

Hafif ve Orta Şiddetli Hipertansiyonlularda Çeşitli Antihipertansiflerin Klinik ve Metabolik Etkileri

THE CLINICAL AND METABOLIC EFFECTS OF VARIOUS ANTIHYPERTENSIVES ON MILD AND MODERATE HYPERTENSION

Yesan KARTER*, Aydın TUNÇKALE**, Adnan YALDIRAN***, Fikret SİPAHİOĞLU***, Esin ÖZTÜRK***

* Yrd.Doç.Dr.İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Genel Dahiliye BD,
** Uz.Dr.İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Genel Dahiliye BD,
***Prof.Dr.İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Genel Dahiliye BD, İSTANBUL

Özet

Çalışmamızda hafif/ve orta hipertansiyonlu 218 hastada, indapamid (Grup 1; n=50), nifedipin (grup 2; n=45), atenolol (Grup 3; n=25), enalapril (Grup 4; n=49) monoterapileri ile indapamid + nifedipin (grup 5; n=24) ve indapamid + enalapril (Grup 6; n=25) kombinasyonlarının sistolik ve diyastolik kan basınçları, kalp hızı, lipid profili, glukoz, üre, kreatinin, ürik asit ve elektrolit değerleri üzerine olan etkileri karşılaştırıldı. 2.95 mg indapamid, 29.1 mg nifedipin, 40 mg atenolol ve 9.7 mg enalapril ile sistolik ve diyastolik kan basınçlarının tüm gruplarda etkin şekilde düştüğü görüldü. Hedefdiyastolik kan basıncına ulaşıldıktan sonra tedaviye 12 hafta devam edildi. Enalapril, nifedipin, indapamid ve kombinasyon gruplarının lipid profilleri üzerine etkisi görülmedi. Atenolol grubunda HDL anlamlı şekilde düşerken, trigliserid ve VLDL düzeyleri anlamlı şekilde yükseldi.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, Antihipertansif tedavi, Metabolik etkiler

TKlin Kardiyoloji 1997, 10:93-98

Epidemiyolojik çalışmalar koroner kalp hastalığı için, hipertansiyonun önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Ancak hipertansiyon dışında etkili başka risk faktörleri olduğu da bilinmektedir. Bu risk faktörleri, erkek cinsiyet, kolesterol yüksekliği, düşük dansiteli lipoprotein, kolesterolü yüksekliği, trigliserid yüksekliği, yüksek

Geliş Tarihi: 01.04.1997

Yazışma Adresi: Dr.Yesari KARTER
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Genel Dahiliye BD,
İSTANBUL

TKlin .1 Cardiol 1997, 10

Summary

In 218 patients with mild to moderate hypertension, the effects on systolic and diastolic blood pressure, heart rate, lipid profiles, glucose, urea creatinine, uric acid and electrolytes of indapamide (Group 1; n=50), nifedipine (Group 2; n=45), atenolol (Group 3; n=25), enalapril (Group 4, n=49) and combinations of indapamide + nifedipine (Group 5; n=24) and indapamide + enalapril (Group 6; n=25) are compared and reported here. It was seen that systolic and diastolic blood pressure were effectively reduced in all groups with 2.95 mg indapamide, 29.1 mg nifedipine, 40 mg atenolol ve 9.7 mg enalapril. After dose titration to goal diastolic blood pressure, patients continued treatment for a further 12 weeks. There was no significant difference among the groups. Enalapril, nifedipine, indapamide and combination groups were seen to have no effect on blood lipids and lipoproteins. In atenolol group triglycerides and VLDL levels increased significantly while HDL decreased significantly.

