

kişilerde yapılan akut intravenöz deneyde beta-blokerlerin, aynı derecede plazma renin aktivitesini düşürdüklerini, isoprenalin'in oluşturduğu pazma renin artışlarına kardiyoselektif olanlara kıyasla, kardiyoselektif olmayanların daha etkili olduğu tesbit edilmiştir (4).

Nadolol, yeni geliştirilmiş, otonom sinir sistemi üzerine olan etkisi spesifik olmayan bir beta-adrenerjik reseptör blokeridir. Membran stabilize edici özelliği ve İSA'sı yoktur. Kardiyoselektif olmayan beta-blokerler arasında yer alır (9).

Nadolol ile yapılan çalışmalarda, atriyumun kontraksiyon gücünü, propranololdan 30 kat daha az depresyona uğrattığı, isoprenaline karşı gösterilen taşikardik cevabı inhibe ettiği, etki süresinin propranolola göre 4-5 kat daha uzun olduğu gösterilmiştir. Nadololun kalb hızını ve kan basıncını 10 mg/kg lık dozdan başlayarak ve doz ile bağımlı olarak azalttığı, 300 mg/kg lık doza kadar kalb debisini etkilemediği gözlenmiştir (5).

MATERYEL VE METOD:

Çalışmanın amacı, bir beta-reseptör blokeri olan Nadolol'un antihipertansif ajan olarak etkenliğinin saptanmasıdır. Bu konuda ölçü, sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mmHg nin altına düşürülmesi olmuştur.

Bir haftalık ara ile yapılan iki ölçmede de, sistemik kan basıncı 140/90 mmHg nin üzerinde bulunan vakalar çalışma kapsamına alındı.

Çalışma kapsamına alınan vakalar Eylül 1981-Ocak 1982 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran hipertansiyonlu hastalar arasından seçildi. Bu vakalar; yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü, sinüs bradikardisi, kalb bloku, kalb yetersizliği, ileri kalb kapagi bozukluğu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, psöriazis, diyabetes mellitus yönünden tetkik edildi ve bunlardan biri veya birden açının tesbit edildiği vakalar bu çalışma kapsamına alınmadı.

Çalışma kapsamına 9'u kadın, 12'si erkek olmak üzere toplam 21 vaka alındı. Hastaların en genci 27, en yaşlısı 60 yaşında olup, ortalama yaş 39 idi.

Vakaların bir hafta ara ile yapılan sistemik kan basıncı ölçümü 160/90 mHg, ya da daha üst sınırlarda bulununca, her sabah günde bir kez olmak üzere 80 mg Nadolol (bir tablet) oral olarak verilmeye başlandı. İkinci haftada gerek görülen hastalarda doz 160 mg/gün e çıkarıldı. Kan basıncının öngörülen düzeye inmediği durumlarda tedaviye bendroflumethiazid eklendi. Hastaların her gün saat 12.00 dolaylarında, 5 dakika yatar durumda kaldıktan sonra sistemik kan basıncı ölçümü ve kalb hızı sayımı yapıldı. Bu şekilde tüm vakalar altı haftalık takibe alındı, kan basıncı ile kalb hızındaki değişimler ve ilacın yan etkileri izlendi.

BULGULAR:

Çalışma-kapsamına alınan 21 vakadan, 2 si kronik glomerulonefrit, 7 si kronik böbrek yetmezliği, 12 si esansiyel hipertansiyonlu idi.

Nadolol tedavisi sırasında bütün hastaların kalb atım hızlarında düşme gözlemlendi. Ancak bu azalma tehlikeli sınırlarda değildi. Üç vakanın kalb atım hızı 50-50/dakika arasında seyretti. Sadece bir vakanın kalb hızı 50/dakikanın altına düşüdü, doz azaltılmasına rağmen yine de bu sınırlarda kalınca Nadolol tedavisi sonlandırıldı. Nadolol ve tedavisi sırasında bütün hastalarımızın sistemik kan basıncında etkili düşme gözlemlendi.

