

## KRONİK KONJESTİF KALB YETMEZLİĞİNDE İSOSORBİD DİNİTRAT'IN SOL VENTRİKÜL FONKSİYONUNA ETKİSİNİN KLİNİK VE EKOKARDİYOGRFİK OLARAK İNCELENMESİ

Sinan Akpınar\*

Sabih Oktay\*\*

Son senelerde akut ve kronik konjestif sol kalb yetmezlikli hastalarda klasik «digital + diüretik» tedaviye vazodilatatör ilaçların ilavesi ile sol ventrikül fonksiyonlarında daha anlamlı bir düzelmeye olduğu hemodinamik yöntemler ile gösterilmiştir.

Vazodilatatör ilaçların kalbe direkt pozitif inotropik etkileri yoktur. Asıl etki, periferik arterioller direnç veya venöz kapasitans damarlar üzerinedir. Periferik arterioller direncin (Afterload) ilaç etkisi ile azalması kan basıncının azalmasına, kalb işinin azalmasına, atım hacminin artmasına sebep olur. Dolayısı ile kalb verimi artar, sol ventrikül diyastol sonu hacmi ve basıncı azalarak sol ventrikül fonksiyonları düzelir (7,8,13). Venöz kapasitans'ın (Preload) ilaç etkisi ile artması, kanın venöz sistemde birikimi ile sağ kalbe kan dönüşünü azaltır. Dolayısı ile sol ventrikül yetmezliğine ait olan akciğer konjesyonu azalır (12,14).

Konjestif kalb yetmezliği tedavisinde çeşitli vazodilatatör ilaçlar denenmiştir (18). Kalb yetmezliğinin akut safhasında daha çok parenteral yoldan etki eden nitroprusid, nitrogliserin ve fentolamin ampülleri kullanılmıştır. Nitroprusid daha çok periferik direnci azaltarak kan basıncında azalma ve kalb veriminde artışa sebep olmaktadır. Nitrogliserin ise daha ziyade venöz kapasitans'a etki ile venöz dönüşü azaltıp akciğer konjesyonunu geriletmektedir. Nitrogliserin az da olsa bir miktar periferik direnci de azalmaktadır (1,2,11). Bu ilaçlar, etki sürelerinin kısa oluşu nedeni ile kronik kullanım için elverişli değildir. Dil altı nitrogliserin tabletleri, etki süreleri 20-30 dakikayı geçmediği için ancak akciğer konjesyonunun akut tedavisinde etkilidir (18,11,16).

Kalb yetmezliğinin uzun süreli tedavisinde daha çok non-parantral yoldan etkili olan isosorbid dinitrat, hidralazin ve prazosin tabletleri ile nitrogliserin kremleri kullanılmıştır (3,4,14).

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kürsüsü Araştırma Görevlisi

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kürsü Başkanı

İsosorbid dinitrat daha çok venöz kapasitans sistemine (Preload) etki ile sağ kalbe dönen kan hacmini azaltarak akciğer konjesyonunu ve dolayısı ile nefes darlığını azaltmaktadır (8,17,18). İsosorbid dinitrat aynı zamanda yüksek dozda ve uzun süreli kullanımı ile az da olsa periferik arterioler direnci de azaltarak sol ventrikül diyastol sonu basıncını düşürmektedir (4,12).

Hidralazin'in etkisi yalnız periferik direnç üzerinedir. Periferik arterioler direncin azalması kalb veriminde artım ile sol ventrikül fonksiyonlarında düzelmeye yol açar (3).

Sonuç olarak : Vazodilatatör ilaçlar periferik direnç, venöz kapasitans veya her ikisine birden etki gösterirler. Bu etkileri ile de kalbin yükünü hafifleterek debiyi artırurlar.

Parenteral yoldan kullanılan vazodilatatör ilaçların en önemli komplikasyonu ani, beklenmeyen ve ciddi kan basıncı düşmesidir. Nitroprusid iki haftadan fazla kullanıldığında hipotroidi görülebilir, ilaç kesilince düzeir. Uzun süreli ve yüksek dozda hidralazin kullanımına bağlı «Lupus» görülme ihtimali de sıktır. Ağzıdan alınan nitrat preparatlarının ise hafif kan basıncı düşüşü ve baş ağrısı yapması dışında önemli bir yan etkileri yoktur (8).

## YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamızın olgularını 1981 yılı içinde kliniğimize yatırılan, «digital + diüretik» ile tedaviye rağmen konjestif bulgu ve belirtileri gerilemeyen 11 kronik konjestif kalb yetmezlikli hasta teşkil etmektedir.

Biz bu çalışmamızda klasik «digital + diüretik» tedaviye rağmen konjestif kalp yetmezliği belirti ve bulguları kontrol altına alınamıyan hastalarda isosorbid dinitrat kullandık kalp yetmezlik belirti ve bulgularında başlıca değerlendirme kriterleri olarakda klinik gözlem, teleradyogram, vena basıncı ve ekokardiyografiden yararlandık.

İsosorbid dinitrat'ın 10 mg. lık tabletlerinden, altı saatte bir, dört tane (günde toplam 160 mg.) verdik. Tedaviye yedi gün devam ettik.

## BULGULAR

Çalışmamıza alınan 11 hastanın hepsinde klasik «digital + diüretik» tedaviye refrakter kronik konjestif kalb yetmezliği mevcut idi. Bu hastalarda yapılan vazodilatatör tedavi sonunda konjestif kalp yetmezliği belirti ve bulgularında (halsizlik, nefes darlığı, S<sub>3</sub> ve S<sub>4</sub> galo, vena dolgunluğu, akciğer konjesyonu, karaciğer büyüklüğü, asit, alt ekstremitte ödemi) anlamlı iyileşmeler tesbit ettik.

Alınan Sonuçlar Tablo 1 de özetlenmiştir.

Kan basıncı, nabız, vena basıncı ve kalp hacmindeki azalmalar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.001$ ).

Hastalarımızın hepsinin tedavi öncesi ve sonrası bulguları ekokardiyografik olarak değerlendirildi. Bu değerler Tablo II'de özetlenmiştir.

TABLO I.- HASTA GRUBU BULGULARI

| Olgu No | Klinik Protokol | Adı Soyadı | Yaş Cins | Tanı           | Kan basıncı (mm. Hg) |        | Nabız (/dk) | Vena basıncı (cm sn) |     | Kalp hacmi (ml/m <sup>2</sup> ) | Fonksiyonel kapasite |     | Tedavi |                        |
|---------|-----------------|------------|----------|----------------|----------------------|--------|-------------|----------------------|-----|---------------------------------|----------------------|-----|--------|------------------------|
|         |                 |            |          |                | A                    | B      |             | " "                  | " " |                                 | " "                  | " " | Dig.   | Diü. İsoorbid dinitral |
| 1       | 2787            | İY         | 45 E     | ASKH (Mİ)      | 120/90               | 100/70 | 100         | 26                   | 20  | 830                             | IV                   | III | "      | "                      |
| 2       | 2692            | ZC         | 33 E     | KRKH (MY)      | 110/70               | 100/70 | 90          | 22                   | 17  | 915                             | III                  | II  | "      | "                      |
| 3       | 2727            | YD         | 35 K     | KRKH (MY)      | 120/70               | 110/60 | 88          | 26                   | 14  | 650                             | III                  | II  | "      | "                      |
| 4       | 2690            | HY         | 40 E     | KRKH (AY + MY) | 140/40               | 120/40 | 80          | 23                   | 14  | 1000                            | III                  | II  | "      | "                      |
| 5       | 2753            | ŞÖ         | 53 K     | ASKH (Mİ)      | 140/90               | 120/80 | 92          | 20                   | 13  | 895                             | III                  | II  | "      | "                      |
| 6       | 2752            | AA         | 68 E     | ASKH (Mİ)      | 160/110              | 130/85 | 100         | 24                   | 14  | 800                             | III                  | II  | "      | "                      |
| 7       | 2770            | DY         | 42 K     | KRKH (MY)      | 140/90               | 130/80 | 96          | 20                   | 12  | 850                             | III                  | II  | "      | "                      |
| 8       | 2833            | MD         | 63 E     | ASKH (Mİ)      | 140/90               | 130/80 | 90          | 20                   | 14  | 900                             | III                  | II  | "      | "                      |
| 9       | 2767            | MC         | 64 E     | ASKH (Mİ)      | 110/70               | 100/70 | 80          | 18                   | 12  | 850                             | III                  | II  | "      | "                      |
| 10      | 2874            | ME         | 54 E     | ASKH (Mİ)      | 130/80               | 120/80 | 108         | 24                   | 16  | 900                             | IV                   | III | "      | "                      |
| 11      | 2777            | TB         | 67 E     | ASKH (Mİ)      | 150/90               | 130/80 | 106         | 26                   | 18  | 950                             | IV                   | III | "      | "                      |

