E.: Single and Repeated dose Tolerance and Activity of Nitrendipine in Hypertensive Patients. In Nitrendipin, Ed. Scriabine, A., Urban, Schwarzenberg, Baltimore, Munich, 1984, p. 435-441.
5. HECTOR, O., MESSERLI, H.F., OIGMAN, W., DUNN, G.F.: Immediate Hemodynamic Effects of A New Calcium Channel Blocking Agent (Nitrendipine) In Essential Hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 51: 783-786, 1983.
6. SAMBHI, P.M.: Saluretic and Diuretic Effects of Antihypertensive Nitrendipine Monotherapy in Man. *Angiology*, 39: 106-112, 1988.
7. LUFT, C.F., ARONOFF, R.G., SLOAN, S.R.: Effects on Sodium Homeostasis The Renin-Angiotensin System and The Sympathetic Nervous System In Humans. *Hypertension*, 7: 438-442, 1985.
8. WEBER, M., DRAYER, M.: The Calcium Channel Blocker Nitrendipine In Single and Multiple Agent Antihypertensive Regimens. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 6: 1077-1084, 1984.
9. SORKIN, M.E., CLISSOLD, P.S.: 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.
10. YURTKURAN, M., DİLEK, K., GÜLLÜLÜ, M., YAVUZ, M., MÜFTÜOĞLU, A., ULUS, İ.H.: The Effect of Sublingual Administration of Nifedipine on the Systemic Arterial Pressure, Plasma Renin Activity and Glomerular Filtration Rate in Essential Hypertension. *Angiology*, 40: 9, 791-794, 1989.
11. THANANOPAVARN, C., SAMBHI, M.P., GOLUB, M.S.: Saluretic and

- Diuretic Effects of Nitrendipine During Antihypertensive Monotherapy. Clin. Research., 32: 340, 1984.
12. TROST, N.B., WEIDMANN, P.: Effects of Nitrendipine and Other Calcium Antagonists on Glucose Metabolism in Man. J. Cardiovasc. Pharmacol., 6: 986-995, 1984.
  13. STOEPEL, K., DECK, K., COSING, C., INGRAM, C.: Safety Aspects of Long-Term Nitrendipine Therapy. J. Cardiovasc. Pharmacol., 6: 1063-1066, 1984.

Yard. Doç. Dr. Kamil DİLEK

U.Ü. Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Nefroloji Bilim Dalı

Duaçınarı / BURSA