

HAFİF VE ORTA ŞİDDETLİ HİPERTANSİYONDA AMLODİPİNİN ETKİLERİ

Rahmi IRMAK (1), Birsal KAVAKLI (2), Ferdanes MUTLU (3), Ali YAYLA (4)

Hafif ve orta şiddetli hipertansiyonlu hastalara, günde 5-10 mg tek doz amlodipini 5 hafta süre ile verdik. Çalışmamızın sonunda elde ettiklerimizi şu şekilde özetleyebiliriz: Amlodipin tedavisi süresince hastaların sistolik ve diastolik kan basınçlarında ileri derecede anlamlı bir düşme gözlemlendi. Nabız sayısında birinci haftadan itibaren, altıncı haftanın sonuna kadar hafif düşme saptandı. Tedaviden önce 25 hastanın EKG sinde saptanan çeşitli iskemik değişiklikler tedavi sonrası 10 hastada düzeldi.

THE PLACE OF AMLODIPIN IN MILD AND MODERATE HYPERTENSION TREATMENT

We applicated 5 or 10 mg amlodipin one dose daily for five weeks to mild and moderate hypertensive patients. We can summaries the results of our practice like that: During the of amlodipin treatment, a considerable decrease of sistolic and diastolic blood presure have been observed. A mild decrease of pulse rate has been obtained from first week to the end of 6th week. Variable ischemic changes that have been obtained at ECG of 25 patients before treatment recovered ten (10) patients after treatment.

Kalsiyum kanal blokerleri ilk defa 1962 yılında Fleskenstein tarafından tek proto tip olan prenylamin ve verapamilin bulunması ile tedavi alanına girmişlerdir (2). 1978 yılından beri antihipertansif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Son 25 yıl içinde bir çok kalsiyum antagonistleri bulunmuştur. Bu ilaçların en büyük etkisi kalp ve dolaşım sistemi üzerine olmakla beraber değişik organlarda düz adele üzerine etkileride olduğu ispatlanmıştır(1). Deneysel klinik çalışmalar kalsiyum antagonistlerinin ateroslerozu yavaşlattığını göstermiştir(4). Anti hipertansif etki yaşlılarda daha güçlüdür, özellikle plazma renin aktivitesinin düşük olduğu yaşlılarda bu daha belirgindir. Amlodipin oral doz sonrası uzun farmakolojik etkili yeni bir dihidropyridin grubundan kalsiyum antagonistidir. Kardiyak ve düz kaslarda kalsiyum iyonlarının hücre girişini inhibe eder. En büyük kullanma endikasyonlarını anjina pectoris ve hipertansiyondur. Amlodipinin tamamına yakını karaciğerde metabolize olur. Biyoyararlılık oranı % 60-65 arasındadır. Yarılanma ömrü 35-50 saattir. Amlodipinin metabolitleri % 60 renal elimansyonla atılmakla beraber % 20-25 kısmı da safra yollarından dışkı ile atılır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1992 yılı Nisan ve Mayıs ayları arasında Kartal Devlet Hastanesinde İç Hastalıkları Klinik ve polikliniklerinde yapılmıştır.

Çalışmaya diyastolik kan basıncı 95 mm Hg den yüksek ve 116 mm Hg den düşük hastalar alınmıştır. Çalışma grubuna 13 erkek ve 27 kadın, toplam 40 hasta katılmıştır. Yaş ortalaması 54, (24±7,9) bulunmuştur. Çalışmada hastalar 5 hafta gözlem altında tutulmuştur. Tansiyon oturur vaziyette 5 dakika aralıklarla 3 defa ölçülerek ortalama değeri alınmıştır. Hastaların yaşları, cinsiyeti, sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri hipertansiyon ve komplikasyonları yönünden benzer ve istatistik bakımdan randomize olarak rastgele seçildi. Tansiyon ölçümleri, hasta 10 dakika istirahat ettikten sonra yapıldı. Antihipertansif ilaç alanlar 15 gün süreyle ilaçsız olarak izlendiler.

