

Sistemik Hipertansiyonda Doksazosin'in Etkileri

Turhan KÜRÜM¹, Ayhan GÜRÇAĞAN¹, Birol ÖZKAN¹, Fatih ÖZÇELİK¹, Hasan KADI¹,
Armağan ALTUN¹, Gültac ÖZBAY²

ÖZET

Alfa-1 reseptör blokeri olan Doksazosin'in kan basıncı ve kan lipidleri üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla ; sistolik kan basıncı ortalama 172 mmHg, diyastolik kan basıncı ortalama 105 mmHg olan 8 erkek, 12 kadın hipertansiyonlu hastaya, 14 hafta süre ile ortalama 4.2 mg/gün ilaç verildi. Bu süre sonrasında hastaların kan basıncı ortalaması sistolik 142 mmHg'ya ($p < 0.001$), diyastolik 89 mmHg'ya ($p < 0.001$) indi. 14 hafta sonrasında, triglycerid düzeyi 150.9 mg/dl'den 128.4 mg/dl'ye ($p < 0.04$), ve Apo B düzeyi 140.8 mg/dl'den 115.4 mg/dl'ye ($p < 0.002$) düşüş gösterdi. Buna göre doksazosinin, hafif ve orta dereceli hipertansiyonlu hastaların, sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürmede etkin olduğu ve lipid profili üzerine de düzeltici yönde etki ettiği gösterildi.

Anahtar kelimeler: Doksazosin, Hipertansiyon, Lipidemi

SUMMARY

THE EFFECTS OF DOXAZOSIN IN SYSTEMIC HYPERTENSION

We tried to evaluate the effects of Doxazosin which is alfa-1 receptor blocking agent on hypertension and blood lipid profile. 8 hypertensive men and 12 hypertensive women whose mean systolic blood pressure was 172 mmHg and mean diastolic blood pressure was 105 mmHg were treated by Doxazosin that its mean dose was 4.2 mg/day and for 14 weeks. After 14 weeks, their mean systolic blood pressure was 142 mmHg ($p < 0.001$) and diastolic blood pressure was 89 mmHg ($p < 0.001$). Triglyceride level from 150.9 mg/dl to 128.4 mg/dl ($p < 0.04$) and Apo B level from 140.8 mg/dl to 115.4 mg/dl ($p < 0.002$) are decreased. According to these results, Doxazosin is effective for decreasing blood pressure and improving blood lipid profile in mild and moderate hypertensive patients.

Key words: Doxazosin, Hypertension, Lipidemia

Doksazosin, hipertansiyon tedavisi için geliştirilmiş uzun etki süreli, ileri derecede selektif bir post sinaptik alfa-1 adrenoseptör blokörüdür (1). Doksazosin etkisini tamamen düz kas hücre membranında bulunan alfa-1 adrenoseptörleri inhibe ederek gösterir. Kendisinin düz kaslar üzerinde direkt bir etkisi yoktur (2, 3). Doksazosin periferal damarların düz kaslarında bulunan alfa-1 adrenoseptörleri selektif ve güçlü bir şekilde bloke ederek, periferik vasküler rezistansı ve kan basıncını düşürür (4, 5, 6, 7). Doksazosinin en önemli özelliklerinden birisi de potent antihipertansif etkisine ek olarak total kolesterol, triglycerid ve

LDL-kolesterolü düşürmesi ve HDL-kolesterolü artırmasıdır (7, 8, 9, 10, 11).

Bu çalışma Doksazosin'in etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek, ortalama yeterli dozu bulmak ve plazma lipid ve lipoproteinleri üzerine olan etkisini ortaya koymak için yapılmıştır.

MATERIAL VE METOD

Hafif ile orta derecede sistemik hipertansiyonlu, ortalama yaşı 49.9 olan, 8 erkek, 12 kadın hastanın onayları alınından sonra çalışmaya başlandı.