Çalışmamızın amacı bütün vakaları 6 hafta tedavi süresince gözlemektir. Ancak vakalarımızdan 7'si 6 hafta süreyle izlenebildi. 5 vaka 5 hafta, 3 vaka 4 hafta, 4 vaka 3 hafta, 2 vaka da 2 hafta izlenebildi. Bunun sebebi sistemik kan basıncı değerleri normale düşen hastaların taburcu edildikten sonra kontrole gelmemelerine bağlıydı.

Tedavi sırasında hastalarımızdan ikisinde baş dönmesi, birinde ishal, ikisinde genel yorgunluk hali, dördünde de bradikardi tesbit edildi.

Bütün vakaların tedavi öncesi ve sonrasında sistemik kan basıncı, kalb atım hızı değerleriyle, Nadolol dozu ve yan etkilerini gösteren tablo aşağıda sunulmuştur.

TARTIŞMA:

Nadolol kardiyak aritmilerin tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır ve farmakolojik çalışmalarda propranolola nazaran bazı avantajlarının olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda miyokard fonksiyonunun depresyonunda propranolola göre 20-30 misli daha az etkili olduğu gösterilmiştir (4). Nadololun propranolola göre daha uzun yarılama ömrüne sahip olduğu ve bu nedenle daha az sıklıkta verilebileceği belirtilmektedir. Çalışmamızda Nadololu günlük tek doz halinde verdik.

Propranolol ve bazı diğer beta bloker ajanlar plazma renin aktivitesini düşürürler. Nadolol ise plazma renin aktivitesini değişik şekilde etkiler. Bazı beta bloker ajanlar (Propranolol dahil) yüksek plazma renin aktivitesi olan hastalarda daha etkilidir. Bu ajanların terapötik etkileri ile renin supresyonu arasında pozitif ilişki kurmak mümkün olmuştur. Nadolol ise yüksek veya düşük renin aktiviteli hastalarda kan basıncını düşürür, bununla birlikte plazma renin aktivitesini düşürmez. Bu sonuçlara göre nadololun antihipertansif etkisi renin anjiyotensin sistemi tarafından etkilenmediği görülmüştür (6). Bizim çalışmamızda renin seviyesi ölçümü yapamadığımız için bu konuda bir katkıda bulunmamız mümkün olmamıştır.

Nadololun miyokard kontraktilesini yansıtan pramatrelere ve miyokard iletimine etkileri köpeklerde araştırılmış ve doz ile bağımlı olarak aort basıncı ve sol

ventrikül basıncının maksimum yükselme hızı orta derecede düşmüş, sol ventrikül diastol sonu basıncı orta derecede yükselmiştir. Nadololun iletim üzerine belirgin etkisi olmamıştır (7). Bizim vakalarımızdan 4'ünde bradikardi (% 19) gözlemlendi.

Nadololun farmakokinetik yarı ömrü 24 saat, farmakodinamik yarı ömrü ise 39 saattir. Açlık ya da tokluk durumları Nadololun absorpsiyonunu etkilememektedir. Ağzdan alınan Nadololun % 25'i idrar, % 75'i feçesle atılmaktadır. Böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda renal salınım, kreatinin klirensi ile ilgilidir (8). Vakalarımızdan kronik böbrek yetersizliği olanlarda doz 80/mg günde (bir tablet) uygulanı ve doz artırılmadı.

Yapılan çalışmalarda yeni geçirilmiş kalb bloku, kalb yetmezliği, ileri kalb kapagi bozukluğu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, psöriyazis ve diyabetes mellitusu olanlara beta blokerlerin verilmemesi gerektiği bildirilmiştir (9). Biz vakalarımızı tedavi öncesine bu yönden tetkik ettik ve yukarıda sayılan bozukluğu olanları çalışma kapsamına almadık.