Hastaların ilk muayenesinde hepsinin boyu ve ağırlığı ölçüldü, EKG ve teleradyografisi çekildi ve

gözde muayenesi yapıldı.

Çalışma esnasında takip edilen diğer parametreler şunlardır: sistolik ve diastolik kan basıncı, bu iki parametre 6 hafta boyunca her haftada bir kere ölçülerek takip edildi. Nabız sayısı haftada bir defa takip edildi. Üre, kolesterol, trigliserid, HDL çalışmanın başında üç hafta aralıklarla tekrarlanmıştır. Amlodipin 36 hastada 5 mg, 4 hastada 10 mg dozunda kullanıldı. Hastalardan 28'i daha önce antihipertansif tedavi görmüşlerdi, 12 hastada ise hipertansiyon yeni tespit edildi.

BULGULAR

Amlodipin tedavisine alınan hastalarda ortalama bazal sistolik kan basıncı 192,4 mm Hg kayıt edildi. Plasebo sonrası ortalama sistolik kan basıncı 178,6 mm Hg bulundu.

Ortalama bazal diastolik kan basıncı 100 mm Hg kayıt edildi. Plasebo sonrası ortalama diastolik kan basıncı 98 mm Hg bulundu(Şekil 1). Amlodipin tedavisine alınan tüm hastalarda sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı düşme gözlemlendi, bu en bariz 2. haftada saptandı. İstatistiki olarak plasebo tedavisi anlamsız bulundu(p>0.05).

Tedaviden önce 40 hastanın 25'inde (%62.5) EKG sinde iskemik değişiklikler saptandı. Tedavi sonrası 10 hastanın (%25) EKG sinde iskemik değişikliklerde anlamlı düzelme saptandı.

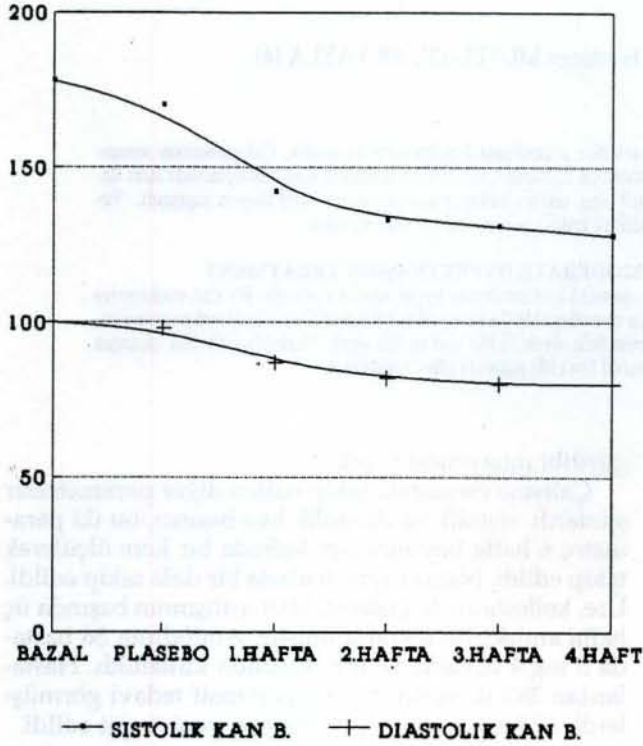
Amlodipin tedavisinden önce ortalama nabız 75, bulunmuştur. Plasebo sonrası değerler 74, bulunmuştur. Birinci hafta amlodipin tedavi sonrası 74,6 hafta tedavi sonrası ortalama nabız sayısı 74, bulunmuştur.

Tedavi başlangıcında 40 hastanın 16 sında (%40) telekardiografik olarak kardiomegali saptandı. Tedavi sonrası yalnız 1 hastanın (%6,25) telesinde düzelme saptandı. Tedavi başlangıcında ve üç haftalık aralıklarla SCOT, üre, kolesterol, HDL, trigliserid kontrol edilmiştir ve sonuçlar özetlenmiştir. (Şekil 2). Parametrelerin hiçbirisinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Bir hastada 3. haftada ellerinde ve yüzünde kızarıklık ve kaşıntı oldu. Antihistaminik verilince şikayetleri kayboldu ve tedavisi devam ettirildi. Bir diğer hastada tek tarafı sağ ayağında minimal pretibial ödeme rastlandı.