Kısaltmalar - (A) Tedaviden önce (B) Tedaviden sonra  
(ASKH) Atero Sklerotik Kalp Hastalığı, (Mİ) Myokard Enfarktüsü  
(KRKH) Kronik Romatizmal Kalp Hastalığı, (MY) Mitral Yetmezliği, (AY) Aort Yetmezliği

TABLO II.- HASTA GRUBU BULGULARI (SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ EKOKARDİYOGRFİK DEĞERLENDİRİLMESİ)

| Olgu No | Eko No | İç Çaplar (cm) |      |      | Hacimler (cm <sup>3</sup> ) |     | Yüze değişme (%) | EF (%) | Vcf (circ/m) | Mitral "E-IVS" (cm) |      | Mitral "EF" eijini (mm/m) | SZA (PEP/SVEZ) |
|---------|--------|----------------|------|------|-----------------------------|-----|------------------|--------|--------------|---------------------|------|---------------------------|----------------|
|         |        | SSC            | B    | DSÇ  | SSH                         | DSH |                  |        |              | " "                 | " "  |                           |                |
| 1       | 7990   | 7.15           | 8.25 | 6.50 | 265                         | 364 | 13               | 27     | 0.66         | 2.7                 | 2.1  | 75                        | 0.60           |
| 2       | 7992   | 5.76           | 6.72 | 4.5  | 160                         | 235 | 14               | 31     | 0.77         | 1.80                | 1.44 | 74                        | 0.40           |
| 3       | 8006   | 5              | 6    | 4.5  | 118                         | 180 | 16               | 34     | 0.69         | 2.0                 | 1.5  | 88                        | 0.30           |
| 4       | 8010   | 9              | 10   | 7.15 | 290                         | 500 | 10               | 40     | 0.50         | 4.5                 | 3.0  | 76                        | 0.45           |
| 5       | 8046   | 6.5            | 7.8  | 5    | 216                         | 327 | 16               | 34     | 0.80         | 2.5                 | 1.0  | 70                        | 0.40           |
| 6       | 8133   | 7.8            | 9.1  | 6.5  | 327                         | 450 | 14               | 27     | 0.71         | 2.5                 | 1.5  | 80                        | 0.50           |
| 7       | 8134   | 7.5            | 8.5  | 5    | 300                         | 393 | 17               | 24     | 0.80         | 2.5                 | 1.0  | 72                        | 0.35           |
| 8       | 8153   | 6.5            | 8    | 5    | 216                         | 343 | 17               | 37     | 0.78         | 2.0                 | 1.0  | 74                        | 0.50           |
| 9       | 8154   | 6              | 8    | 4.5  | 180                         | 343 | 16               | 45     | 0.90         | 3.25                | 2.5  | 50                        | 0.45           |
| 10      | 8167   | 8              | 9    | 6    | 343                         | 450 | 11               | 25     | 0.55         | 3.0                 | 1.5  | 50                        | 0.60           |
| 11      | 8180   | 8              | 9    | 6    | 343                         | 450 | 11               | 27     | 0.50         | 3.0                 | 1.5  | 60                        | 0.60           |
|         |        |                |      |      | 180                         | 300 | 20               | 44     | 0.84         | 2.0                 | 1.0  | 78                        | 0.45           |

Kısaltmalar - (A) Tedaviden önce, (B) Tedaviden sonra  
(SSC) Sistol Somu Çapı, (DSÇ) Diyastol Somu Çapı, (SSH) Sistol Somu Hacim, (DSH) Diyastol Somu Hacim  
(EF) Ejeksiyon Fraksiyonu, (Vcf) Circumferansiye fibril kılınala hızı, (SZA) Sistolik Zaman Aralıkları  
(PEP) Preje Ejeksiyon Periyodu, (SVEZ) Sol Ventrikül Ejeksiyon Zamanı.

Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çap ve hacimleri, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül küçük çapının değişim yüzdesi, sol ventrikül sirküferensiyel fibril kısalma hızı, mitral «EF» eğimi, mitral «E - İnter ventriküler septum» uzaklığı ve sol ventrikül sisitolik zaman aralıkları (PEP/SVEZ) tedavi sonrası değerlerindeki düzelmeler istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.001$ ).

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Vazodilatör ilaçların kalb yetmezliklerinde sol ventrikül fonksiyonlarına olan erken etkileri çeşitli yöntemler ile incelenmiştir. Özellikle isosorbid dinitrat ile yapılan çeşitli araştırmalarda, ilaç düşük dozda ve kısa süre kullanılarak kalb yetmezliği üzerindeki erken etkileri incelenmiştir. Sol ventrikül fonksiyonları da çoğu kez invaziv bir yöntem olan kalb kateterizasyonu ile değerlendirilmiştir (3,4, 7,8,12,14,13).

Biz ise bu çalışmamızda klasik «digital + diüretik» tedaviye refrakter ve akciğer konjesyonu ön planda olan kronik kalb yetmezlikli hastaların tedavisine isosorbid dinitrat ilavesi ile, akciğer konjesyonundaki gerilemeyi klinik ve non-invaziv bir yöntem olan ekokardiyografi ile inceledik.

Son on yıl içinde ekokardiyografi bir çok kliniklerde rutin tanı yöntemlerinden biri haline almıştır. Bunda tekniğin non-invaziv oluşu, uygulamadaki kolaylığı, ekonomik ve tekrarlanabilir oluşu, genel durumu bozuk olan ağır hastalarda da uygulanabilmesi, kalbin strüktürel yapısı ve fonksiyonu hakkında değerli bilgiler vermesi etken olmuştur (9,15).

Kronik konjestif kalb yetmezliği belirtilerinden olan halsizlik ve nefes darlığı yakınmaları, isosorbid dinitrat'ın tedaviye ilavesi ile bütün hastalarımızda önemli ölçülerde gerilemiştir. Chatterjie ve William da çalışmalarında aynı bulguları tesbit etmişlerdir (18).

Akciğer konjesyonu bulgusu (bazal staz ralleri ve telekardiyografik olarak tesbit edilen staz görünümü) isosorbid dinitrat'ın venöz kapasitansa etkisi sonucu venöz dönüşü azaltması ile bütün hastalarımızda önemli bir şekilde gerilemiştir. Warren ve Richard aynı bulguları çalışmalarında tesbit etmişlerdir

Sol ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografik değerleri ile kalb kateterizasyonu ve anjiokardiyografik olarak hesaplanan değerler arasında paralellik bulunduğu literatürde geniş olarak bildirilmiştir (5,9,15).

Kalb yetmezliğinin klasik tedavisi : Yatak istirahati, tuzsuz diyet, digital ve diüretik uygulanmasıdır. Fakat son yıllarda klasik tedaviye cevap vermeyen ciddi kalp yetmezliklerinde vazodilatör ilaçların kullanımı gittikçe yaygınlık kazanmak-

tadır. Ciddi kalb yetmezlikli hastalarda yoğun diüretik tedavi ve tekrarlanan hastane yatışları ile tuzsuz diyet bu hastalarda elektrolit dengesizliğine ve kronik halsizliğe, yanlış ve kontrolsüz digitalizasyon ise ölüme kadar varan aritmilere yol açmaktadır.

Vazodilatatör ilaç kullanımı henüz yaygın değildir ve uzun süreli etkileri hala tartışmalıdır. Ama şimdiye kadar yapılan araştırmalar çok iyi sonuçlar vermiştir.

Kronik kalb yetmezliğinde : Kardiak indeks 2,5 litre/dk/m<sup>2</sup>'den fazla ve sol ventrikül dolma basıncı 25 mm-Hg'den fazla ise yalnız başına «nitrat», kardiak indeks 2,5 litre/dk/m<sup>2</sup>'den düşük ve sol ventrikül dolma basıncı 25 mm-Hg'dan fazla ise «nitrat + hidralazin» kombinasyonu en uygun vazodilatatör etkiyi sağlar (8).

### ÖZET

1 — Çalışma, 1981 yılında A.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde yatan, «digital + diüretik» tedaviye refrakter 11 kronik konjestif kalb yetmezlikli hasta üzerinde yapılmıştır.

