

# Sirozlu Hastalarda Nicardipine'in Portal Hemodinamiye Etkisi

Dr. Kadir BAHAR, Dr. Özden UZUNALİMOĞLU, Dr. Fahri İŞİTAN, Dr. Eyüp SELVİ,  
Dr. Hülya ÇETİNKAYA, Dr. İlhan ERDEM, Dr. Enver ÜNER, Dr. Abdülkadir DÖKMECİ

**Özet:** Sirozlu vakalarda kalsiyum antagonistlerinin intravenöz verilmesi ile artmış portal basıncın düşürüldüğü gösterilmiştir. Bu nedenle uzun süreli kalsiyum antagonistleri verilmesi ile varis kanamalarının önlenebileceği düşünülmüştür.

Bu nedenle 10 sirozlu hastaya günde 2x10 mg oral nicardipine verilerek portal hemodinami ve karaciğer fonksiyonlarına etkisi araştırıldı.

Perkütan transhepatik yolla tedavi öncesi ( $26.4 \pm 2.1$  mmHg) ve sonrası ( $24.6 \pm 1.3$  mmHg) ölçülen portal ven basınç değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Yine tedavi öncesi ve sonrası ölçülen arteriyel tansiyon ve nabız değerleri arasındada anlamlı bir fark bulunmadı. Portal ven kan akımı  $712 \pm 87.1$  ml/dak dan  $919 \pm 14.8$  ml/dak ya yükseldi. Bu artış anlamlı idi. Bu artışa paralel olarak portal venöz direnç  $2.07 \pm 0.89$  mmHg.ml<sup>-1</sup> dak. vücut ağı. den  $1.49 \pm 0.69$  mmHg.ml<sup>-1</sup> vücut ağı. değere düştü. Bu düşüş istatistiki olarak anlamlı bulundu. Aylık takiplerde karaciğer fonksiyon testlerinde bir düzelme görülmeydi.

Bu sonuçlar, nicardipine'in varis kanamalarının önlenmesinde etkili olmadığını göstermektedir bu nedenle tavsiye edilmemelidir. Portal venöz direnci azaltıp portal ven kan akımını artırması nedeni ile uzun süreli ilaç alımının karaciğer fonksiyonlarını düzeltebileceği kanısındayız.

**Summary:** THE EFFECT OF NICARDIPINE ON PORTAL HEMODYNAMICS IN CIRRHOTIC PATIENTS

It has been shown that IV infusion of calcium antagonists reduce high portal venous pressure in cirrhotic patients. Thus, it was suggested that long-term calcium antagonist treatment can be used in the prevention of variceal bleeding.

The aim of this study is to investigate the effect of long-term nicardipine (20 mg b.i.d.) administration on portal hemodynamics and liver functions in 10 patients with liver cirrhosis.

Portal venous pressure values, which was measured via percutaneous route, before ( $26.4 \pm 2.1$  mmHg) and after ( $24.6 \pm 1.3$  mmHg) nicardipine treatment showed no difference. Also pre and post treatment blood pressure and pulse rates were not significantly different. Portal venous blood flow increased from  $712 \pm 87.1$  ml. min<sup>-1</sup> to  $919 \pm 14.8$  ml. min<sup>-1</sup>. This difference was statistically significant. Portal venous resistance also significantly reduced from  $2.07 \pm 0.89$  mmHg.Ml<sup>-1</sup>. min.kg body wt. to  $1.49 \pm 0.69$  mmHg.ml<sup>-1</sup>. min.kg body wt. Monthly follow up showed no improvement in liver function tests.

These results show that nicardipine shouldn't be recommended in the prevention of variceal bleeding. It significantly reduced portal venous resistance and increased portal venous blood flow. Because of this, it may improve the liver functions.

**Anahtar Kelimeler:** Nicardipine, portal kan akımı, portal hipertansiyon, portal hemodinami

**Key Words:** Nicardipine, portal blood flow, portal hypertension, portal hemodynamics

**B**ugüne kadar portal hipertansiyonun önemli bir komplikasyonu olan özofagus varis kanamalarının durdurulmasında ve kanama nöksünün önlenmesinde somatostatin, vasopressin ve betabloker gibi vazokonstriktör ilaçlar kullanılmaktadır. Bunların bazı yan etkileri bildirilmiştir(1,2). Bunun yanında vazodilatatör etkiye sahip olan isosorbid di nitrat, verapamil ve labetalol gibi ilaçların yan etki görülmeden kullanılabileceği bildirilmiştir (3-6). Ancak kalsiyum kanal blokörleri ile yapılan bazı çalışmalarda bu farmakolojik ajanların portal hemodinamiye herhangi bir etkilerinin olmadığı bildirilmektedir (7,8). Bizde çalışmamızda bir kalsiyum antagonisti olan nicardipine'in portal hemodinamiye etkisini incelemek ve klinikte kullanılabilirliği konusunda bir fikir edinebilmek amacı ile bu çalışmayı planladık.