Key Words: Essential hypertension, Antihypertensive therapy, Metabolic effects

T Klin J Cardiol 1997, 10:93-98

dansiteli lipoprotein kolesterolü düşüklüğü, obezite, glukoz intoleransı, diyabetes mellitus, kardiyomegali, sol ventrikül hipertrofisi, nikotin kullanımınıdır (1,2). Modern hipertansiyon tedavisi tüm bu risk faktörleri gözönüne alınarak yapılmaktadır ve yalnızca kan basıncını düşürmenin yeterli olmadığı açıktır (3-5). Yalnızca kan basıncını düşürmek hedeflendiğinde seçilecek antihipertansif, var olan bir hastalığı ya da metabolik bozukluğu arttırabilir ya da ortaya çıkmasına neden olabilir. Diğer bir deyişle ilaç seçiminde gelenekselleşmiş belli kural ve sıralara uymak yerine tedaviye alınacak her hasta ayrı bir olgu olarak

düşünülmeli ve içinde bulunduğu metabolik duruma göre ele alınarak bireyselleştirilmiş tedaviye yönelinmelidir. Klinisyenlerin hipertansiyonlu hastalarını tedavi etmek için değişik sınıftan ilaçlar arasından seçim yapmak zorunda oldukları dikkate alınırsa hipertansiyonda bireyselleştirilmiş tedavi ancak çeşitli gruptan antihipertansif ilaçların klinik ve metabolik etkilerinin ne olduğu bilinirse mümkündür.

Biz de bu çalışmamızda bilinen bazı antihipertansif ilaçların kan basıncı ve metabolik değişkenler üzerine olan etkilerini araştırdık.

Yöntem ve Gereç

Çalışmaya Genel Dahiliye Bilim Dalı polikliniğine başvuran diyastolik kan basıncı 95-114 mmHg arasında olan hafif ve orta şiddette esansiyel hipertansiyonlu toplam 223 hasta alındı. Hastalar rastlantısal olarak dört gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalar 2.5-5 mg indapamid (n=50; 12 erkek, 38 kadın), ikinci gruptaki hastalar 20-40 mg nifedipin (n=48; 19 erkek, 29 kadın), üçüncü gruptaki hastalar 25-100 mg atenolol (n=27; 8 erkek, 19 kadın), dördüncü gruptaki hastalar ise 10-20 mg enalapril (n=49; 18 erkek, 31 kadın) ile tedavi edildi. İndapamid grubunda yer alan bir grup hastada ise doz arttırımı yerine yine rastlantısal olarak iki yeni grup oluşturuldu ve kombinasyon tedavisi uygulandı. Bu amaçla beşinci gruptaki hastalara 2.5 mg indapamid 30 mg nifedipin (n=24; 12 erkek, 12 kadın) ve altıncı gruptaki hastalara da 2.5 mg indapamid ve 10 mg enalapril (n=25; 6 erkek, 19 kadın) verildi. Çalışmaya daha önce hipertansiyon tedavisi görmemiş ya da görmekte olan olgular alındı. Halen tedavi görmekte olan hastaların kullanmakta oldukları antihipertansif iki hafta süre ile kesildi. Kan basınçları standardize edilmiş civalı manometre kullanılarak 20 dakikalık istirahatten sonra oturur pozisyonda ölçüldü ve Korotkoff faz 5 değeri diyastolik kan basıncı olarak kabul edildi. Ciddi ya da sekonder hipertansiyonu olanlar, son üç ay içinde miyokard infarktüsü geçirenler, sinüs bradikardisi (f<50 vuru/dak.) olanlar, gebe ya da süt verenler, serebrovasküler hastalık geçirenler, kararsız angina pektoris ya da kalp yetersizliği olanlar ile böbrek yetersizlikli (kreatinin > 190 pmol/L) olgular çalışma dışı tutuldu. Yakın geçmişte fazla miktarda alkol alımı öyküsü olanlar, antihipertansif ilaç kullananlar ve çalışmada kul-

lanılan herhangi bir ilaca karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalar da çalışmaya alınmadı.

Çalışma üç döneme ayrıldı: Başlangıç dönemi, doz titrasyonu dönemi ve idame tedavisi dönemi.

