

KISA SÜRELİ DOXAZOSİN TEDAVİSİNİN ESANSİYEL HİPERTANSİYONLU OLGULARDA SOL VENTRİKÜL KİTLESİ, FONKSİYONLARI VE KAN BİYOKİMYASI ÜZERİNE ETKİLERİ

Talat TAVLI, Ömer KOZAN, Abdullah DOĞAN

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada; alfa-1 blokerlerden Doxazosin (2 mg/gün) hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonu olan 28 hastada sol ventrikül kitlesi, fonksiyonları ve kan biyokimyası üzerine kısa dönemde etkisi incelendi. Tedaviden önce ve tedaviden 12 hafta sonra hastaların M-mode: 2 boyutlu ve Doppler ekokardiyografik tetkikleri ile kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında anlamlı bir değişiklik olmamakla birlikte, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçlarında, total vasküler dirençte düşme ($p<0.001$), sol ventrikül kitlesinde azalma ($p<0.05$), Apo B ve ürik asit değerlerinde düşmeler saptandı ($p<0.05$).

Anahtar sözcükler: Doxazosin, esansiyel hipertansiyon, Doppler ekokardiyografi

SUMMARY

The effect of Doxazosin on left ventricular mass, function and serum levels was assessed in 28 patients with essential hypertension. M-mode, 2-D and Doppler echocardiographic evaluations were determined prior to and 2 weeks following the administration of Doxazosin (2 mg/day). Left ventricular systolic and diastolic function parameters did not reveal significant changes following the study. There were significant decreases in mean systolic and diastolic blood pressure measurements, total peripheral vascular resistance, left ventricular mass and apo B and uric acid levels following the drug administration.

Key words: Doxazosine, essential hypertension, Doppler echocardiography

Hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalıklarında morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir risk faktörüdür. Sol ventrikül kitlesindeki artış ise, hipertansiyonlu hastalardaki mortalite ve morbiditenin en önemli belirleyicilerinden biri olmaktadır (1). Bir çok antihipertansif ilaç sol ventrikülün öncelikle yüke bağlı diyastolik fonksiyonlarını düzeltmekte ve sol ventrikül (LVH) hipertrofisini geriletmektedir (2). Doxazosin, selektif alfa-1 adrenerjik blokörü olarak hiper-

tansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Doxazosin total periferik rezistansı azaltarak kan basıncını düşürdüğü maksimal ekzersiz kapasitesini kısıtlayabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (3).

Bu çalışmanın amacı, hafif ve orta derecedeki hipertansiyonlu hastalarda, alfa-1 adrenerjik reseptör blokörü olan doxazosini 2 mg/gün kullanarak, kısa dönem (12 hafta) hipertansif etkinliği ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlara ve kan biyokimyası üzerine

etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran Dünya Sağlık Teşkilatı kriterlerine göre hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyonu olan 28 hastada yapıldı. Hastaların 18 erkek, 10'u kadın, yaş ortalaması 51 ± 10 (32-64), klinik olarak saptanmış hipertansiyon süresi 6 ± 5.4 (1 ay-12 yıl) yıl idi.

Hastaların fizik muayene ve laboratuvar bulguları hasta takip formuna işlendi. Ağır, sekonder, malign ve labil hipertansiyonu, konjestif kalp etmezliği, valvüler kalp hastalığı, aritmisi ve diğer sistemik hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastaların daha önce almakta oldukları anti hipertansif tedaviler kesilerek 2 hafta ilaçsız arındırma dönemi uygulandı. Bu dönemi takiben oturur pozisyonda üç kere ölçülen diyastolik kan basıncı (DKB) 95-114 mmHg arasında olanlar 1 hafta boyunca günde tek doz 1 mg, sonra 11 hafta günde 2 mg doxazosin başlandı. Hastaların tedavi öncesi ve 2 haftalık aralıklar ile 6 kez elektrokardiyografileri ve oturur pozisyonda sağ koldan sfigmomanometri ile KB'ları ölçüldü. 10 dakika ara ile iki ölçüm daha yapıldı ve bu üç ölçümün ortalama değeri kişinin kan basıncı olarak kabul edilirken, eş zamanlı dakikadaki kalp hızları kaydedildi. Tedavi öncesi ve tedavinin 12. haftasında M-mode, 2 boyutlu ve Doppler ekokardiyografik tetkiler yapıldı.