#### MATERYAL ve METOD

Çalışma grubuna karaciğer biyopsisi ile siroz tanısı konan 15 i erkek, 5 i kadın toplam 20 vaka alındı. Child's sınıflamasına göre vakaların 6 sı Child-A, 7 si B ve 7 vakada C grubunda idi. Vakalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci grupta 10 vaka (8 erkek, 2 kadın, yaş ortalaması: 33±5 yıl) olup plasebo grubunu oluşturmaktaydı. İkinci grupta ise 10 vaka (7 erkek, 3 kadın, yaş ortalaması 47±3 yıl) olup ilaç grubunu oluşturmaktaydı.

Hastaların, orjinal ambalajlarında hazırlanmış plasebo veya Nicardipine verilmeye başlanmadan önce ve sonra portal ven basıncı (PVP), portal ven kan akımı (PBF), nabız ve arteriyel kan basıncı ölçüldü. Venöz kan örnekleri alınarak karaciğer fonksiyon testleri çalışıldı. İlaç grubundaki hastalara nicardipine (Loxen tab) günde iki kez 10 ar mg lık tablet verildi. Vakaların hepsi daha önce en az bir kez varis kanaması geçirmişti ve post hepatik sirozdu.

Gece boyunca aç bırakılan hastalar, sabah skopi masasına sırt üstü yatırıldı. Ultrasonografi rehberliğinde lokal anestezi yapıldıktan sonra 18 G iğne ile sağ ana portal vene girildi. Kontrast madde verilerek iğnenin portal ven içinde olduğundan emin olunduktan sonra portal venöz basınç plastik su manometresi ile mmHg olarak

ölçüldü. Ölçümlerde hastanın üzerinde yattığı masa düzleminin 10cm yukarısı yani midaksiller hat sıfır noktası olarak alındı. Ölçüm birkaç kez tekrarlandı. Daha sonra yine skopi altında 7 Fr katater juguler ven yolu ile sağ ana hepatik vene yerleştirildi ve serbest hepatik ven basıncı (FHVP) yine plastik su manometresi ile mmHg olarak birkaç kez ölçüldü. Hepatik ven basınç farkı (HVPg) ise şu formül ile hesaplandı:

$$\text{HVPg} = \text{PVP} - \text{FHVP}$$

Portal venöz kan akımı ise radyoloji departmanında Dopler sonografi konusunda uzman bir hekim tarafından (MS) SSA-250A Toshiba marka cihaz ile ölçüldü. Ölçülen portal venöz kan akımı (PBF) vücut ağırlığına bölünerek kilogram başına dakikada portal ven içinden geçen kan miktarı mililitre olarak belirlendi.

Portal vasküler direnç (PVR) ise aşağıdaki formlül ile mmHg.ml<sup>-1</sup> dak. kg vücut ağı. olarak hesaplandı:

$$\text{PVR} = \frac{\text{VHPg}}{\text{PBF}} \text{ (mmHg.Ml}^{-1} \text{. dak. kg vücut ağı.)}$$

Sonuçlar istatistiki olarak Ki-kare ve student-t testi ile değerlendirildi.

#### SONUÇLAR

Plasebo ve nicardipine grubunda tedavi öncesi ciddi portal hipertansiyon vardı. Klinik, biyokimyasal ve sistemik hemodinamik parametreler arasında bir fark bulunamadı (Tablo I).

Plasebo grubunda 2 ay sonra ki ölçümlerde portal hemodinamik parametrelerde anlamlı bir fark görülmezken, nicardipine grubunda bazı parametrelerde anlamlı değişiklikler tesbit edilmiştir. Ancak bu grupta PVP değerlerindeki değişme istatistiki olarak anlamsızdır (Tablo II).

Plasebo ve nicardipine gruplarında tedaviden 2 ay sonra yapılan kontrol muayenelerinde sistemik hemodinamik değerler karaciğerin biyokimyasal fonksiyon testlerinde tedavi öncesine göre istatistiki olarak anlamlı bir değişiklik tesbit edilmedi. Ancak bunun yanında nicardipine 2x10 mg/gün alan Child B grubundaki asitli vakalarımızın 3 ünde mevcut olan orta derecede

