

ANTİHİPERTANSİF TEDAVİDE DOKSAZOSİN, AMLODİPİN VE RAMİPRİL'İN KAN LİPİD PROFİLİ VE KAN GLUKOZ DÜZEYİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Yener KOÇ¹, Mahmut GÜMÜŞ², Mehmet SARGIN³
Birsal KAVAKLI⁴, Ali YAYLA⁵

Antihipertansif ilaçlardan alfa-1 bloker olan Doksazosin, Angiotensin Konverting Enzim (ACE) İnhibitörü olan Ramipril ve Kalsiyum Kanal Blokeri olan Amlodipin'in tedavi dozlarında hipertansif hastalarda antihipertansif etkinlikleri, kan glukoz düzeyi ve lipid profili üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışma, Ocak 1996-Haziran 1996 tarihleri arasında, hastanemizin Dahiliye Kliniği ve Polikliniğine başvuran toplam 72 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalara üç aylık tedavi verilmiş, tedavi öncesi ve üç ay sonunda telekardiografi, EKG, açlık kan şekeri (AKŞ), ALT, AST, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, üre, kreatinin düzeylerine bakılmıştır. Çalışmada tüm sonuçlar ortalama±SD olarak verilmiş olup anlamlılık analizinde Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmıştır. Doksazosin grubunun kan lipid profiline anlamlı olarak yararlı etkisinin olduğu, AKŞ düzeyindeki düşmenin ise anlamlı olmadığı saptanmıştır. Amlodipin ve Ramipril'in gerek lipid profili gerekse AKŞ düzeyi üzerine anlamlı bir etkilerinin olmadığı saptanmıştır. Her üç grup antihipertansif ilaç kan basıncını düşürmede etkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Doksazosin, Ramipril, Amlodipin, Hiperlipidemi, Hipertansiyon

THE COMPARISON OF THE EFFECT OF DOXAZOSIN, AMLODIPIN AND RAMIPRIL ON BLOOD LIPID PROFILE AND BLOOD GLUCOSE LEVEL DURING ANTI HYPERTANSIVE THERAPY

In this study, the efficacy of Doxazosin, an alfa-1 blocker, Ramipril, an angiotensin converting enzyme inhibitor and Amlodipine, a calcium-channel blocker on hypertension, plasma glucose levels and lipid profiles among hypertensive patients were investigated. The study was performed on patients who were admitted to clinic and outpatient clinic of internal medicine between January - June 1996. Duration of treatment was 12 weeks for each patient. Before and at the end of 12 weeks treatment, telecardiography and electrocardiography were performed and also fasting plasma glucose, ALT, AST, total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, BUN and creatinine were measured. All results were given as mean±SD and paired Wilcoxon test used for statistical analysis. Both Amlodipin and Ramipril had no beneficial effects on lipid profile and blood glucose levels. Doxazosin was effective on reducing lipid profiles significantly, but not on fasting plasma glucose levels. As a conclusion, we found that all these three antihypertensive drugs were effective at reducing blood pressure.

Key Words: Doxazosin, Ramipril, Amlodipin, Hyperlipidemia, Hypertension.

Hipertansiyon çok yaygın, önemli morbidite ve mortalite nedeni olan toplumsal bir sorundur. Direkt olarak koroner arter hastalığı, inme, kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı dahil olmak üzere bütün önemli aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda predispozan faktördür. Günümüzde hastanın hedef organ hasarını, yaşam kalitesini, eşlik eden hastalıkları ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerini dikkate alan ve tedavinin bu veriler altında planlanmasını öngören bireyselleştirilmiş antihipertansif tedavi yaklaşımına geçilmiştir¹.

Çalışmamızda antihipertansif ilaçlardan Alfa-1 bloker olan Doksazosin, ACE inhibitörü olan Ramipril ve Kalsiyum kanal blokeri olan Amlodipin'in hipertansif hastalarda üç ay süreyle antihipertansif etkinlikleri, kan glukoz düzeyi ve lipid profili üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 1996- Haziran 1996 tarihleri arasında Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği ve Polikliniğine başvuran 72 hasta (44 kadın-28 erkek) üzerinde rastgele yöntemle yapılmıştır. Doksazosin grubuna 24 hasta (14 kadın-10 erkek), Amlodipin grubuna 24 hasta (16 kadın-8erkek), Ramipril grubuna 24 hasta (14kadın-10erkek) dahil edilmiştir.

