

Hafif-Orta Şiddette Esansiyel Hipertansiyonda Doksazosinin Etkinliği ve Güvenilirliği*

Murat ÖZDEMİR, Telat KELEŞ, Erdem DİKER, Sinan AYDOĞDU, Hatice ŞAŞMAZ, Hadi TUNCER, Emine KÜTÜK

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

* 11 Aralık 1995 tarihinde Ç.Ü. Uluslararası Katılımlı 2. Ulusal Hipertansiyon Kongresi'nde tebliğ edilmiştir.

ÖZET

Çalışma, yeni bir alfa-1 adrenerjik reseptör antagonist olan doksazosinin hafif-orta şiddette esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncı ve lipid profili üzerine etkinliği ve emniyetini incelemek amacı ile yapıldı. Onsekiz yaşından büyük ve herhangi bir antihipertansif almada diastolik kan basıncı 95-115 mmHg arasında olan 20 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 11'i kadın, 9'u erkek ve yaş ortalaması 44.2 ± 11.4 (31-68) idi. İki haftalık bir plasebo dönemini takiben 1 mg/gün doz ile tedaviye başlandı, 2 haftada bir yapılan kontrollerde ilaç dozu maksimum 8 mg/gün olacak şekilde ayarlandı. Toplam 14 haftalık bir takip periyodunun başında ve sonunda kan biyokimyası, lipid profili ve tam kan sayımı tetkikleri yapıldı.

Bir hasta 2 mg/gün dozunda doksazosin almakta iken çalışmanın altıncı haftasında şiddetli baş ağrısı yakınması olması üzerine çalışma dışı bırakıldı. Beş hasta (2'si 4. hafta 3'ü 6. haftada) nonmedikal nedenlerden kendi istekleri ile çalışmayı teketti. Kalan 14 hasta ise çalışmayı tamamladı.

Çalışmayı tamamlayan 14 hastada başlangıç ve plasebo periyodu sonunda ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncı (KB) değerleri arasında fark yoktu ($159.6 \pm 21.3/103.1 \pm 6.9$, $154.9 \pm 14.5/100.3 \pm 4.9$, $p>0.05$). Tedavinin 2. haftası sonunda ölçülen KB değerleri ise başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde düşük bulundu ($159.6 \pm 21.3/103.1 \pm 6.9$, $140.8 \pm 9.7/93.4 \pm 8.5$, $p<0.05$). Bu antihipertansif etkinlik 14 haftalık takip süresinde korundu ve çalışma sonundaki KB değerleri ($137.2 \pm 9.9/88.0 \pm 7.1$) başlangıç değerlerine kıyasla anlamlı şekilde düşük tespit edildi ($p<0.005$). Etkin antihipertansif doz ortalama 2.71 ± 1.2 mg/gün olarak saptandı. Hastaların nabız sayılarında ise tedavi boyunca anlamlı bir değişiklik olmadı.

Çalışma başlangıcı ve sonrasındaki tam kan sayımı ve biyokimyasal değerlendirme incelendiğinde açlık kan şekeri (AKŞ) dışındaki parametrelerde bir değişiklik yoktu. AKŞ değerlerinde ise bir yükselme eğilimi gözlemlendi (88.6 ± 11.9 , 101.4 ± 20.1 , $p=0.05$). Total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, apolipoprotein-A1 ve apolipoprotein-B seviyelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Takip süresinde sadece bir hastada şiddetli baş ağrısı ne-

deni ile tedavinin altıncı haftada sonlandırılması gerekti. İki hastada ise hafif ve kendiliğinden kaybolan yan etkiler (baş ağrısı, çarpıntı) gözlemlendi. Oniki hastada herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. Bu bulgular ile doksazosinin hafif-orta şiddetteki esansiyel hipertansiyonda emniyetli ve etkili bir ajan olduğunu söylemek mümkündür.