¹ Araş.Gör. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

² Prof. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

TABLO I. Çalışma planı

Çalışma fazı	Placebo	Doz ayarlaması					
Visit sayısı	1	2	3	4	5	6	8
Zamanı (haftanın sonu)	0	2	4	6	8	10	14
Bilinçli onay	•						
Hastalık hikayesi	•						
Fizik Muayene	•						
Otururken/Ayakta kan basıncı,kalp atım hızı	•	•	•	•	•	•	•
EKG	•						
Ağırlık Ölçümü	•						•
Laboratuar testleri	•	•					•
Eşlik eden hastalık	•	•	•	•	•	•	•
Yan etki değerlendirmeye	•	•	•	•	•	•	•

Hasta Seçimi: Sakin durumda ve yatar konumda iken istirahat diyastolik kan basıncı 95 ile 115 mmHg arasında olan ve antihipertansif tedavi gören/görmeyen hastalar çalışmaya katıldı. Bütün hastalar çalışma öncesi muayene edildi ve önceki antihipertansif ilaç kullanımı kesilerek, 2 haftalık placebo kullanımlı arıtma dönemi uygulandı. Arıtma dönemi sonrası, 1 mgr/gün ilaç başlandı. Kan basıncı istenen düzeye inene veya önemli bir yan etki ortaya çıkana kadar 14 hafta süre ile her 2 haftada bir ilaç dozu artırıldı. Maksimal doz olarak bazı hastalarda 8 mgr/gün'e ulaşıldı. Esansiyel hipertansiyondan başka ciddi kardiyovasküler hastalığı, serebrovasküler yetmezliği olanlar veya 6 ay içinde serebrovasküler aksidan geçirenler, ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı, önemli hepatik veya renal yetmezliği, kollajen doku hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Uygulama metodu ve Gözlem: Tüm hastaların kan basınçları sabah aç olarak saat 10.00 da istirahat halinde, oturur durumda ve 2 dakikalık ayakta durma sonunda, sfigmomanometrik yöntemle (Korotkoff I-V), ikişer defa ölçüldü ve ortalamaları alındı.

Ölçümler o günde dozdan yaklaşık 4 saat sonra olmak üzere öğleden önce veya öğleyin yapıldı. 15 günlük aralarla toplam 7 visit ile 14 haftalık süre içinde değerler elde edildi. Bu hastaların aynı zamanda tedavi öncesi ve sonrası bakılan tam kan sayımı, rutin biyokimyasal değerler, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Triglyceridler, Apo A1, Apo -B ölçümleri yapıldı. Tablo 1 de çalışma planı gösterilmektedir. Bulgular paired student t testi ile değerlendirilerek, $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BÜLGÜLAR

Hastalar: Çalışmaya katılan 25 hastanın placebo öncesi ve sonrası ölçülen arteriel kan basıncı değerleri arasında anlamlı bir farklılık görülmeli. 2 hastada hedeflenen diyastolik kan

basıncı 95 mmHg altına, 8 mg/gün dozuna rağmen inmedi. Diğer 18 hastada ise hedeflenen kan basıncı değerine ulaşıldı. 5 hasta 7. visit öncesi çalışmadan çıkarıldı. 5 hastanın 1 tanesi ikametgah değişikliğinden, 2 tanesi düzensiz ilaç kullanımından ve diğer 2 tanesi vizitlere devam etmediğinden çalışma dışı bırakıldı.

Kalan 20 hastanın 12'si kadın, 8'i erkek olup ortalama yaş 49.4 olarak tesbit edildi.

Kan basıncı ve Kalp hızı: Placebo sonrası elde edilen değerlerle, tedavi sonrası elde edilen değerler karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı ayakta $172 \pm 10'$ den 142.10 ± 2 mmHg'ye ($p < 0.0001$), oturarak ise $173 \pm 2'$ den 143 ± 20 mmHg'ye ($p < 0.0001$), diyastolik kan basıncı ayakta $104 \pm 2'$ den 89 ± 1 mmHg'ye ($p < 0.0001$), oturarak ise $105 \pm 1'$ den 89 ± 2 mmHg'ye ($p < 0.0001$) düştü. (Tablo II.) Doksazosin ile ayakta kalp hızında ise anlamlı bir artış tesbit ($p < 0.0001$) edildi, oturur konumda ise 4 mgr'lık dozdan sonra anlamlı artış gözleendi ($p < 0.0000$). Ancak bu değerler hastanın hemodinamik durumunu etkileyebilecek düzeyde rahatsızlık oluşturmadı. Tablo II'de ve Şekil 1'de bulgular gösterilmiştir.

Plazma lipidleri: 20 hastanın 14 haftalık süre içinde, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Triglycerid ve Apo-B düzeylerinde anlamlı bir azalma tesbit edildi (sırasıyla $p < 0.04$ ve $p < 0.002$). Tablo III'de bulgular gösterilmiştir.

Tüm hastaların EKG'ları tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildi. Önemli bir değişiklik olmadı. Rutin biyokimyasal ve hematolojik değerlerde bozulma tesbit edilmedi.