Yapılan çalışmalarda Nadolol tedavisi sırasında 502 vakadan 14'ünde bradikardi, 6 vakada ekstremitte soğukluğu, 4 vakada hipotansiyon, 10 vakada yorgunluk, 9 vakada baş dönmesi, 3 vakada diyare görüldüğü bildirilmiş, 532 vakanın toplam 7 sinde bu yan etkilerin gözlemlendiği belirtilmiştir (4). Vakalarımızdan dördünde bradikardi, ikisinde baş dönmesi, birinde diyare, ikisinde de yorgunluk gözlemlendi. Bu yan etkiler 24-48 saat içinde kayboldu.

Hipertansiyonlu hastalarda yapılan Nadolol tedavisinin, plaseboda anlamlı derecede etkili olarak kan basıncını düşürdüğü ve etkinliğinin hipertansiyonun şiddeti ile ters orantılı olarak arttığı çeşitli yayınlarda belirtilmiştir (3,4,6,10). Çeşitli araştırmacılar tiazid türü diüretiklerin antihipertansif ilaçların etkinliklerini artırdığını, antihipertansif ajanlarla kan basıncının istenen düzeye düşürülemediği durumlarda tedaviye diüretiklerin eklenmesinin faydalı olacağı belirtilmiştir (11). Biz vakalarımızdan ikisi dışında kan basıncında etkili bir düşme olduğunu gözledik. İki vakamıza kan basıncı 160 mg/gün Nadolola rağmen istenen düzeye düşmeyince günde bir tablet Bendroflumethiazid tedaviye ekledik. Daha sonra bu vakaların da kan basıncında düşme gözledik. İki vakamızın ikinci haftadan sonra kontrole gelmedikleri için kan basınçlarını takib edemedik.

Vakalarımızın sistemik kan basıncındaki etkili düşme genellikle tedavinin 3-4. haftalarında oldu.

Sonuç olarak Nadolol ile tedavi ettiğimiz vakaların çoğunluğunun sistemik kan basınçlarında özellikle diastolik basınçlarında etkili bir düşüş olduğunu, geçici ve nadir yan etkiler dışında önemli bir yan etkinin meydana gelmediğini, hastaların ilacı iyi tolere ettiklerini müşahade ettik.

SUMMARY

EFFECT OF NADOLOL IN TREATMENT OF HYPERTENSION

Findings of patients all of which were hospitalized between September 1981 and January 1982 totally twenty-one, administration Nadolol and with hypertension were presented in his Paper. The data before and after treatment were discussed

KAYNAKLAR

- 1- Prichard, B.N.C.: Beta Adrenoceptor blocking agents and hypertension. Brit. Med. Jour. 1964/1, 1227-1228.
- 2- Morgan, T.O., Robert, S., Carney, S.L., Lovis, W. J., Dogle, A.E., Brit. J. Clin. Pharm. 2, 159-164, 1975.
- 3- Ladislav Volicer, M. D., et al: Effect of Nadolol Treatment of hypertension, The J. of Clin. Pharm. Feb. 1979, 137-147.
- 4- Mahendr, S., Kochar, M.D.: Treatment of essential hypertension with Nadolol. Current therapeutic research, vol 28, nu 2, Aug. 1980, 218-229.
- 5- J. Herrera, R. A., et al.: Elimination of Nadolol by patients with renal impairment. British J. of Pharm. Tab 17, 1979.
- 6- David, A. J., et al.: Nadolol, a once daily treatment for hypertension, Multi-Centre Clinical evaluation. British J. of Clin. Practice 211-221, 1979.
- 7- Gerhard, H.M. D., : Initial experience with a new long acting beta blocker Nadolol, in hypertensive patients. The J. of Med. Res. Int. Tab. 5, 1979 (7,33).
- 8- Norman, K., Hollenberg, et al.: Beta adrenoceptor blocking agents and the Kidney. British J. of pharm. Tab. 18, vol 7, 1979.
- 9- Prichard, BNC, Gillam HMS: Treatment of hypertension with Propranolol Br. J. Med. 1; 7, 1969.
- 10- Duchin, K. L. et al: Beta blockade with Nadolol and its effects on blood pressure in hypertension.
- 11- El Mehairy, MM., et al.: Long-term treatment of essential hypertension using nadolol and hydrochlorothiazide combined. Br. J. Pharm. 7: 1995, 1979.