Anahtar kelimeler: Doksazosin, esansiyel hipertansiyon

Selektif olmayan alfa adrenerjik reseptör antagonistleri hem vasküler düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyona yol açan alfa-1 reseptörlerini hem de sempatik sinir ucundan norepinefrin salgılanmasını inhibe eden presinaptik yerleşimli alfa-2 reseptörlerini bloke ederler. Böylece fentolamin gibi selektif olmayan alfa adrenerjik reseptör antagonistleri sempatik sinir ucundan aşırı norepinefrin salınımına neden olurlar. Bu da taşikardi ve çarpıntı gibi yan etkileri ortaya çıkarır. Oysa selektif olarak alfa-1 reseptörleri bloke eden ajanlar (prazosin, doksazosin gibi) alfa-2 reseptörleri üzerine etki etmedikleri için taşikardi ve çarpıntı gibi yan etkiler göstermezler. Joint National Committee (JNC)'nin 1993'de yayınladığı raporunda alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistleri hipertansif hastalarda başlangıç monoterapide kullanılabilecek ajanlar arasında gösterilmişlerdir (1). Bu çalışma, alfa-1 adrenerjik reseptör blokörü olan doksazosinin hafif-orta şiddette esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kan basıncı ve lipidler üzerine etkinliği ve güvenilirliğini incelemek amacıyla yapılmıştır.

MATERYEL ve METOD

Çalışmaya 18 yaşından büyük, herhangi bir antihipertansif ajan almada diastolik kan basıncı 95-115 mmHg arasında olan, bilinçli muvafakat veren esansiyel hipertansiyonlu 20 hasta dahil edildi. Malign veya sekonder hipertansiyonu olan, son 6 ay içinde serebrovasküler olay veya miyokard infarktüsü geçirmiş olan, anstabil angina pectoris veya konjestif kalp yetersizliği bulunan, klinik olarak anlam-

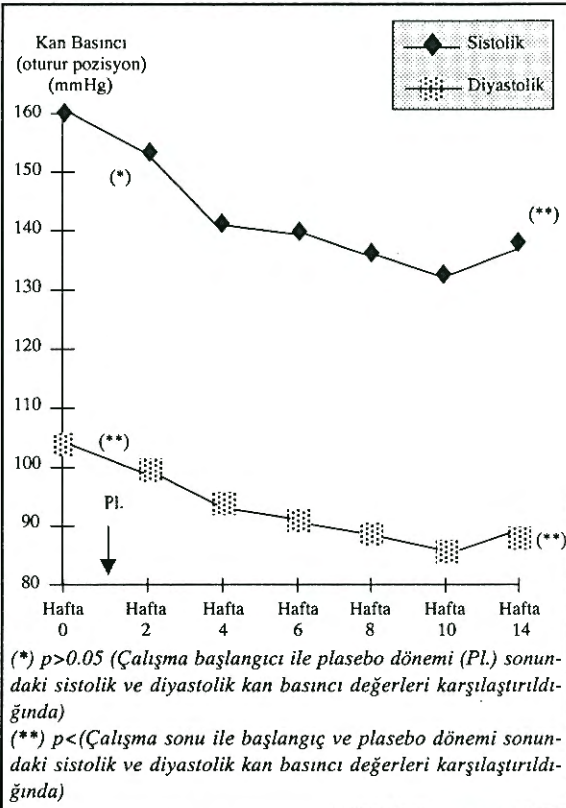
Alındığı tarih: 11 Aralık 1995, revizyon 22 Nisan 1996
Yazışma adresi: Dr. Erdem Diker, 1. Cadde, (Taşkent Cad.)
69/10 Bahçelievler 06500 Ankara
(Lütfen yazışmalarda hastane adresini değil, yukarıda belirtilen adresi kullanınız.)

lı hepatik, hematolojik veya gastrointestinal hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