Başlangıç döneminde tüm olgulardan tam kan sayımı, total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü (LDL-C), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (HDL-C), çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü (VLDL-C), glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, elektrolit seviyeleri ölçüldü. Bu dönemde birinci gruba 2.5 mg indapamid, ikinci gruba 20 mg nifedipin, üçüncü gruba 10 mg enalapril, dördüncü gruba da 25 mg atenolol başlandı.

Doz titrasyonu döneminde ikişer haftalık aralar ile hastaların kan basınçları kontrol edildi. Ölçümler ilaçların alımından 2-4 saat sonra yapıldı (3,5). İki hafta sonunda diyastolik kan basıncı değerlerinde 10 mmHg düşüş görülenlerde ya da basınç değeri 90 mmHg'nm altına inenlerde aynı dozla idame dönemine geçilirken diğerlerinde hedeflenen kan basıncı düzeyine ulaşana kadar iki haftalık aralarla doz ayarlaması yapıldı. Gereken olgularda iki haftalık aralarla indapamid 5.0 mg'a, nifedipin önce 30 mg'a sonra 40 mg'a, enalapril önce 15 mg'a sonra 20 mg'a, atenolol ise önce 50 mg'a sonra da 100 mg'a çıkarıldı. Belirtilen doz ayarlamalarına rağmen 6 hafta sonunda etkin düşüş sağlanamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 2.5 mg indapamid ile etkin düşüş sağlanamayan bir grup hastada da doz arttırımı yerine iki yeni grup oluşturuldu ve bir gruba 30 mg nifedipin, diğer gruba da 10 mg enalapril eklendi.

İdame döneminde etkin doz ile tedavi 12 hafta sürdürüldü. Oniki hafta sonunda tedavi öncesi değerlendirilen değişkenlere bir kez daha bakılarak çalışma sonlandırıldı.

Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında iki hafta ara ile 12 derivasyonlu EKG'leri çekildi ve aritmi ve ST-T değişiklikleri açısından değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmelerde Student-t testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak verildi.

Bulgular

Çalışmayı 218 hasta tamamladı. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Gruplar

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

	Grup 1 (n=50)	Grup 2 (n=45)	Grup 3 (n=25)	Grup 4 (n=49)	Grup 5 (n=24)	Grup 6 (n=25)
Erkek*	12(%24)	17(%38)	6(%24)	18(%37)	12(%50)	6(%24)
Kadın*	38(%76)	28(%62)	19(%76)	31(%63)	12(%50)	19(%76)
Yaş (yıl)*	51±13	55±10	55±11	54±11	54±8.0	55±9.0
VKİ (kg/m ²)*	24.7±3.5	26.6±3.3	26.4±4.5	26.9±3.7	25.5±3.2	26.5±3.4
Sistolik kan basıncı (mmHg)*	169±20	181±23	170±20	173±19	180±21	180±21
Diyastolik kan basıncı (mmHg)*	104±14	111±12	105±9.0	106±13	109±19	111±14

*Gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ; sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından anlamlı fark yoktu.

Tablo 2. İlaç gruplarında tedavi öncesi ve sonrası sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri

İlaç Grubu	SİSTOLİK		Eşli t testi	DİASTOLİK		Eşli t testi
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
İndapamid	171±20	150±21	p<0.001	107±14	93±12	p<0.001
Nifedipin	181±23	156±28	p<0.001	111±12	92±14	p<0.001
Atenolol	170±20	148±22	p<0.001	105±9	91±10	p<0.001
Enalapril	173±19	145±19	p<0.001	106±13	90±10	p<0.001
İndapamid + Nifedipin	177±23	152±26	p=0.003	109±19	94±21	p=0.08
İndapamid + Enalapril	180±21	148±28	p<0.001	111±14	90±13	p<0.001
Tek Yönlü Varyans Analizi	p=0.11	p=0.28		p=0.29	p=0.79	

cinsiyet dağılımı ve yaş açısından karşılaştırılabilir idi (p>0.05). Gruplar arasında vücut kitle indeksi (VKİ) açısından da fark yoktu (p>0.05).