Doppler ekokardiyografi, Acuson-128 cihazı kullanılarak parasternal uzun aks; apikal dört boşluk ve iki boşluk konumundan yapıldı. Parasternal uzun aks görüntülerinden M-mode ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastol sonu (LVIDD) ve sistol sonu (LVIDS) çapı, septumun diyastolik kalınlığı (IVST) ve arka duvar kalınlığı (PWT) ölçüldü. Fraksiyonel kısalma (FS) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçüldü. Bu ölçümler için Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin kriterleri esas alındı (4). Kalp debisi, total periferik vasküler direnç (TPVR) standart formülle hesaplandı (5).

Doppler ekokardiyografik çalışmalarda, 3.5 mHz'lik transducer kullanılarak yapıldı. Apikal 4 boşluk konumunda, sample volume (kürsör) mitral kapak anülüsüne, orifisine yakın ve septuma paralel şekilde konuldu. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi için: sol ventrikül erken doluş velositesi (E-velosite), geç atriyal velosite (A-velosite), E/A oranı kullanıldı. Tüm hastaların tedavi öncesi ve 12. hafta sonunda üre, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), (SGOT) (aspartat aminotransferaz), SGPT (alanin aminotransferaz), Apolipoprotein-A, Apolipoprotein-B, hemoglobin, lökosit ve trombosit sayılarına bakıldı.

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. Yöntem olarak "paired t-testi" kullanıldı, $p < 0.05$ ise kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan bütün hastalar, tedaviyi bırakmayı gerektiren yan etki gözlenmeden çalışmayı tamamladı. Tablo I'de hastaların tedavi öncesi ve 12 haftalık Doxazosin tedavisinden sonraki kalp hızı ve kan basıncı değerleri gösterilmiştir. Tedavi öncesi SKB: 172 ± 10 mmHg, DKB: 103.8 ± 6 mmHg iken tedavi sonrası SKB: 139.4 ± 7 mmHg, DKB: 86.4 ± 5 mmHg'ya düştü ($p < 0.05$). Kalp hızında anlamlı bir değişiklik olmadı ($p > 0.05$).

Tablo I. Doxazosin tedavisinden önce ve 12 hafta sonraki kan basıncı ve kalp hızı değerleri ve anlamlılıkları (ortalama \pm standart sapma).

Parametreler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
SKB (mmHg)	168 ± 11	147 ± 7	0.001
DKB (mmHg)	104 ± 6	88 ± 5	0.001
MAB (mmHg)	125 ± 7	105 ± 6	0.001
Kalp hızı (vuru/dk)	70 ± 7	71 ± 6	0.54

Hastaların 25/28'inde DKB < 90 mmHg'nın altına düşerken tamamında DKB azalması 10 mmHg'ya eşit veya daha fazla idi. Diastolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde olan 3 hastaya 12 hafta sonra diüretik tedavisi eklenmesi ile kan basıncı kontrolleri sağlanmış oldu. On iki haftalık Doxazosin tedavisinden sonra LVID ve LVIDs değerinde, tedavi öncesine göre önemli bir fark yokken ($p > 0.05$), IVST, PWT ve LVM değerlerinde azalma gözlemlendi ($p < 0.05$) (Tablo II).

Tablo II. Doxazosin tedavisinden önce ve 12 hafta sonraki M-mode ve sistolik fonksiyon parametreleri (ortalama \pm standart sapma)

Parametreler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
LVIDd (mm)	53 ± 7	54 ± 7	0.59
LVIDs (mm)	35 ± 5	34 ± 4	0.41
IVS (mm)	12 ± 3	10 ± 2	0.005
PW (mm)	12 ± 8	9 ± 2	0.001
LVM (gm)	240 ± 44	240 ± 34	0.006
FS (%)	0.33 ± 0.080	0.35 ± 0.08	0.01
CO (lt/dk)	4.6 ± 1.1	4.7 ± 1.2	0.74
TPVR	37.1 ± 10	12.3	0.05

Sistolik fonksiyon parametrelerinden, FS anlamlı olarak yükselirken, CO'da değişme gözlenmedi. TPVR anlamlı olarak düşme gösterdi ($p < 0.05$). Tedavi ile diyastolik fonksiyon parametrelerinden, erken doluş faz velositesinde (E-velositesi) hafif yükselme, geç doluş faz velositesinde (A-velositesi) ise düşme saptandı ($p > 0.05$). E/A oranı l'in üzerine çıkmasına rağmen istatistiksel anlamlılık kazanmadı (Tablo III).