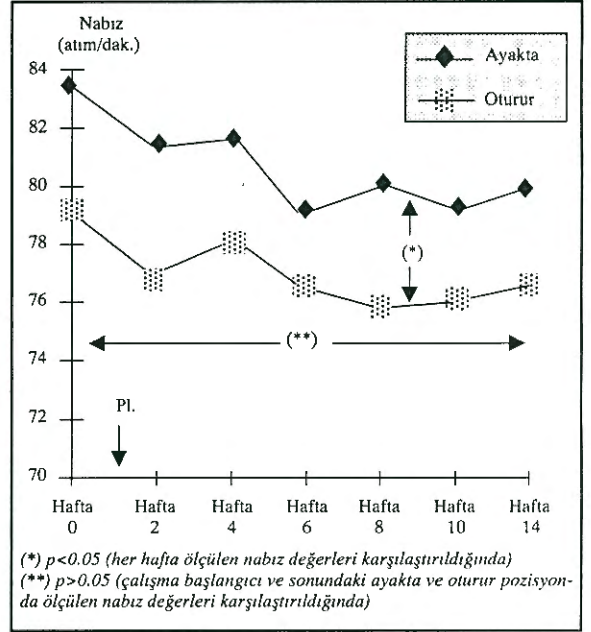
Çalışmaya dahil edilen 11'i kadın 9'u erkek 20 esansiyel hipertansiyonlu hastanın yaş ortalaması 44.2 ± 11.4 (31-68) idi. Başlangıçta tüm hastalarda kan biyokimyası, lipid profili (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, apolipoprotein A1, apolipoprotein B), tam kan sayımı ve idrar analizleri yapıldı. Bilinçli muvafakat alınmasını takiben, 2 haftalık bir plasebo periyodu sonrasında 1mg/gün dozunda doksazosin ile tedaviye başlandı. Hastalar 2 haftada bir kontrole çağrıldılar. Her kontrolde, otururken ve ayakta ikişer kez olmak üzere toplam 4 kez kan basıncı ve nabız ölçümleri yapılarak ortalama değerler kaydedildi. Hastalar toplam 14 haftalık bir süre boyunca takip edildiler. Bu sürenin sonunda kan biyokimyası, lipid profili, tam kan sayımı ve idrar analizleri tekrarlandı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 20 hastadan 5'i (2'si dördüncü, 3'ü altıncı haftada) nonmedikal sebeplerle ve kendi istekleri ile çalışmayı terketti. Bir hasta ise çalışmanın 6. haftasında 2 mg/gün dozunda doksazosin almakta iken şiddetli başağrısı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 14 hasta (7 kadın, 7 erkek, yaş ort.:



Şekil 1. Ondört haftalık takip süresince gözlenen oturur pozisyondaki ortalama kan basıncı değerleri (Pl.: Plasebo dönemi)



Şekil 2. Ondört haftalık takip süresince gözlenen ayakta ve oturur pozisyonundaki ortalama nabız değerleri (Pl.: Plasebo dönemi)

45.8 ± 12.3) çalışmayı tamamladı. Bu 14 hastada başlangıçta ve 2 haftalık plasebo periyodu sonunda ölçülen kan basıncı değerleri arasında fark yoktu ($159.6 \pm 21.3/103.1 \pm 6.9$, $154.9 \pm 14.5/100.3 \pm 4.9$ mmHg, $p>0.05$). Aktif tedavinin ikinci haftası sonunda ölçülen kan basıncı değerleri ise başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde düşük bulundu ($159.6 \pm 21.3/103.1 \pm 6.9$, $140.8 \pm 9.7/93.4 \pm 8.5$, $p>0.05$). Bu antihipertansif etkinlik, değişik zamanlarda doz artımı gerektirse de, 14 haftalık takip süresince korundu ve çalışma sonundaki kan basıncı değerleri ($137.2 \pm 9.9/88.0 \pm 7.1$ mmHg) başlangıç değerlerine kıyasla anlamlı şekilde düşük tespit edildi ($p<0.005$). Çalışma süresi boyunca oturur pozisyonda ölçülmüş olan kan basıncı değerleri Şekil 1'de görülmektedir. Etkin antihipertansif doz 2 hastada 1 mg/gün, 6 hastada 2 mg/gün iken 6 hastada 4 mg/gün dozuna çıkılması gerekti (ortalama etkin antihipertansif doz: 2.71 ± 1.2 mg/gün). 2 mg/gün dozuna 6 hastanın 4'ünde aktif tedavinin dördüncü haftasında, 1'inde altıncı haftasında, diğerinde ise sekizinci haftasında çıkıldı. 4 mg/gün doksazosin ile kan basıncı regüle olan hastalarda ise bu doza 3 olguda dördüncü haftada, 2 olguda altıncı haftada, 1 olguda ise sekizinci haftada çıkıldı.

Hastaların nabız sayılarında ise tedavi boyunca anlamlı bir değişiklik olmadı. Çalışma başında $83.6 \pm$

6.4 ve 79.4 ± 5.5 olan ayakta ve oturur pozisyondaki nabız değerleri 14 haftalık takip sonunda sırasıyla 80.1 ± 7.7 ve 76.2 ± 6.2 olarak tespit edildi. (Şekil 2).

Ayakta ve oturur pozisyonda yapılan kan basıncı ve nabız ölçümlerinin tümünde kan basıncında anlamlı değişiklik saptanmazken kalp hızında anlamlı bir artış gözlemlendi ($p < 0.05$), ancak kalp hızı hiçbir ölçümde taşikardik düzeye çıkmadı ve hastaların hiçbirinde çarpıntı yakınması görülmedi.

