

ATEROSKLEROTİK KALP HASTALIĞI OLANLARDA PROPRANOLOL VE PİNDOLOL'UN SERUM LİPİD VE LİPOPROTEİN DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Aydoğan ALBAYRAK (x)

Dr. Necip ALP (xx)

Dr. Yusuf BAHADIR (xxx)

Dr. Metin ÖZTÜRK (xxx)

Dr. Lütfi GÖKMEN (xxx)

ÖZET :

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine Eylül 1982 ile Nisan 1983 tarihleri arasında müracaat eden aterosklerotik kalp hastalığı tanısı koyulan, daha önce beta-bloker kullanmamış 48 hastada total lipid, total kolesterol, trigliserid ve poprotein elektroforez tayinleri yapılarak, bulunan değerler 24 sağlıklı şahıstan oluşan kontrol grubu bulgularıyla karşılaştırıldı.

Aterosklerotik kalp hastalığı olanlarda total lipid, kolesterol ve trigliserid seviyeleri kontrol gruba göre yüksek bulundu. Lipoprotein fraksiyonlarından beta, prebeta kontrol gruba göre yüksek, alfa fraksiyonu ise düşük bulundu.

Hastaların 24'üne Propranolol, 24'üne Pindolol verildi. Propranolol verilen hastaların lipid düzeylerinde tedavi öncesine göre, önemsiz derecede artış, Pindolol verilen hastalarda ise tedaviden sonra lipid değerlerinde istatistikî önemi olmaya azalma saptandı.

GİRİŞ :

Son yıllarda beta-blokerler tıbbın hemen hemen bütün dallarında kullanılmaktadır. Bu ilaçlar henüz yeni olduğundan olumlu ve olumsuz etkileri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

(x). Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Prof.Dr.)

(xx). Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Öğ. Üy. (Kard. Doç)

(xxx) Ata. Üni. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Gör.

Beta-blokerlerin olumsuz etkilerinden biri de, lipid ve lipoprotein metabolizması üzerinde görülmektedir. Bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmasına rağmen, bulunan sonuçlar çelişkilidir.

Aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) ve hipertansiyon tedavisinde son yıllarda beta-blokerler geniş kullanım alanı bulmuştur. Bu hastalıkların tedavisinde birçok olumlu etkilerinin yanısıra, bazı olumsuz etkileri de vardır. Beta-blokerlerin, uzun süre kullanıldıkları zaman lipid ve lipoprotein metabolizması üzerine olumsuz etki yaptıkları, bu etkilerinin sonucunda atheroskleroz gelişimini hızlandırdıkları iddia edilmektedir (1,2,3,4).

Bu çalışmamızda beta-blokerlerin lipid ve lipoprotein elektroforezi üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla hastalarımızdan 24'üne Propranolol, 24'üne Pindolol verildi. Vakaların tedavi öncesi ve sonrası total lipid, kolesterol, trigliserid ve lipoprotein elektroforezi bulguları, her iki hasta grubu arasında ve kontrol grubu bulgularıyla karşılaştırıldı.

Propranolol'un ISA'sız, Pindolol'un ISA'lı bir beta-bloker olması nedeniyle de çalışmamızda beta-blokerlerin ISA özelliğinin lipid metabolizması üzerinde ne derece etkili olduğu araştırıldı.

MATERYAL VE METOD :

Bu çalışma kapsamına; Eylül 1982 ile Nisan 1983 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine başvuran ve aterosklerotik kalp hastalığı tanısı konulan, önceden hiç beta-bloker kullanmamış 48 vaka alındı.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kan total lipid, kolesterol, trigliserid ve lipoprotein elektroforez değerleri tayin edildi. Ayrıca 24 sağlam şahıs kontrol grubu olarak alındı.

Hastaların bir grubuna Propranolol, bir gruba da Pindolol verildi. Düz hastaların kan basıncı ve kalp atım hızlarına göre ayarlandı.

Total lipid Kunkel metodu, kolesterol Bloor metodu, trigliserid Sigma firmasının kiti ile tayin edildi. Lipoprotein elektroforezi Helena laboratuvarının Zip Zone lipoprotein elektroforez metodu ile çalışıldı.