Tablo III. Doxazosin tedavisinden önce ve 12 hafta sonraki diyastolik fonksiyon parametreleri (ortalama standart sapma)

Parametreler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
E velositesi	0.070 ± 0.17	0.72 ± 0.16	0.65
A velositesi	0.73 ± 0.13	0.70 ± 0.13	0.39
E/A	0.097 ± 0.32	1.40 ± 0.33	0.14

Doxazosin biyokimya değerleri üzerine etkisi (Tablo IV)'de gösterilmiştir. Total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K), düşük dansiteli lipoprotein (LDL-K) üzerine düşürücü etkisi istatistiksel anlamlılık kazanmamıştır. Buna

rağmen Apa B değerini anlamlı olarak azaltmış ve ürik asit değerinde düşme oluşturmuştur ($p < 0.05$). Kan glukoz, trombosit, hemoglobin, lokosit, SGOT, SGPT, apa A değerleri üzerinde anlamlı değişiklik yapmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo IV. Doxazosin tedavisinden önce ve 12 hafta sonraki kan biyokimyası üzerine değişiklikleri (ortalama \pm standart sapma).

Biyokimya değeri	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Total kolesterol (mg/dl)	210 \pm 40	203 \pm 43	0.185
Trigliserid (mg/dl)	100 \pm 72	154 \pm 86	0.759
HDL (mg/dl)	45 \pm 9	45 \pm 7	0.782
LDL (mg/dl)	132 \pm 33	125 \pm 33	0.215
Apo-A (mg/dl)	140 \pm 15	138 \pm 15	0.470
Apo-B (mg/dl)	119 \pm 40	104 \pm 34	0.037
SGOT (mg/dl)	21 \pm 4	20 \pm 6	0.579
Üre (mg/dl)	15 \pm 7	14 \pm 3	0.436
Kreatinin (mg/dl)	0.9 \pm 0.8	0.8 \pm 0.1	0.325
Ürik asit (mg/dl)	5.1 \pm 1.5	4.7 \pm 1.4	0.017
Hemoglobin (gm/dl)	13 \pm 1.8	13 \pm 1.6	1.0
Glukoz (gm/dl)	110 \pm 31	105 \pm 39	0.792
Trombosit	246 \pm 53	252 \pm 70	0.61
Lokosit	6.68 \pm 1.7	5.49 \pm 1.78	0.407

TARTIŞMA

Çalışmamızda, hafif ve orta dereceli esansiyel hipertansiyonlu olgularda, alfa-1 blokeri Doxazosinin sistolik ve diyastolik kan basıncını azalttığını, sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlarını etkilemediği, sol ventrikül kitlesinde regresyona neden olurken, kan biyokimyasında Apo-B Ürik asit seviyelerini düşürdüğünü saptadık.

Doxazosin, periferik vasküler azaltarak, kan basıncını düşürmektedir (3). Daha önce yapılan çalışmalarda Doxazosinin total periferik rezistansı azaltırken, sistolik ve diyastolik kan basınçlarında anlamlı düşümlere yol açtığı saptanmıştır (3). 12 haftalık çalışmamızın kan basıncı sonuçları da Fahrenbach ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

Hemodinamik yüklenme sol ventrikül yapısını belirleyici en önemli faktördür. Arteriyel hipertansiyon sonucu LVH gelişmekte bu ise hipertansif hastalarda ani ölüm riskini arttırmaktadır (4). Bir çok antihipertansif ilaç ile yüksek kan basıncı kontrol altına alınabileceği gibi LVH'de geriletilmektedir. Bütün antihipertansif ilaçlar KB'nı düşürmelerine rağmen, LVH üzerine etkileri aynı değildir. Hidralazin ve minoksidil gibi direkt vazodilatatör ilaçların LVH'ne etkileri yok iken (5), anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ile kalsiyum kanal blokerleri ve beta bloker ilaçların hipertansif olgularda LVM'sinde regresyon yaptığı bilinmektedir (6,7). Alfa blokerler de LVM'sinde azalma yapmaktadırlar (3). Bu etkilerini, total periferik rezistans ile birlikte kan basıncında azalma ve antikatekolamin etkiyle başardığı bilinmektedir. Antihipertansif tedavi ile LVM azalması sağlanan hastalarda; sistolik fonksiyonların düzelebildiğini bildiren çalışmalar olduğu gibi (3), sistolik fonksiyonlarda değişme olmadığını bildiren çalışmalarda vardır (8). Bizde çalışmamızda LVM'de %8.7'lik azalma tespit etmemize rağmen,