Başlangıç ve takip periyodu sonundaki kan sayımı ve kan biyokimyası ile ilgili veriler Tablo 1'de verilmiştir. Takip süresi sonunda açlık kan şekerinde bir yükselme eğilimi olduğu saptandı (88.6 ± 11.9 , 101.4 ± 20.1 mg/dl, $p = 0.05$). Diğer biyokimyasal parametreler ve kan sayımı değerlerinde ise anlamlı değişiklik olmadı. Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, apolipoprotein A1 ve apolipoprotein B düzeyleri arasında çalışma başlangıcı ve sonunda anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$), ancak tedavi sonunda HDL-kolesterolde yükselme, trigliserid düzeyinde ise azalma eğilimi olduğu tespit edildi (Tablo 1).

Çalışmayı tamamlayan 14 hastanın 2'sinde hafif şiddette, kendiliğinden sonlanan ve ilacı kesmeyi gerektirmeyen yan etkiler (1 hastada çarpıntı, 1 hastada baş ağrısı) gözlemlendi. Kalan 12 hastada ise herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. Hastaların hiçbirinde ortostatik karakterde baş dönmesi, senkop veya çarpıntı yakınması ortaya çıkmadı.

TARTIŞMA

Doksazosin yeni ve selektif bir alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistidir. Periferik vasküler direnci düşürerek refleks taşikardiye yol açmadan kan basıncını düşürür. Plazma yarı ömrü 19-24 saattir. Yaşlanma veya renal disfonksiyon nedeniyle yarılanma ömrü değişmez. Akut doz çalışmalarında maksimum hipotansif etki uygulamadan 5-6 saat sonra ortaya çıkmış ve ilk doz postüral hipotansiyona neden olmamıştır (2). Doksazosin ile prazosinin karşılaştırıldığı bir çalışmada günde 1 kez alınan 0.5-4.0 mg doksazosinin günde 3 kez alınan toplam 1.5-6 mg prazosine benzer etkinlikte antihipertansif tesiri olduğu gösterilmiştir (3). Doksazosin ile beta-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerlerini karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda doksazosinin bu gruplardan ilaçlarla karşılaştırılabilir şekilde kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (4-6). Bizim çalışmamızda da doksazosinin hafif-orta şiddetteki hipertansiyonda kan basıncını etkin bir şekilde düşürdüğü görülmüştür.

Literatürdeki bir çok çalışmada doksazosinin kalp hızı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (2,7,8). Bizim çalışmamızda da, çalışma başı ve sonunda ayakta ve oturur pozisyonda yapılan ölçümlerde kalp hızında bir azalma trendi olmasına rağmen anlamlı bir değişiklik kaydedilmemiştir.

Doksazosinin antihipertansif etkinliği yanında koroner arter hastalığı (KAH) gelişmesindeki risk faktörleri üzerine de etkili olduğu ileri sürülmüştü. Nor-

Tablo 1. Çalışma öncesi ve sonrası biyokimyasal değerler ve lipid profili

	Çalışma öncesi	Çalışma sonrası	p
SGPT (IU/L)	23.6 ± 9.8	20.2 ± 9.7	>0.05
SGOT (IU/L)	21.1 ± 5.5	20.0 ± 5.8	>0.05
Alkalen fosfataz (IU/L)	75.9 ± 19.9	78.2 ± 28.3	>0.05
Açlık kan şekeri (mg/dL)	88.6 ± 11.9	101.4 ± 20.1	$=0.05$
Kreatinin (mg/dL)	0.75 ± 0.25	0.91 ± 0.21	>0.05
Total Bilirubin (mg/dL)	0.67 ± 0.34	0.56 ± 0.33	>0.05
BUN (mg/dL)	12.6 ± 3.1	13.4 ± 2.3	>0.05
Ürik asit (mg/dL)	4.5 ± 0.8	4.5 ± 1.1	>0.05
Sodyum (mEq/L)	140.4 ± 4.3	140.8 ± 1.8	>0.05
Potasyum (mEq/L)	4.4 ± 0.4	4.2 ± 0.2	>0.05
Total kolesterol (mg/dL)	193.6 ± 21.2	195.2 ± 27.1	>0.05
HDL-kolesterol (mg/dL)	38.6 ± 7.8	41.6 ± 9.2	>0.05
LDL-kolesterol (mg/dL)	118.3 ± 23.3	124.5 ± 26.7	>0.05
Trigliserid (mg/dL)	191 ± 129	145.6 ± 81.2	>0.05
Apolipoprotein A1 (mg/dL)	127.9 ± 19.6	131.4 ± 27.3	>0.05
Apolipoprotein B (mg/dL)	126.9 ± 25.9	126.3 ± 27.6	>0.05