BULGULAR :

Çalışma kapsamına alınan 48 vakadan 24'üne Propranolol, 24'üne Pindolol verildi.

Propranolol verilen vakaların 4'ü kadın, 20'si erkek olup yaş ortalamaları 51 idi. Pindolol verilen hastaların da 4'ü kadın, 20'si erkek olup yaş ortalamaları 54 idi.

Kontrol grubu olarak da 24 sağlam şahıs alındı. Bunların 5'i kadın, 19'u erkek ve yaş ortalamaları 52 idi.

Propranolol dozu 80-240 mg/gün, ortalama 145 mg/gün idi. Pindolol dozu 10-20 mg/gün, ortalama 15 mg/gün idi.

Propranolol ve Pindolol verilen tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum lipid değerleri ve lipoprotein elektroforez sonuçları ile lipoprotein fraksiyonlarındaki oranlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo da görüldüğü gibi, tedavi öncesinde ve sonrasında ASKH olan hastaların total lipid, kolesterol ve trigliserid ortalama değerleri, kontrol gruba göre yüksek bulunmuştur.

Lipoprotein fraksiyonlarından beta ve prebeta, ASKH olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası kontrol gruba göre yüksek, alfa fraksiyonu ise düşük olarak saptandı.

Propranolol ve Pindolol kullanan hasta gruplarında tedavi öncesi sonrası bulguların, kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasına ait istatistik sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir.

Propranolol alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası bulgular karşılaştırıldığında; total lipid, total kolesterol ve trigliserid değerleri ile lipoprotein fraksiyonlardan beta ve prebeta, tedavi öncesine göre yüksek bulundu. Buna karşın alfa fraksiyonu düşük olarak saptandı.

Pindolol kullanan hasta grubunda ise tedaviden sonraki total lipid, kolesterol ve trigliserid değerleriyle lipoprotein fraksiyonlarından beta ve prebeta tedavi öncesi değere göre yüksek olarak bulundu, ancak bu farklılık istatistik olarak önemli değildi. Alfa fraksiyonlarında da istatistik olarak önemi olmayan artma tesbit edildi.

Propranolol ve Pindolol verilen hasta grupları ile, kontrol grubu vakaların total lipid, total kolesterol, trigliserid düzeyleri ve lipoprotein elektroforez değerlerinin karşılaştırılması Şekil 1,2,3'de gösterilmiştir.

TARTIřMA :

Yapılan birçok çalışmada, klinik belirti vermiş atherosklerozlu hastalarda serum lipid düzeyleri normale göre yüksek bulunmuştur (5,6,7). Bizim vakalarımızda da kan lipid ve lipoprotein düzeyleri normal vakalara göre yüksek bulundu.