Hastalara kullanılan ortalama ilaç dozları indapamid grubunda 2.95±0.9 mg, nifedipin grubunda 29.1±8.1 mg, atenolol grubunda 46.0±27.9 mg ve enalapril grubunda ise 9.6±3.3 mg idi.

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve sonrası sistolik ve diyastolik kan basınçları Tablo 2'de görülmektedir. Kullanılan tüm antihipertansif ilaç gruplarında sistolik kan basınçları etkin şekilde düştü. İndapamid + enalapril grubunda sistolik kan basıncının daha fazla düştüğü görülmekte ise de bu fark anlamlı değildi. Diyastolik kan basınçları da tüm gruplarda anlamlı olarak düştü. Burada da indapamid + enalapril grubunda daha fazla bir düşme görülmektedir. Ancak bu farklılık da anlamlılık düzeyinde değildi.

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve sonrası metabolik değerleri Tablo 3'de görülmektedir. İndapamid grubunda anlamlılık göstermeyen

kan şekeri yükselmesi ve potasyum düşmesi saptandı. Ürik asit düzeyi yalnızca indapamid grubunda yükselirken diğer grupların tamamında düştü. Ancak bu değişiklikler anlamlı değildi. İlaçların hiçbirinin kullanılan dozlarda üre ve kreatinin düzeylerine etkisi olmadı.

İndapamid ve atenolol kullanan hastalarda HDL düzeyleri düştü. Bu düşme atenolol grubunda daha belirgin ve anlamlı (p<0.001) idi. Trigliserid düzeyleri indapamid, nifedipin ve atenolol gruplarında yükselirken enalapril grubunda düştü. Ancak yalnızca atenolol grubundaki değişiklikler anlamlılık taşıyordu. Kolesterol düzeylerinde hiçbir grupta anlamlı bir değişiklik bulunmadı. LDL düzeyi indapamid, nifedipin ve enalapril gruplarında yükselme gösterirken anlamlı bulunmadı. VLDL düzeylerinde ise atenolol ve enalapril gruplarında anlamlı derecede artış görüldü.

Atenolol grubundaki hastaların kalp hızları anlamlı olarak azalırken (p<0.001), diğer ilaç gruplarının kalp hızı üzerine etkisi olmadı. Ayrıca te-

Tablo 3. İlaç gruplarının metabolik parametreler üzerine olan etkileri

	İndapamid		Nifedipin		Atenolol		Enalapril		İndapamid Nifedipin		İndapamid Enalapril	
	Tedavi		Tedavi		Tedavi		Tedavi		Tedavi		Tedavi	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
Şeker (mg/dl)	95±22	97±22	100±18	99±19	109±3	109±27	109±47	106±35	106±35	106±35	106±4	108±30
Üre (mg/dl)	45±14	44±11	44±15	45±12	38±11	39±8.7	46±13	45±10	42±10	42±9.1	44±12	42±10
Kreatinin (mg/dl)	1.1±0.3	1.2±0.2	1.1±0.3	1.1±0.3	1.2±1	1.1±0.1	1.2±0.4	1.2±0.3	1.1±0.3	1.1±0.2	1.1±1	1.1±0.1
Potasyum (mEq/L)	4.3±0.5	4.2±0.3	4.2±0.5	4.3±0.6	4.4±0.5	4.4±0.4	4.4±0.5	4.4±0.4	4.2±0.6	4.3±0.5	4.3±0.4	4.3±0.6
Kolesterol (mg/dl)	215±48	219±56	224±55	223±53	213±39	215±44	225±57	222±58	227±62	222±66	227±53	215±42
HDL (mg/dl)	44±12	42±0.1	43±16	39±11	45±12	39±9.3*	41±12	40±11	41±12	46±11	46±11	43±11
LDL (mg/dl)	139±40	144±32	148±47	150±46	149±61	146±61	152±50	153±50	141±43	140±45	151±43	144±35
VLDL (mg/dl)	33±14	33±13	32±13	32±10	33±13	37±13*	33±16	34±15	39±17	40±22	37±17	36±138
Trigliserid (mg/dl)	154±71	155±64	186±79	190±70	161±66	169±61*	178±90	174±83	165±73	165±73	159±61	159±61
Ürik asit (mg/dl)	5.1±1.0	5.2±0.9	4.8±0.9	4.8±0.8	4.9±1.0	4.7±0.5	4.9±0.9	4.7±1.0	4.9±0.8	4.8±0.8	5.2±1.2	4.9±1.0

*Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$). Çalışma öncesi gruplar homojen olup aralarında fark yoktur.

davi süresince nifedipin kullanan bir hastada ritim atriyum fibrilasyonuna dönüştü, ancak bu değişiklik de ilaç ile ilgili bulunmadı.

İlaç gruplarında görülen istenmeyen etkiler de Tablo 4'de görülmektedir. İstenmeyen etkiler genellikle hafif idi ve ilaç kullanımına devam edilirken geriledi. Nifedipin kullanan üç hasta* çarpıntı, yüzde kızarıklık ve şiddetli baş ağrısı nedeniyle, atenolol kullanan iki hasta aşırı yorgunluk ve libido azalması nedeniyle, indapamid kullanan bir hasta da yine libido azalması nedeniyle çalışmayı tamamlayamadı. İlaçların yalnız kullanıldıklarında görülen istenmeyen etkiler kombine tedaviler sırasında görülmedi.

İrdeleme

Çalışmamız hedeflenen antihipertansif etkiyi sağladıktan sonraki oniki haftalık idame süresini kapsamakta olup, 218 hastadan oluşmaktadır. Bu tarz çalışmalar sürenin kısa ve olgu sayısının az olması nedeniyle eleştirilebilir. Ancak bu tür çalışmaların getirdiği avantajlar da vardır. Homojen

gruplar oluşturulabilmekte, hastaların metabolik durumları sabit tutulabilmektedir. Uzun süreli çalışmaların aksine, çalışma dışı ilaçlar kesilebilir. Ayrıca büyük bir grup içinden seçerek alma şansına sahip olduğumuzdan hastalar ile daha iyi iletişim kurulabilir (6).

Çalışmamızda kullanılan ilaç ya da ilaç kombinasyonlarıyla tüm gruplarda kan basınçları etkin şekilde düştü ve gruplar arasında antihipertansif etki açısından anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda atenolol ile belirgin negatif kronotropik etki görüldü. Bu Giorgi (7), Floras (8) ve Greminger (9)'in çalışmalarında elde edilen sonuçlar ile uyumludur.

Lipid profili üzerine olan etkiler kıyaslandığında indapamid, enalapril, nifedipin ve kombinasyonların herhangi bir olumsuz etkisine rastlanmaz iken atenolol kullanan grupta HDL düzeyinde anlamlı düşüş, VLDL ve trigliserid düzeylerinde ise anlamlı yükselme saptandı. Rabkin (10) atenololdeki metabolik istenmeyen etkinin, diğer selektif olmayan β -blokeiere kıyasla daha az olduğunu açık-

Tablo 4. İlaç gruplarında yan etki oluşan vaka sayısı ve yüzdeleri (Sayı (Yüzde))