**Tablo I:** Her iki gupta tedavi öncesi sistemik hemodinamik ve biyokimyasal parametreler.

|                             | Plasebo   | Nicardipine |
|-----------------------------|-----------|-------------|
| Arteriel kan basıncı (mmHg) | 123±9.2   | 120±7.8     |
| Kalp hızı (vuruş/dak)       | 75±8.2    | 68±8.1      |
| Protrombin zamanı (saniye)  | 17±4      | 18±4        |
| SGOT (iü)                   | 38±3.1    | 36±8.5      |
| SGPT (iü)                   | 24±4.7    | 20±5.2      |
| Alk Fosfataz (Ü)            | 85.6±19.9 | 87.5±5.1    |
| GGT (Ü)                     | 60.4±16.8 | 47.8±8.5    |
| Albumin (gr%)               | 3.1±0.16  | 3.3±0.17    |

assitin iki ayın sonunda diüretik tedavisi verilmemesine rağmen tamamen kaybolduğu gözlemlendi. Bu üç vaka ortalama 24 ay takip edildi. Sadece birinde asit gelişmesi bu takip süresi sonunda gelişti. Yapılan tetkiklerde bu vakada Assit mayii sitolojik tetkiki Class V adeno Ca olarak tesbit edildi. Child C grubuna giren diğer 3 vakamızda 2 aylık takip sonunda assitte bir değişme olmadı. Vakalarımızdan biri loxen alımının 6. ayında varis kanaması ile exitus oldu.

#### TARTIŞMA

Portal hipertansiyonun ciddi bir komplikasyonu olan özofagus varis kanamalarının durdurulmasında ve kanamaların önlenmesinde çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Bunlar içinde en çok bilinen ve incelenen ajan uzun süreli alınabilen propranololdür (1,2). Son yıllarda Verapamil gibi bazı kalsiyum antagonistlerinin intravenöz verilmesi ile portal venöz basıncı düşürdüğü ve bu nedenle uzun süreli oral alımı ile varis kanamalarını önleyebileceği bildirilmiştir (3-5). Buna karşın bazı araştırmacılar kalsiyum antagonistleri ile yaptıkları çalışmalarda bu farmakolojik ajanların portal venöz basıncı azaltmadığı gibi diğer portal hemodinamik parametreler üzerinde etkili olmadığını bildirmişlerdir (6-8). Bizde bu konudaki uyuşmazlığa ışık tutabilmek ve yeni bir kalsiyum antagonisti olarak arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan nikardipinin portal hemodinamiye etkisini araştırmak amacı ile bu çalışmayı yaptık.

Çalışmamızın sonuçlarındanda görüldüğü gibi Nicardipine grubu vakalarımızda perkütan transhepatik yolla ölçtüğümüz PVP değerlerinde tedavi sonrası istatistiki olarak anlamlı bir azalma tesbit edilmedi. Ultrasonografi rehber-

**Tablo II:** Her iki gupta hemodinamik değişiklikler.

|                   | n  | Bazal değer | 2 ay sonra | P     |
|-------------------|----|-------------|------------|-------|
| Plasebo grubu     | 10 | 25.4±2.1    | 25.5±1.3   | NS    |
| PVP (mmHg)        | 10 | 14.5±5.1    | 15.1±5.2   | NS    |
| PBF (ml/dak.kg-1) | 10 | 1.84±0.81   | 1.79±0.79  | NS    |
| PVR (*)           | 3  | 6.1±1.9     | 6.2±2.1    | NS    |
| FHVP (mmHg)       |    |             |            |       |
| Nicardipine grubu |    |             |            |       |
| PVP               | 10 | 26.4±2.1    | 24.6±1.3   | NS    |
| PBF               | 10 | 12.7±4.4    | 16.4±5.2   | 0.02  |
| PVR               | 10 | 2.07±0.89   | 1.49±0.69  | 0.003 |
| FHVP              | 3  | 5.9±1.9     | 5.7±1.8    | NS    |

(\*): mmHg.ml<sup>-1</sup>. dak.kg. NS: not-significant

liğinde perkütan transhepatik yolla PVP ölçülmesi güvenilir, emin ve direkt olarak basıncı ölçen bir yöntem olduğu için tarafımızdan bu yol tercih edilmiştir (9,10).

İwao ve arkadaşlarının İV nicardipine vererek yaptıkları çalışmada PVP da %50 oranında azalma olduğunu bildirdiler (11). Ancak araştırmacılar vakalarının diğer yarısında nicardipine'in niçin etkili olmadığını izah edememektedirler. Bunun yanında kalsiyum antagonistlerinin PBF ve PVR üzerine etkileri konusunda yapılan çalışmaların sonuçları da çelişkilidir (12,13).

Hastalarımızda PBF değerleri Ultrasonic Duplex sistem ile güvenli olarak ölçülmüştür. Radyonüklid çalışmalarla karşılaştırıldığında daha kolay uygulanabilen ve güvenilir bir yöntem olduğu bildirilmiştir (10,14,15).