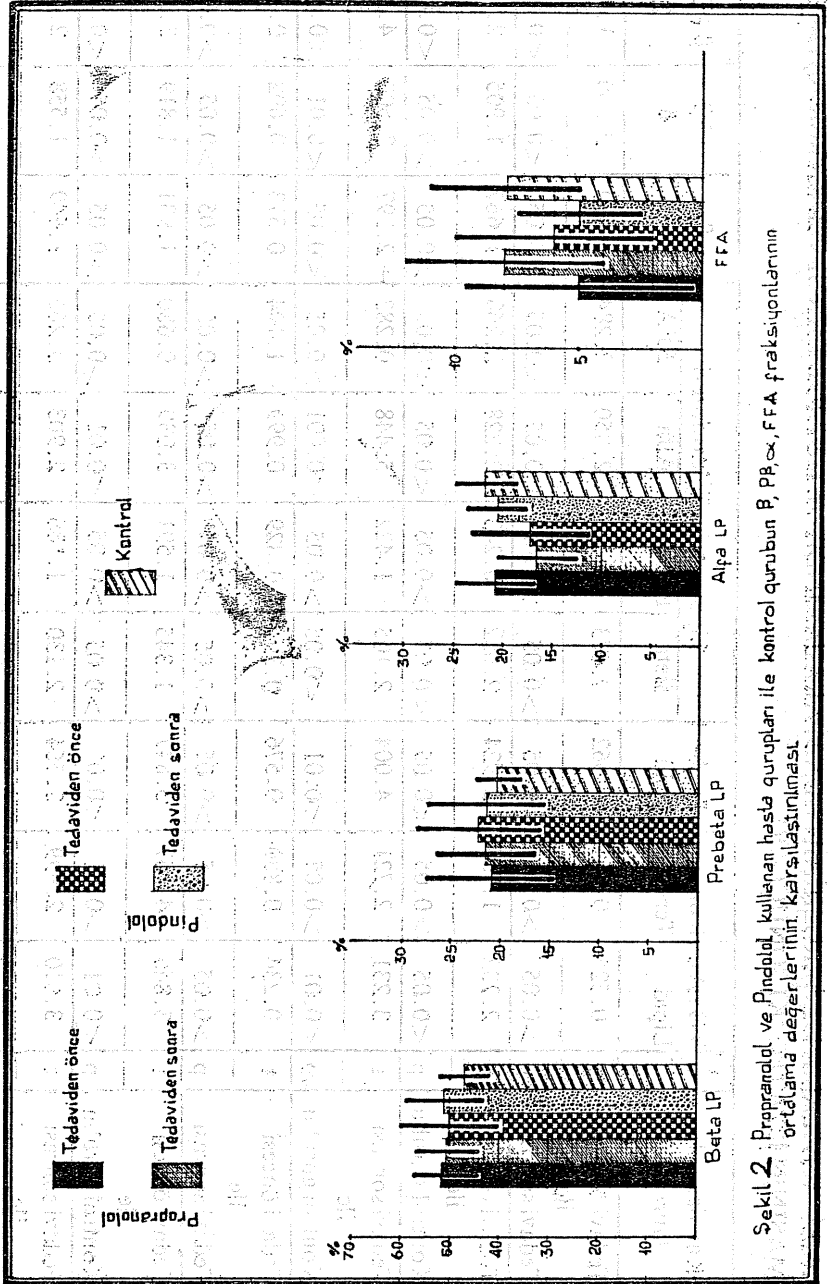
Beta lipoprotein fraksiyonu, beta-bloker verilen hasta grupta kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu konuda yapılan çalışmalar bizim bulgularımızı desteklemektedir (8,9).

TABLO I: PROPANOL VE PİNDOLOL VERİLEN HASTA GRUPLARI VE KONTROL VAKALARA AİT TOTAL LİPİD, KOLESTEROL, TRİGLİSERİD VE LİPOPROTEİN ELEKTROFOREZİ ORTALAMA DEĞERLERİ.