Yan Etkiler	İndapamid		Nifedipin		Atenolol		Enalapril		İndapamid Nifedipin		İndapamid Enalapril	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Baş dönmesi	2	4	3	6	--	--	--	--	2	8	1	4
Bulantı	2	4	1	2.2	3	12	--	--	2	8	2	8
Kusma	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Senkop, postural hipotans.	--	--	--	--	2	8	--	--	--	--	--	--
İlk doz hipotansiyon	--	--	--	--	--	--	2	4	--	--	--	--
Başağrısı	--	--	5	11	--	--	--	--	--	--	--	--
Flushing	--	--	70	15	--	--	--	--	--	--	--	--
Letarji	--	--	2	4.4	2	8	--	--	--	--	--	--
Empotans libido azalması	1	2	--	--	1	4	--	--	--	--	--	--
Öksürük	--	--	--	--	1	4	2	4	--	--	--	--
Ödem	--	--	2	4.4	--	--	1	2	--	--	--	--
Tad alma bozukluğu	--	--	--	--	--	--	3	6	--	--	--	--
El ve ayaklarda soğuma	--	--	--	--	3	12	--	--	--	--	--	--
Çarpıntı	--	--	8	18	--	--	--	--	--	--	--	--
Ağız kuruluğu	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Somnolans	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Ayaklarda kramp	1	2	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Terleme	--	--	7	15	--	--	--	--	--	--	--	--
Karın ağrısı	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Yorgunluk	4	8	--	--	4	16	--	--	--	--	--	--
Steak basması	--	--	5	11	--	--	--	--	--	--	--	--
Uykusuzluk	--	--	--	--	2	8	--	--	--	--	--	--
Konjestif kalp yetmezliği	--	--	--	--	1	4	--	--	--	--	--	--

lamış olmasına rağmen Carruthers (11), Lehtonen (12), Brunner (13) ve Lithel (14)'de daha önce yaptıkları çok sayıda olguyu içeren çalışmalarda atenololün benzer etkilerini göstermişlerdir. Oslo çalışmasında Leren (15) atenololün trigliseridlerde artışa neden olduğunu, ancak farkın istatistiki anlamlılık taşımadığını belirtmiş, ancak Giorgi (16) çalışmasında total kolesterol düzeyinde %2.2 ve trigliserid düzeyinde %11 artış, HDL düzeyinde ise %6.9 düşüş olduğunu ve farkın istatistiki anlamlılık taşıdığını bildirmiştir. (3-blokerlerin lipid metabolizması üzerine olan olumsuz etkilen onların yararlı etkilerini gölgeleyebilir. İdeal bir antihipertansif ilacın metabolik durumda bir değişiklik yapmaması gerektiğine inanılmaktadır.

Sonuç olarak karşılaştırdığımız gruplar arasında benzer düzeyde antihipertansif etki saptandı. Rowland ve arkadaşlarının 2.5 mg indapamid uyguladığı hastaların %80'inde etkin düşüş görülürken, bizim çalışmamızda bu değer %84'e

ulaşmaktadır. Bu dozda gerek Rawland'm çalışmasında, gerek bizim çalışmamızda istenmeyen etki görülmemiştir (17). Doz arttırılan %16 vakada kan şekeri, ürik asit düzeyinde artış, potasyumda düşüş olmakla beraber bu değişiklikler anlamlı bulunmamıştır. Slotkoff (17) çalışmasında hastalarına 2.5-5 ve 10 mg indapamid uygulmuş ve 5 mg kullandığı hastalarında %25 gibi hipopotasemi görürken, 10 mg kullananlarda bu değer %53'e çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda, 5 mg kullandığımız hastalarda potasyum düzeyinde düşüş görülmele birlikte, bu düşüş tedavi gerektirecek düzeyde değildir ve istatistiki anlam taşımamaktadır.

İndapamid ile etkin şekilde kan basıncı düşmeyen olgularda kombinasyon tedavisi uygulamakla indapamid dozunu arttırmanın kan basıncı üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığı görüldü. Ancak literatürde belirtilen (18) hipopotaseminin oluşmaması için doz arttırımı yerine kombine tedavinin daha uygun olacağı düşünüldü.