sistolik fonksiyonlarda değişme olmadığını gözledik. Fahrenbach ve arkadaşlarının (3) 24 haftalık çalışmalarında, istirahatte kalp debisinde artış saptamışlardır. Çalışmamızda gerek FS ve gerekse kalp debisi (CO) anlamlı bir değişme göstermedi. Hipertansif hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğundan çok daha önce sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olduğu bilinmektedir (9). Bu diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak, erken diyastolde sol ventrikül yeterince genişleyememekte, diyastolik doluşta atriyal akım dönemine kaymaktadır. Bu ise Doppler ekokardiyo rafide A-velositesinin artmasına, E-velositesinin ise azalmasına, E/A oranının küçülmesine yol açmaktadır (10). Kalsiyum kanal blokerlerinin diyastolik fonksiyon bozukluğunu geriletmediği belirtilmiştir. Bu gerilemenin, myokardın kollajen miktarında

azalmaya ve hipertrofinin azalmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (11). Doxazosinin diyastolik fonksiyon parametrelerine etkisine ait erken dönem sonuçlarına ilişkin bir çalışma henüz mevcut değildir. Çalışmamızda E/A oranı, tedavi sonrası 1 üzerine çıkmasına rağmen istatistiksel anlamlılık kazanmadı. Doxazosin tedavisi sonrasında Apo B ve Ürik asit seviyelerinde anlamlı düşüşler saptanmıştır. T. Kolesterol, trigliserid, LDL, Apo-A seviyelerinde de tedavi sonrası düşmeler olmasına karşın istatistiksel anlamlılık kazanmamıştır.

Sonuç olarak günde tek doz 2 mg Doxazosin, hipertansiyon tedavisinde, kan basıncının düşürücü, sol ventrikül kitlesini azaltıcı, Apolipoprotein-B ve Ürik Asit düzeylerini düzeltici ajanlardan biri olarak emniyetle kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Koren MU, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-352.
2. Fouad FM, Slominski JM, Tarazi RC. Left ventricular diastolic function in hypertension, relation to left ventricular mass and systolic function. *J AM Coll Cardiol* 1984; 4: 1500-1508.
3. Fahrenbach MC, Yurgalevitch SM, Zmuda JM, Thompson PD. Effect of Doxazosin or Atenolol on exercise performance in physically active hypertensive men. *AM J Cardiol* 1995; 75: 258-263.
4. Shan DJ, De Maria, Kissio J, Meyman A. The committee on M-mode standardisation of the American Society of Echocardiography. Recommendation regarding quantification in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1079.
5. Yang SS, Entivoglio MS, Maranhao V, Goldberg H. From cardiac catheterization data to hemodynamic parameters 2nd. Philadelphia: Davis 1978; 90: 107.

6. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High blood Pressure. Arch Int Med 1988; 148: 1023-1029.
7. White WB, Schulman P, Karimeddine MK, Smith VE. Regression of left ventricular mass is accompanied by improvement in rapid ventricular filling following antihypertensive therapy with metoprolol. Am J Cardiol 1989; 54: 148-153.
8. Gerstenblith G, Schulman SP. Influence of ventricular mass regression on cardiac function in hypertensive elderly individuals. Eur J Clin Pharmacol 1990; 39: 25-84.
9. Dreslink GR, Frohlich ED, Dunn FG, Messerli FH, Suarez DH, Reisin E. Echocardiographic diastolic ventricular abnormality in hypertensive heart disease: Atrial emptying index. Am J Cardiol 1981; 47: 1987-1988.
10. Myreng Y, Smitesh OA, Rise C. Left ventricular filling at elevated diastolic pressures: relationship between transmitral Doppler flow velocities and atrial contribution. Am Heart J 1990; 119: 620-625.
11. Ruskoaho H, Savolainen ER. Effect of long term verapamil treatment on blood pressure, cardiac hypertrophy and collagen metabolism in spontaneously hypertensive rats. Cardiovasc Res 1985; 19: 355-362.