Yan Etkiler: 20 hastanın tamamında ilacı kesmeyi gerektiren bir yan etki oluşmadı. Hastalardan 2 tanesi çarpıntı hissinden yakındı.

TARTIŞMA

Bu çalışma doksazosinin antihipertansif etkinliğini, lipid profili üzerine olan düzeltici

TABLO II. Doksazosinin haftalara göre kan basıncına etkisi

İnisiyal	4.H	6.H	8.H	10.H	14.H	P
SistAy	172.7	164.9	160.7	153	145.7	<0.001
DiasAy	104.9	99.4	96.6	92.4	91	<0.001
SisOt	173.5	165.4	160.1	153.4	146	<0.001
DiasOt	105.2	99.9	102.2	92.1	91.8	<0.001
NbAy	86.1	90.6	91.4	94.8	97.4	<0.001
NbOt	82.7	83.9	84.7	87.1	90	<0.001

SistAy:ayakta sistolik kan basıncı,DiasAy:oturarak sistolik kan basıncı, SistOt:oturarak sistolik kan basıncı,DiasOt:oturarak diastolik kan basıncı, NbAy: ayakta nabız sayısı,BnOt :oturarak nabız sayısı P:14. hafta sonu değerlerinin piasebo sonrası değerlerle karşılaştırılması

etkisini ve ilaca toleransı değerlendirmek amacıyla, hafif ve orta dereceli esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılmıştır.

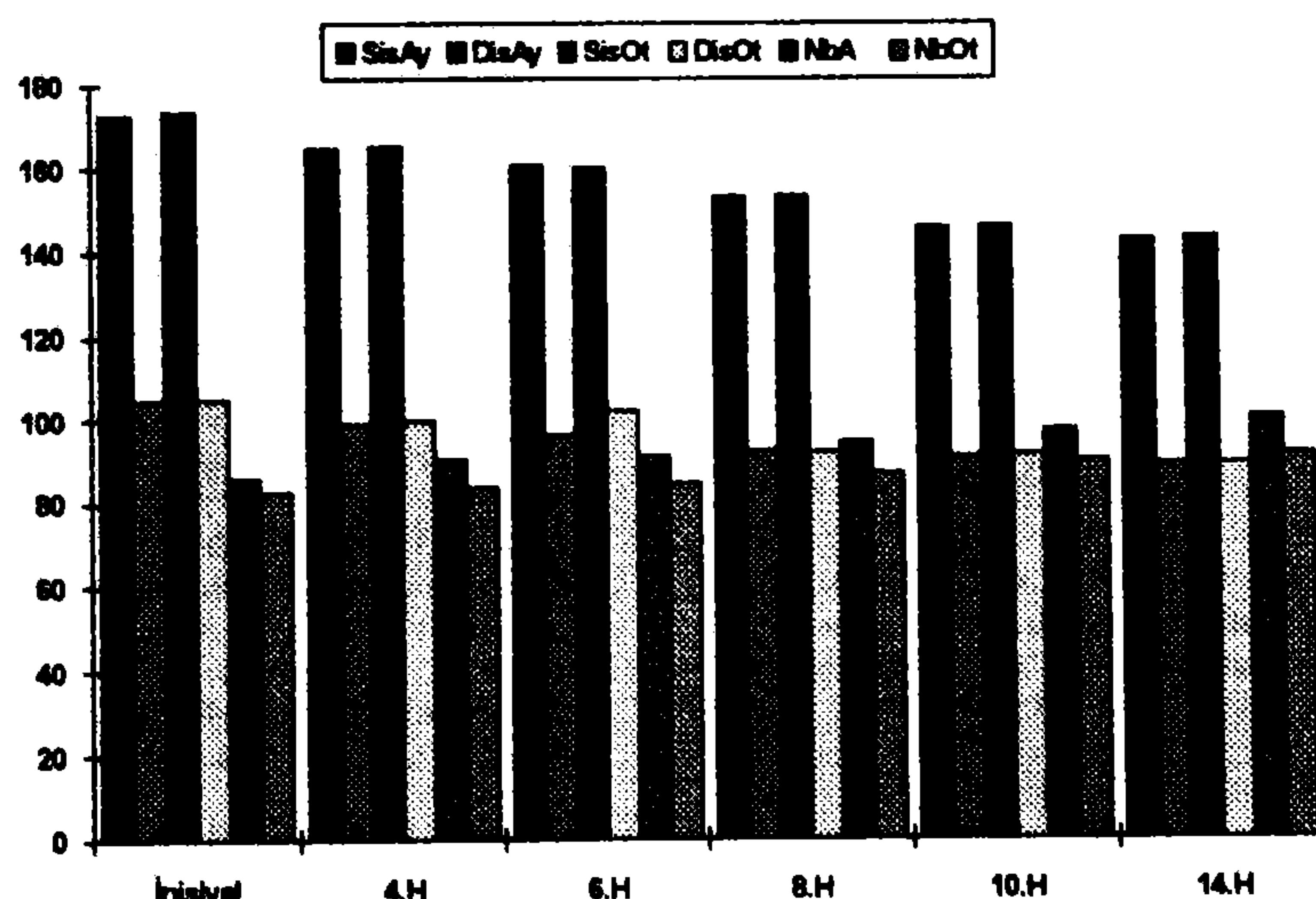
Doksazosinin sistemik hipertansyonda günde tek doz olarak kullanımı sonrası elde edilen antihipertansif etkinliği ; kalsiyum kanal blokörleri, ACE inhibitörleri ve beta-blokörlerle karşılaşıldığında bu ajanlar kadar etkili olduğu görülmektedir (11)