veç'te Halme ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada doksazosin tedavisi verilen hastalarda total kolesterol değerlerinde ortalama % 19.9 azalma, HDL-kolesterol düzeylerinde ortalama % 2.5, HDL/Total kolesterol oranında ise ortalama % 9.7 artış olduğu gösterilmiştir. Hesaplanan KAH riski ise 12 haftalık tedavi süresi sonunda % 20.5 oranında düşmüştür (7). Hollanda'da Harmse ve ark.'nın (8), Fransa'da ise Bonnet ve ark.'nın (9) yaptıkları çalışmalarda sonuçlar da bu yönde olmuştur. Harmse ve ark.'nın çalışmasında ortalama 4.1 mg/gün doksazosin ile 14 haftalık süre sonunda total kolesterol düzeyinde % 2.66, trigliserid düzeyinde % 8.8 ve hesaplanan koroner arter hastalığı riskinde de % 19'lük azalma izlenmiştir. Bonnet ve ark. ise toplam 14 hafta süren çalışmalarında doksazosin tedavisi ile total kolesterol düzeyinde % 3.1, trigliserid düzeyinde % 3.8 azalma saptamışlar ve Framingham denkleminde göre hesaplanan koroner arter hastalığı gelişme olasılığının % 22 azaldığını göstermişlerdir. Oysa bizim yaptığımız çalışmada, tedavinin başlangıç ve sonrasında lipid profilinde herhangi bir anlamlı değişiklik görülmemiş ancak HDL-kolesterolün artma, trigliserid düzeyinin ise azalma eğiliminde olduğu saptanmıştır.

Literatürde doksazosinin karbonhidrat metabolizması üzerine etkisini araştıran çalışmalardan birinde Lehtonen ve ark. (10), 26 haftalık doksazosin tedavisi sonunda açlık kan şekeri ve serum insülin düzeylerinin başlangıçtaki, plasebo dönemi sonundaki ve 4 haftalık tedavi sonunda elde edilen değerlere oranla düştüğünü göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, sınırdaki istatistiksel öneme sahip olmakla birlikte, 14 haftalık doksazosin tedavisi sonunda açlık kan şekeri bir artma eğilimi izlenmiş ancak çalışma sonundaki değerler yine normoglisemi sınırları içinde kalmıştır.

Sonuç olarak bu bulgularla doksazosinin hafif-orta şiddetteki esansiyel hipertansiyonda monoterapi ola-

rak etkin ve güvenli bir ajan olduğunu söylemek mümkündür. Bu antihipertansif ajanın Türk toplumunda lipid profili üzerindeki etkilerinin daha geniş çalışmalar ile incelenmesinde yarar vardır.

KAYNAKLAR

1. Joint National Committee an detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Arch Int Med 1993;153:154-183
2. Nash DT. Alpha adrenergic blockers. Clin Cardiol 1990;13:764-772
3. Fukiyama K, Omae T, Limura O, et al: A double-blind comparative study of doxazosin and prazosin in the treatment of essential hypertension. Am Heart J 1991;121:317-322
4. Talseth T, Weslie L, Ludwig D: Doxazosin and atenolol as monotherapy in mild and moderate hypertension: A randomized, parallel study with a three year followup. Am Heart J 1991;121:280-285
5. Wessels R: Double-blind comparison of doxazosin and enalapril in patients with mild and moderate essential hypertension. Am Heart J 1991;121:299-303
6. Nechwatel W, Berger J, Blumrich W et al: A double-blind comparative study of doxazosin and nitrendipine in patients with mild-moderate essential hypertension. Am Heart J 1988;116:1806-1814
7. Halme I, Fauchald P, Rugstad E et al: Preliminary results of the Norwegian doxazosin postmarketing surveillance study: A twelve week experience. Am Heart J 1991;121:260-267
8. Harmse DP: Clinical experience with doxazosin in general medical practice in the Netherlands. Am Heart J 1991;121:341-345
9. Bonnet G A: Multicenter study of doxazosin in the treatment of essential hypertension in France. Am Heart J 1991;121:335-340
10. Lehtonen A: Doxazosin effects on insulin and glucose in hypertensive patients. Am Heart J 1991;121(4 pt 2):1307-11