Çalışmanın başlangıç döneminden önce hastalara bir haftalık geçiş dönemi sağlandı, bu dönemde hastalara tek kör şartlar altında plasebo verilerek kullandığı antihipertansif ilaçlar kesildi, ardından rastgele yöntemle doksazosin, amlodipin, ramipril başlandı. Tedavinin başlangıcı ve üç ay sonunda tüm hastalara telekardiografi, EKG ve biyokimyasal tetkik olarak AKŞ, AST, ALT, total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, üre, kreatinin düzeyi ölçüldü. Çalışmada tüm sonuçlar ortalama±SD olarak verildi. Çalışmanın anlamlılık analizinde Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.

¹ Sivas Göğüs Hastalıkları Hastanesi, İç Hastalıkları Uzmanı, Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, ² Uzmanı, ³ Aile Hekimliği Uzmanı ⁴ Şef Yrd. Doç.Dr. ⁵ Şefi

BULGULAR

Çalışmaya katılan tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametrelerin sonuçları birbiriyle kıyaslanarak istatistik değerleri bulundu. Doksazosin alan hasta grubunda ortalama olarak sistolik kan basıncında (SKB) 13.33 mmHg (%8), diyastolik kan basıncında (DKB) 10 mmHg (%10), total kolesterol düzeyinde %4, trigliserid düzeyinde %5 azalma, HDL-kolesterol düzeyinde %4.39 artış saptandı. Bu bulgular istatistik olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Açlık kan glukoz (AKŞ) düzeyinde %1 azalma bulunmasına rağmen bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Amlodipin alan hasta grubunda SKB'da 19 mmHg (%11), DKB'da 9.58 mmHg (%10) azalma bulundu. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Total kolesterol düzeyinde %1, trigliserid düzeyinde %0.2, AKŞ düzeyinde %1 azalma, HDL-Kolesterol düzeyinde %1.48'lik artış saptanmasına rağmen bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Ramipril alan hasta grubunda ise SKB'da 21.40 mmHg (%11), DKB'da 10 mmHg (%10)'luk azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Total kolesterol düzeyindeki %0.38'lik azalma, trigliserid düzeyinde %1'lik artış, HDL-Kolesterol düzeyinde %0.33'lük azalma ve AKŞ düzeyindeki %0.1'lik azalma ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Son yıllarda bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları çerçevesinde hipertansiyon tedavisine alınacak hastalarda kardiyovasküler risk profilleri belirlenmekte ve tüm risk profiline uygun tedavi düzenlenmesi kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azaltılması, aterosklerozun önlenmesi önerilmektedir. Bu tedavi anlayışı çerçevesinde yapılan tüm çalışmalarda artık antihipertansif ilaçların sadece kan basıncı üzerine değil, diğer kardiyovasküler risk profili üzerine olan etkileri de araştırılmaktadır.

Geniş kapsamlı klinik ve epidemiyolojik taramalarda glukoz intoleransının, lipid anormalliklerinin, insülin direncinin ve hiperinsülinemisinin esansiyel hipertansiyonlu hastalarda normotansif kişilerden çok daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu çalışmalarda hipertansif hastaların %30 kadarında glukoz intoleransı bulunmuştur ².

Holme ve arkadaşları Doksazosin'in kan lipid profili ve kan glukoz düzeyine etkisini 4000 hasta üzerinde üç aylık tedavi sonucunu araştırmışlar; çalışma sonucunda hastaların SKB'da 17-22 mmHg, DKB'da 13-15 mmHg'lık azalma, total kolesterol düzeyinde %6.7, trigliserid düzeyinde %19.8, AKŞ düzeyinde ise %2 oranında azalma ve HDL-kolesterol düzeyinde

%2.5'lik artış saptamışlardır ³.

Langdon ve arkadaşları ise 4027 hasta ile yaptıkları bir çalışmada doksazosinin, total kolesterol düzeyini %4.06, trigliserid düzeyini %8.39 oranında düşürdüğünü, HDL-kolesterol düzeyini %2.80 artırdığını göstermişlerdir ⁴. Yine Talseth ve arkadaşlarının uzun süreli 24 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da Doksazosin'in parametreleri yaklaşık olarak aynı sonuçlarda etkilediğini bulmuşlardır ⁵. Çalışmamızın Doksazosin grubunun sonuçları literatürlerle uyumlu bulundu.