Antihipertansif etkinliği için seçilen cohort gruplarında (1, 2, 5) ve çok merkezli çalışmalarda (3, 4, 6, 12, 13) günlük ortalama 4 mgr. doz yeterli olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da 14 hafta süresince 20 hastalık bir grup üzerinde ortalama 4.2 mgr.'lık doz yeterli olarak tesbit edilmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basınçları başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında önemli derecede düşüş elde edilmiştir.

8 hafta süreli 32 kişilik ciddi hipertansiyonu olan bir grupta ortalama 6.7 mg dozla, otururken kalp hızında anlamlı bir artış,sırtüstü yatarken ise anlamlı bir azalma tesbit edilmiştir (4). Yine

ortalama yaşı 55 olan ve ortalama günlük doz olarak 3.5-4.1 mg kullanılan bazı gruptarda ise kalp hızında anlamlı bir değişim olmamıştır (1, 2, 3, 13). Ortalama 3.3 mgr günlük dozun kullanıldığı 19 kişilik bir grupta ise 14 haftalık çalışma süresi içinde kalp hızında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (5). Ancak bu düşüşün açıklaması yazarlar tarafından yapılamamıştır. Ames ve arkadaşları (6) tarafından yapılan piasebo kontrollü 67 kişilik bir grupta ise ayakta kalp hızında anlamlı bir artış ilaçın alımından yaklaşık 4 saat sonra tesbit edilmiştir. Doksazosinin intravenöz verilmesinden sonra 1 saat içinde kalp hızında hem ayakta hemde sırtüstü yatarken anlamlı bir yükselme görülmüş olup, anlamlı derecede en büyük artış tek doz veya bölünmüş dozlar olarak verildiğinde 4 saat sonra saptanmıştır (7). Bu dozdan 24 saat sonra ise kalp hızında hem yatarken hemde ayakta hafifçe azalma elde edilmiştir (7).

Bizim çalışmamızda ise ortalama 4.2 mg'lık doz kullanımıyla 14 hafta süresince kalp hızında hem otururken hem de ayakta anlamlı bir artış



ŞEKİL I. Çalışma süresince elde edilen değerlerin grafiksel durumu

TABLO III. Lipid profilinin çalışma öncesi ve sonrası elde edilen değerlerinin karşılaştırılması

	Placebo /2.hafta	14.hafta	p*
Kolesterol (mg/dl)	209.9	201.1	<0.2
HDL-kol (mg/dl)	45.4	44.6	<0.1
LDL-kol (mg/dl)	133.1	135.6	<0.7
Triglycerid (mg/dl)	150.9	128.4	<0.04*
Apo A-1 (mg/dl)	136.4	126.4	<0.1
Apo B (mg/dl)	140.8	115.4	<0.002*

p:14.hafta değerlerinin placebo değerleri ile karşılaştırılması*

tesbit edilmiştir. Hastalarımız sabah dozunu aldıktan 2-4 saat sonra görüldüklerinden dolayı nabız hızındaki artışı doksazosinin kalp hızı üzerine zamana bağlı olarak ortaya çıkan bu etkisinden olabileceği şeklinde yorumladık.