Nicardipine grubundaki vakalarımızda PBF da çok anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlarımız İwao ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile paralellik göstermektedir. Reichen ve arkadaşları ratlarda yaptığı çalışmada verapamilin hepatik vasküler rezistansı %22 oranında azaltarak mikrosirkülatuar özelliklerde anlamlı bir düzeltme yaptığını göstermişlerdir (3). Bunun yanında Vinel ve arkadaşları İV verapamil infüzyonunun alkolik sirozlularda intrensek hepatik klerensi anlamlı ölçüde artırarak karaciğerin metabolik aktivitesini düzelttiğini bildirmiştir (8). Kong ve ark. da uzun süreli verapamil alanlarda serum protein ve albumin değerlerinde anlamlı ölçüde artma ol-

duğunu bildirdiler (5). Bizim vakalarımızın takibinde karaciğerin metabolik aktivitesinde anlamlı bir iyileşme olmamasına karşın 3 vakada asitin kaybolması belkide nicardipine'in böbrek üzerine yaptığı etki ile izah edilebilir (16,17). Bu konuda ilave bir çalışmanın yapılmasının uygun olduğu kanısındayız.

Bizim vakalarımızda PVR anlamlı olarak azalıp PBF ise anlamlı olarak artarken PVP da bir değişme olmamıştır. Bilindiği gibi portal hipertansiyonda; a. artmış PVR ve b. artmış PBF önemli

iki faktördür. Bu iki faktörden birinin azaltılması ile PVP ın azaltılabileceği düşüncesinden hareketle farmakolojik tedaviler denenmektedir. Bizim vakalarımızda PVR da azalmaya rağmen PBF de artma nedeni ile artmış PVP ın nicardipine ile düşmediği kanısındayız.

Sonuç olarak, Nicardipine PVP ı azaltmadığı için varis kanamalarının önlenmesinde rolü olmadığı ancak PVR ı azaltıp PBF ını artırdığı için karaciğerin metabolik aktivitesini düzeltebileceği ve asitin kontrolünde katkısı olabileceği kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Bosch J, Bordas JM, Mastai R, et al. Effects of vasopressin on the intravariceal pressure in patients with cirrhosis: comparison with the effects on portal pressure. *Hepatology* 1988; 8: 861-5.
2. Lebrech D, Hillon P, Munoz C, et al. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology* 1982; 5: 523-527.
3. Reichen J, Hirlinger A, Ha HR, et al. Chronic verapamil administration lowers portal pressure and improves hepatic function in rats with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1986; 3: 49-58.
4. Freeman JG, Barton JR, Record CO. Effect of isosorbide dinitrate, verapamil and labetalol on portal pressure in cirrhosis. *Br Med J* 1985; 20: 101-6.
5. Kong CW, Lay CS, Tsai YT, et al. The hemodynamic effect of verapamil on portal hypertension in patients with postnecrotic cirrhosis. *Hepatology* 1986; 6: 423-6.
6. Navasa M, Bosch J, Reichen J, et al. Effects of verapamil on hepatic and systemic hemodynamics and liver function in patient with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 1988; 8: 850-4.
7. Merkel C, Gatta A, Bolognesi M, et al. The calcium-channel blocker, verapamil, does not improve portal pressure in patients with alcoholic cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 273-7.
8. Vinel JP, Caucanas JP, Jombis JM, et al. Verapamil has no effect on porto-hepatic pressure gradient, hepatic blood flow and elimination function of the liver in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1989; 8: 302-7.
9. Boyer TD, Triger DR, Masumasa H, et al. Direct transhepatic measurement of portal vein pressure using a thin needle. *Gastroenterology* 1977; 72: 584-9.
10. Moriyasu F, Nishida O, Nobuyuki B, et al. Measurement of portal vascular resistance in patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 1986; 90: 710-7.
11. Iwao T, Toyonaga A, Ikegami M, et al. Nicardipine infusion improved hepatic function but failed to reduce hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhosis. *Am J of Gastroenterol* 1992; 87: 326-31.
12. Lay CS, Tsai T, Kong CW, et al. Lack of effect of nifedipine on hepatic hemodynamics in patients with HBsAg-positive cirrhosis. *Liver* 1987; 7: 223-7.
13. Straumann A, Gyr K, Kiowski W, et al. Hemodynamic effects of nifedipine on hepatic venous pressure gradient in patients with portal hypertension. *Hepatogastroenterology* 1986; 33: 101-4.
14. Moriyasu F, Ban N, Nishida O, et al. Clinical application of an ultrasonic duplex system in the quantitative measurement of portal blood flow. *J Clin Ultrasound* 1986; 14: 579.
15. Kawasaki T, Moriyasu F, Kimura T, et al. Hepatic function and portal hemodynamics in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterology* 1990; 85: 1160-4.
16. Takeda K, Torikai S, Asano Y, and Imai M. Modulation by verapamil of hormonal action on the henle's loop of mice. *Kidney international* 1986; 29: 863-9.
17. Huges GS, Cowart TD, Oexmann MJ, and Conradi EC. Verapamil induced natriuretic and diuretic effects: Dependency on sodium intake. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 400-7.