1) Kartal Devlet Hastanesi Hastanesi Dahiliye Kliniği Başasistanı
2) Kartal Devlet Hastanesi Hastanesi Dahiliye Kliniği Şef Muavini
3) Kartal Devlet Hastanesi Hastanesi Dahiliye Kliniği Uzmanı
4) Kartal Devlet Hastanesi Hastanesi Dahiliye Kliniği Şefi

KAN BASINCI DEĞİŞİMİ



Şekil 1.

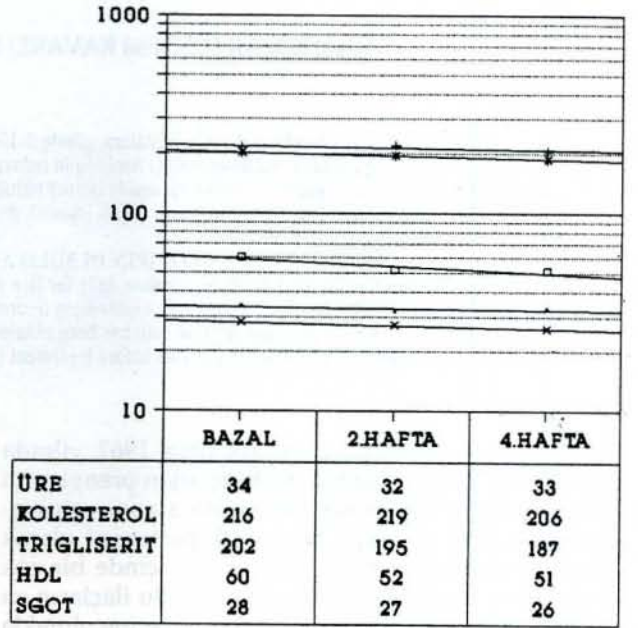
TARTIŞMA

Bu gün en uygun antihipertansiv ilacı seçmemizin mümkün olması için bilmemiz gereken iki nokta vardır: 1. Hastanın içinde bulunduğu patofizyolojik ortamı iyi değerlendirmek 2. Antihipertansiv ilaçların klinik farmakolojik karakterlerini ve etki mekanizmalarını iyi değerlendirmek.

Bizim çalışmamızda kısa bir zaman için (6 hafta: 1 hafta plasebo, 5 hafta amlodipin) amlodipinin hemodinamik parametrelere olan etkisi araştırılmıştır. Çalışmamıza katılan hastaların hepsinde amlodipin tedavisinde kan basıncında düşme saptandı. Düşme giderek artan şekilde devam etti ve en iyi düşme 2. haftada gözlemlendi.

Amlodipinin kan basıncı üzerindeki etkisini araştırılan çalışmalar gözden geçirdiğimizde, genellikle bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer görmekteyiz. 1988-1989 yılı arasında Norveç ve İngiltere'de, 16 klinikte toplam 160 hasta üzerinde amlodipin ve verapamili karşılaştıran çalışma yapılmış çalışmada süresi 8 hafta devam etmiş. Bu çalışmada her iki aktif tedavide, kan basıncında klinik bakımdan önemli ve istatistik bakımdan anlamlı azalmalara eşlik eden günde bir defa kullanılan amlodipin ve iki defa kullanılan verapamilin antihipertansiv etkilerinin doz aralığı süresince devam ettiği tesbit edilmiş. Hidroklorotiazid-amlodipin karşılaştırma çalışmasında her iki grupta serum lipid analizi yapılmış(6). Total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein-HDL, düşük dansiteli lipoprotein-LDL ve HDL kolesterol/total kolesterol hastalarda ölçülmüş. Amlodipin alan hastalarda 12 hafta sonra trigliserid düzeylerinde önemli düşüş gözlenmiş(45 mg/dl) ve sonuç anlamlı bulunmuş.

YAN ETKİLER



Şekil 2.