### SUMMARY

**The effect of isosorbid dinitrat on left ventricular function in chronic congestive heart failure. A study made by clinical and echocardiographic examination**

In this paper we studied 11 cases of intractable heart failure refractory to all treatment. Although they have been taking full doses of digitalis and diuretic, displayed no regression in any symptom and sign of the congestive heart failure, In an attempt to ameliorate the clinical status we prescribed to all patient per os isosorbid dinitrate 160 mg daily divided in equal doses during 7 days. By this method left ventricular functional capacity, studied by echocardiography and clinical symptoms and signs of the congestive heart failure improved substantially.

### KAYNAKLAR

1. Allan D. Sniderman, Derek GF. Marpole, Wilfred H. Palmer, and Ernest L. Fallen : Response of the left ventricle to nitroglycerin in patients with and without mitral regurgitation. Brit. H. Journal, 36 : 357-361, 1974.
2. Anthony N. Maria, Louis A. Vismara, Karen Auditore, Ezra A. Amsterdam, Robert Zeus, Dean Mason : Effects of nitroglycerin on left ventricular cavity size and cardiac performance determined by ultrasound in man. Am. Journal Med. 57 : 754-760, 1974.
3. Barr, H. Greenberg, Barry M. Massie, Bruce H. Brundage, Elias H. Botvinick, William W. Parmley and Kanu Chatterjee : Beneficial effects of Hydralazine in severe mitral regurgitation. Circulation, 58 : 273-279, 1978.

4. Barry M., Kanu C., Jeffrey W., William W. : Hemodynamic advantage of combined administration of Hydralazine orally and nitrates nonparenterally in the vasodilator therapy of chronic heart failure. *Am. J. of Cardiol.* 40 : 794-801, 1977.
5. Benchimal A. : Non-invasive diagnostic techniques in cardiology. The Williams and Wilkins Company Baltimore. 15-29, 1977.
6. Chaim Y. Edward ve ark. : Mechanism of reduction of mitral regurgitation with vasodilator therapy. *The Am. J. of Cardiol.* 43 : 774-777, 1979.
7. Charles W.H. William G., Alal B.M., and Lambert P. : Reduced systemic vascular resistance as therapy for severe mitral regurgitation of valvular origin. *Ann. of Inter. Med.* 83 : 312-316, 1975.
8. Chatterjee and William W. Parmley : Progress in cardio-vascular diseases. Vol. XIX, No. 4 (January, February), 301-325, 1977.
9. Clark RD : Ekokardiyografide Olgu İncelemeleri. Tam alıştırma kitabı, 1977.
10. Daniel T. Danahy ve ark. : Sustained hemodynamic and antianginal effect of high dose oral isosorbide dinitrate. *Circulation.* 55 : 381-387, 1977.
11. David OW., Ezra AA., and Dean TM. : Hemodynamic effect of nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Circulation*, 51 : 421-427, 1975.
12. David OW., William JB., Richard RM., Ezra AA., Dean TM. : Hemodynamic assessment of oral peripheral vasodilator therapy in chronic congestive heart failure : Prolonged effectiveness of isosorbide dinitrate, *Am. J. of Cardiol.* 39 : 84-89, 1977.
13. Dean T. Mason : Vasodilator an inotropic therapy of heart failure. *Am. J. of Medicine*, 65 : 101-105, 1978.
14. Establen M., Joseph AF., and Jay NC. : Comparative hemodynamic effects of chewable isosorbide dinitrate and nitroglycerine in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 52 : 477-482, 1975.
15. Feigenbaum H. : Ekokardiografi (Pektaş, O.) 1976.
16. Herman KG., Robert CL., and Charles AS. : Use of sublingual nitroglycerin in congestive failure following acute myocardial infarction. *Circulation.* 46 : 839-845, 1972.
17. Hratch K., Leslie W., Pete RD., Ronald SG., Albert NB. : Comparative hemodynamic effect of placebo and oral isosorbide dinitrate in patients with significant coronary artery disease. *Am. H. urnal*, 90 : 68-74, 1975.
18. Jaime F., William RT., Takeshio O., James SF., Braham N., and H.C. Swan : Comparative haemodynamic and peripheral vasodilator effects of oral and chewable isosorbide dinitrate in patients with refractory congestive cardiac failure *Brit. Heart. Journal*, 41 : 317-324, 1979.