Çünkü doksazosinin negatif feed-back kontrolü ile noradrenalin salınımını düzenleyen presinaptik alfa-adrenozeptörler üzerine olan minimal tesiri nedeniyle sürekli oral kullanımı sonucu gelişen refleks taşikardi yapıcı etkisi vardır (7, 10). 14 haftalık doksazosin tedavisi sonrası lipid profili üzerine olan düzeltici etkisini triglyceridler ve aterojenik yapıdaki LDL-kolesterolün major fraksiyonu olan apolipoprotein B-1 düzeyinde anlamlı düşüşler elde ederek tesbit ettik. Diğer fraksiyonlarda düşme saptamayışımızı olgu sayımızın azlığına bağladık. Ortalama 4.1 mg dozun kullanıldığı 53 kişilik bir çalışma grubunda (2) 14 haftalık süre içinde lipit profili üzerine düzeltici etki sağlanamazken, 96 kişilik bir grupta ise serum

kolesterol ve triglycerid düzeylerinde anlamlı olmayan bir düşüş tesbit edilmiştir (3).

Yine 153 kişilik bir çalışma grubunun ortalama 2.4 mg kullanılarak 54 hafta süreli tedavisi sonrasında sadece total kolesterol düzeyinde önemli bir düşme tesbit edilmiştir (12). Ayrıca ortalama günlük doz olarak 4.3 mg doksazosinin 34 kişilik bir grupta total kolesterol ve triglycerid düzeylerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır (1). Ancak doz arttıkça hipolipemik etkisinin arttuğuna dair bir bulguya literatürde rastlanmamıştır.

Apolipoproteinler üzerine doksazosinin etkinliğini gösteren çalışma yoktur. Sadece diğer bir alfa-blokör olan prazosinle yapılan çalışma vardır ve bununla önemli bir düşüş sağlanmamıştır (11). Bu yüzden çalışmamızda elde ettiğimiz aterojenik yapıdaki LDL-kolesterolün major fraksiyonu olan Apo B-1 düzeyindeki düşüş dikkat çekicidir.

20 kişilik çalışma grubumuzdaki 2 hastada tedavi kesilmesini gerektirmeyen çarpıntı hissi dışında başka bir yan etkiye rastlanmadı. Hiç bir hastada ilk doz etkisi gözlenmedi. Çalışma süresince bütün hastalar tedaviye uyum gösterdiler.

Sonuç olarak; doksazosin'in hafif ve orta derecedeki hipertansiyon tedavisinde günde tek doz olarak verildiğinde, etkili ve iyi tolere edilen bir ilaç olduğu ve lipid profili üzerine düzeltici etkisi nedeniyle, koroner kalp hastalığı oluşumundaki risk faktörlerine sahip hastalarda, ilk basamak antihipertansif tedavi seçenekleri arasında yer almazı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Arie L et al., Doxazosin in the treatment of mild and moderate essential hypertension in general medical practice. *Am Heart J*; 116:1757-62, 1988.
2. Daniel P., Clinical experience with doxazosin in general medical practice in the Netherlands. *Am Heart J* 121:341-5, 1991.
3. Bonnet G. A multicenter study of doxazosin in the treatment of essential hypertension in France. *Am Heart J*. 121(1):335-340, 1991..
4. Soltero I., Guavera J., Silva H., Valesco M.: A multicenter study of doxazosin in the treatment of severe essential hypertension. *Am Heart J*. 116:1767, 1988.
5. Rubio-Paez D., Mendez G., Cano M., Silva H.: Doxazosin efficacy as single daily dose therapy in mild to moderate essential arterial hypertension. *Current therapeutic research*. 45:S, 1989.
6. Ames R., Chrysant S., Gonzales F., Schnaper H., Spann S.: Effectiveness of doxazosin in systemic hypertension. *Am J Cardiol*; 64:203-208, 1989.
7. Young R., Brodgen R.: Doxazosin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in mild or moderate hypertension. *Drugs*; 35:525-541, 1988.
8. Scoffield R., Reid J.: The clinical efficacy of doxazosin. *Rev. Contemp. Pharmacother*, 3:23-36, 1992.
9. Pool J.: Effects of doxazosin on serum lipids: A review of the clinical data and molecular basis for altered lipid metabolism. *Am Heart J*; 121:251-60, 1991.
10. Drug reviews from the formulary Doxazosin/Erythromycin salts. *Hospital Pharmacy* 24:808-10, 1989.
11. Krone W., Nagele H.: Effects of antihypertensives on plasma lipids and lipoprotein metabolism. *Am Heart J*; 116:1729, 1988.
12. Manos J.: A long-term study of doxazosin in the treatment of mild or moderate essential hypertension in general medical practice. *Am Heart J*; 121:346-51, 1991.
13. Rosenthal J.: Clinical experience with doxazosin in general medical practice. *Am Heart J*; 116:1748, 1988.