Atenolol ve amlodipinin 18 hafta karşılaştırma çalışması sonunda atenolol alan hastalarda serum trigliserid düzeylerinde artış gözlenmiştir(22,2 mg/dl). Total kolesterolde ve LDL de heriki grupta yükselme gözlenmemiştir. HDL kolesterol/total kolesterol, HDL/LDL oranlarında değişme olmamıştır(5).

Bizim çalışmamızda tedavi sonrası serum lipid düzeylerinde (trigliserid, kolesterol, HDL) istatistik olarak anlamlı düşüş olmadı. Bunu çalışmamızın kısa yapılmasına bağladık.

Michigan Üniversitesinde (USA) amlodipin üzerine yapılan ve çalışmalara toplu bir sentez yapılmış (5), çeşitli ülkelerde toplam 1896 hastanın katıldığı 1091'inin amlodipinin, 805'inin ise Plasebo yada başka bir antihipertansif ilaç kullanıldığı 18 çalışma gözden geçirilmiştir. Sonuç olarak günde tek doz 5-10 mg amlodipin dozlarının kan basıncını 24 saat süre ile aşırı dalgalanmalar olmaksızın, yeterli düzeyde kontrol ettiği ve atenolol, hidroklorotiazid, verapamil gibi birçok antihipertansiv ilaca kıyasla daha iyi tolere edildiği görülmüştür(5). Bu çalışmalarda amlodipinin kalp atım hızını değiştirilmediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda amlodipin tedavi sonrası nabız sayısında azalma gözlemlendi. Bu sonucu biz hastaların uzun süre istirahat halinde olmalarına bağladık.

Çalışmamızda biokimyasal parametrelerde (üre, SGOT, tam idrar tahlili) plasebo sonrası ve amlodipin tedavi sonrası istatistik açıdan anlamlı değişiklik bulunmadı. Bizim sonuçlarımız yapılan diğer araştırmalarla uygun bulundu(5).

Buenos Aires-Arjantina'da bir kardiyoloji kliniğinde amlodipinin ciddi koroner arter hastalarında anti iskemik özellikleri araştırılmıştır. Çalışmaya 12 hasta katılmış ve 12 hafta sürmüştür. Hastaların iske-

mik bulguları EKG ile takip edilmiş. Sonuç olarak ciddi koroner arter hastalıklı hastalarda anjina semptomlarında azalma görülmüş, ST segment depresyon dereceleri azalmış. Sublingual gliseril trinitrat ihtiyacını azaltmış.

Bizim çalışmamızda da 40 hastanın 25'inde elektrokardiyografik olarak saptanan iskemik değişiklikler, amlodipin tedavisi sonrası 10 hastanın EKG sinde iskemik değişikliklerde anlamlı düzelme saptandı. Tüm çalışmalardan anlaşılıyor ki iyi bir koroner dilatatördür ve koroner iskemik hastalıklarında rahatlıkla kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Braunwald E. Mechanisms of Ca^{++} channel blocking agents. N Engl J Med, 307:1618-27,1982.
2. Fleckenstein, A., Trithart, H., Fleckenstein, B.,

Herbst, A. Grun, G: A new group of competitive Ca-antagonists (İproveratril, D 600, prenylamine) with highly potent inhibitory effects on excitation-contraction coupling in mammalian myocardium. Pflugers Arch. ges. Physiol. 307, R 25. 1969.

3. Glasser SP, Chrysant SG, Graves J, Romfan B, Koehn DK: Safety and efficacy of amlodipine added to hydrochlorothiazide therapy in essential hypertension. Am J Hypertens, 2:154-7,1983.

4. Henry PD: Antiperoxidative actions of calcium antagonists and atherogenesis. J Cardiovasc Pharmacol 1 (Suppl 1) S6-S10,1991.

5. Julius S: Amlodipine in hypertension: An overview of the Clinical dossier. J. Cardiovasc Pharmacol, 12 (Suppl. 7):S27-33,1988.

6. Rofman BA: Long-term open evaluation of amlodipine vs hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol, 12 (Suppl. 7):S94-97, 1988.