Omvik ve arkadaşları 46 hastaya 12 hafta süreyle Amlodipin vermişler ve 12 hafta sonunda Amlodipinin SKB'nı %13, DKB'nı %16 oranında düşürdüğü, total kolesterol düzeyini hafif oranda düşürdüğü, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, trigliserid düzeyi, HDL-kolesterol düzeyi ve AKŞ düzeyi üzerinde ise anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir ⁶. Nakajima ve arkadaşları Japonya'da yaptıkları çalışmada amlodipinin total kolesterol, trigliserid düzeyi ve AKŞ düzeyine anlamlı bir etkisinin olmadığını, HDL-Kolesterol düzeyini ise anlamlı olarak artırdığını saptadılar ⁷.

Bu konuda bizim bulduğumuz değerler de literatürle uyumlu gözükmektedir. Walter ve arkadaşlarının 160 hastada, Fukijoma ve arkadaşlarının ise 8 haftalık 73 hastada Ramipril ile yaptıkları çalışmalarda, Ramiprilin SKB'nı 20-23 mmHg, DKB'nı 14-16 mmHg düşürdüğü saptanmıştır ⁸.

Schwartz ve arkadaşları 58 hasta üzerinde yaptıkları çift kör, plasebo kontrollü ramipril çalışmasında, ramiprilin karbonhidrat ve lipid metabolizmasına etkisinin olmadığını bildirmişlerdir ⁹. Oksa ve arkadaşları çeşitli ACE inhibitörleriyle yaptıkları çalışmada genel olarak bu gruptaki ilaçların kan lipid profili üzerinde herhangi bir değişiklik yapmadıklarını bildirmişlerdir ¹⁰. Pheiffer ve arkadaşları 59 hastada Ramipril ile yaptıkları çalışmada Ramiprilin kan glukoz düzeyi üzerine etkisinin olmadığını bildirmişler ⁸. Benzer sonuçlar Baver ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonucunda da saptanmıştır ¹¹. Bizim bulgularımız istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte literatürlerle uyumlu bulundu.

Sonuç olarak her üç gruptaki antihipertansif ilaç kan basıncını düşürmesi bakımından anlamlı olarak etkili bulundu. Kan lipid profili ve glukoz düzeyi üzerine Doksazosinin yararlı etkileri olduğu görüldü. Ancak Amlodipin ve Ramiprilin kan lipid profili ve glukoz düzeyi üzerine yararlı bir etkisinin olmadığı görülmesine rağmen bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertension 1999; 17:151-

183.
 2. Kanell WB. Diabetes and Cardiovascular disease: The Framingham study: 18-year followup. *Cardiology Digest* 1976 11:5-8.
 3. Holme IM, Fauchal P, Rugstad HE, Stokke HP. Preliminary results of the Norwegian doxazosin postmarketing surveillance study: a 12-week experience. *Am Heart J* 1991; 121:260-7.
 4. Langdon CG. Doxazosin: a study in a cohort of patient with hypertension in general practice on interim report. *Am Heart J* 1991; 121:268-72;.
 5. Tore T, Lars W et al. Long-term effects of doxazosin and atenolol on serum lipids and blood pressure in hypertensive smokers. *J Hypert* 1990; 8 (suppl 5): 547-551.
 6. Omvik P, Thaulow E, Herland OB, Eide I, Midha R, Turner RR. A long-term, double-blind, comparative study on quality of life during treatment with amlodipine or enalapril in mild or

moderate hypertensive patients: a multicentre study. *Br J Clin Pract Suppl* 1994; 73:23-30;.
 7. Nakajima Y et al. Effect of amlodipin besilate on glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *Japanese Pharmacological Therapy* 1991; 19 (8):233,237.
 8. Peter A et al. Ramipril: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs* 1990; 39 (1): 110,135.
 9. Schwartz SL et al. Double-blind, placebo, controlled study of ramipril in diabetics with mild to moderate hypertension. *Clin Therapeutic* 1993; 5, no:1.
 10. Oksa A et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *J Cardiovascular Pharmacol* 1984; 23: 79-86;.
 11. Bayer B et al. Long-term efficacy, tolerance and safety of the ramipril. *J Cardiovasc Pharmacology* 1989; 13 (suppl 3):70-74.