Çalışmamızda monoterapilerin etkinlikleri de benzer bulunmuştur. Chaignon (19) tarafından yapılan ve indapamid ve nifedipin monoterapilerini karşılaştıran çalışmada benzer düzeyde etkinlik saptanmış ve metabolik durumda olumsuz bir etki görülmemiştir. Yine Gama (20) tarafından yapılan ve enalapril ile atenolol monoterapilerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da adı geçen antihipertansiflerin etkinliklerinde bir farklılık bildirilmemiştir. Oysa atenolol metabolik olarak lipid profili üzerine olumsuz etki göstermektedir ve bu da ateroskleroz riskini arttırmaktadır.

Tüm bu veriler hipertansiyon kavramının yalnızca yüksek kan basıncından ibaret olmadığını, metabolik sendromun bir parçası olarak ele alınması ve tedavinin metabolik özelliklere göre düzenlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kanuel WB. Epidemiology of essential hypertension: The Framingham experience. *Proc R Coll Phys* 1991; 21:273-87.
2. Koksall S, Karter Y, Tunçkale A, Vehit S, Yaldiran A et al. Hipertansiyon vakalarının epidemiyolojik yönden değerlendirilmesi. 5. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı, İstanbul, 12-16 Eylül 1996: 591-6.
3. Julius S. Clinical implications of pathophysiologic changes in the midlife hypertensive patient. *Am Heart J* 1991; 122:886-91.
4. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321:866-73.
5. Ames RP. The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins: II. Nondiuretic drugs. *Drugs* 1986; 32:335-7.
6. Teren P, Eide I, Foss OP et al. Antihypertensive drugs and blood lipids: The Oslo study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4(Suppl 2):222-4.
7. Giorgi G, Legrimento JM, Fiorovanti OF et al. A comparative study of doxazosin versus atenolol in mild to moderate hypertension. *Am Heart J* 1988; 116:1801-05.
8. Floras JS, Hassan MO, Jones JV. Ambulatory blood pressure and its variability during randomized double-blind administration of atenolol, metoprolol, pindolol and long acting propranolol in subjects with mild to moderate hypertension. *Drugs* 1983; 25(Suppl 2): 19-25.
9. Greminger P, Vetter H, Bocrlin HJ et al. A comparative study between 100 mg atenolol and 20 mg pindolol slow-release in essential hypertension. *Drugs* 1983; 25(Suppl 2):37-41.
10. Rabkin SW. Mechanisms of action of adrenergic receptor blockers on lipids during antihypertensive drug treatment. *J Clin Pharmacol* 1993; 33:286-91.
11. Carruthers G, Dessain P, Fodor G, Newman C et al. Comparative trial of doxazosin and atenolol on cardiovascular risk reduction in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71:575-81.
12. Lchtonen A. Effect of beta blockers on lipid profile. *Am Heart J* 1985; 109:1192-96.
13. Branner HR, Menard J, Waeber B et al. Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and fixed-dose combinations. *J Hypertens* 1990; 8:3-11.
14. Lithell HOL. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14:203-9.
15. Leren P, Eide I, Foss OP, Helgeland A, Hjermann I, Holme I et al. Antihypertensive drugs and blood lipids: The Oslo Study 1982; 4(Suppl 2):22-4.
16. Giorgi G, Legrimento J, Fiorovanti G, Paies G et al. A comparative study of doxazosin versus atenolol in mild to moderate hypertension. *Am Heart J* 1988; 116:1801-05.
17. Chaffman M, Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Indapamide: A review of its pharmacodynamics properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1988; 28(3): 189-280.
18. Wall-Manning HJ, Doesburg RMN. Randomised cross-over trial of indapamide and conventional diuretics in hypertension: Metabolic and renal effects. *New Zealand Medical Journal* 1982; 95:19-20.
19. Chaignon PM, Lucsko M, Rapond JP, Auberl PH, Guedon J. Effects compares de la nifedipine et de Findapamide dans le traitement de l'hypertension arterielle. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux* 1978; 78:67-72.
20. Gama G, Santos A, Polonia J. Measurement of trough to peak ratios of four antihypertensive drugs on the basis of 24 h ambulatory blood pressure monitoring: different methods may give different results. *J Hum Hypertens* 1995; 9(7):575-80.