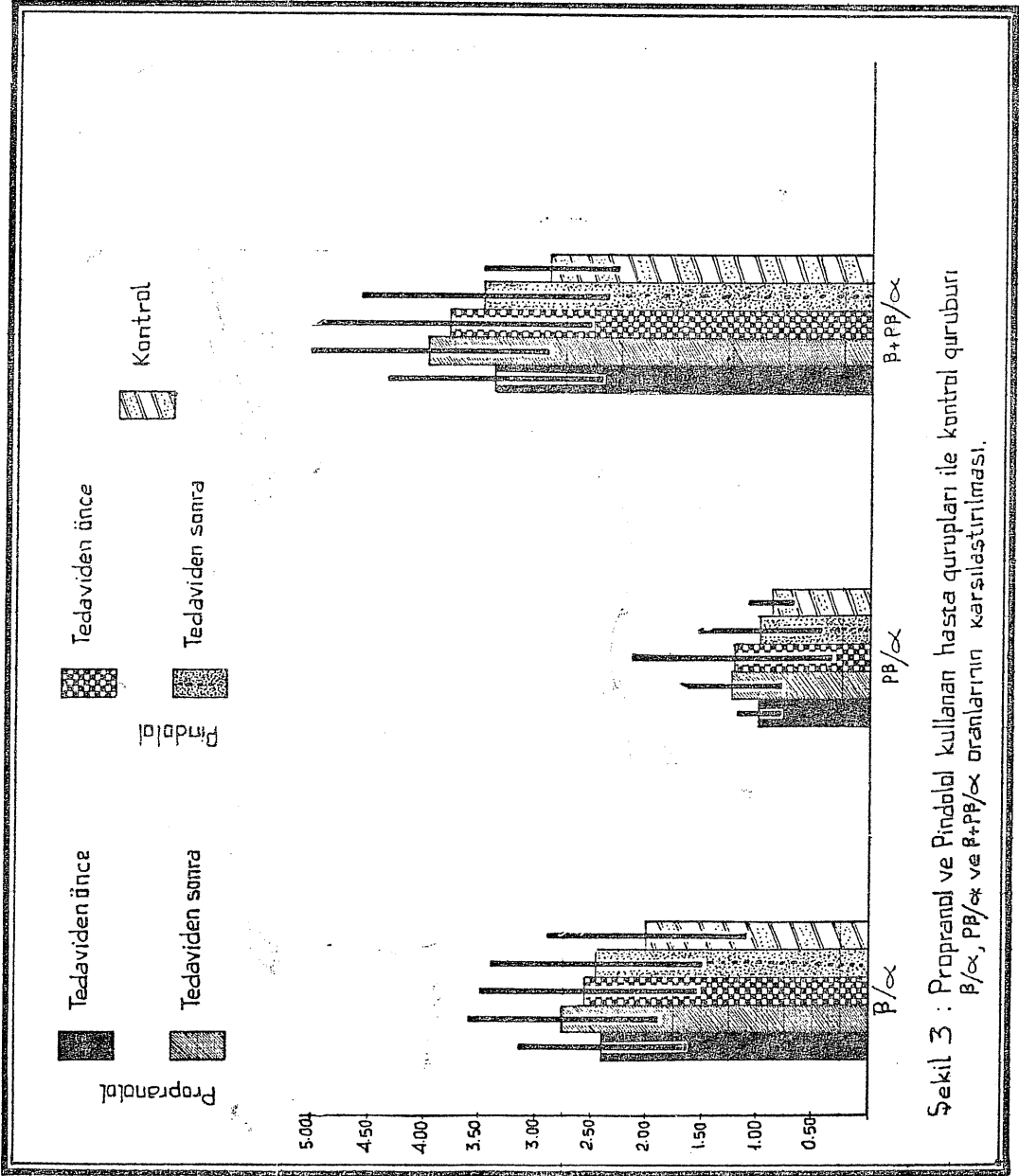
GRUP	TOTAL LİPİD %mg	KOLESTEROL %mg	TRİGLİSERİD %mg	LİPOPROTEİN ELEKTROFOREZİ (Fraksiyonlar toplam % si olarak verildi)				β	$P\beta$	$\beta+P\beta$	
				Beta LP	Prebeta LP	Alfa LP	FFA				α
PROPANOL	T.Ö	693.66 ±	259.29 ±	179.00 ±	51.43 ±	21.76 ±	21.46 ±	5.15 ±	2.39 ±	1.02 ±	3.41 ±
	T.S	169.70	94.53	75.70	6.40	6.55	3.75	4.72	0.73	0.20	0.98
PİNDOLOL	T.Ö	720.33 ±	264.12 ±	192.86 ±	50.57 ±	22.97 ±	18.38 ±	8.08 ±	2.76 ±	1.25 ±	4.01 ±
	T.S	181.52	59.83	69.41	6.24	4.93	3.74	4.15	0.84	0.44	1.10
KONTROL	T.Ö	732.91 ±	282.20 ±	211.83 ±	50.22 ±	24.44 ±	19.62 ±	6.06 ±	2.55 ±	1.24 ±	3.79 ±
	T.S	162.54	55.61	99.22	10.16	5.85	5.75	4.15	1.08	0.89	1.31
KONTROL	T.Ö	722.04 ±	268.12 ±	196.45 ±	51.25 ±	23.00 ±	20.98 ±	4.96 ±	2.44 ±	1.09 ±	3.53 ±
	T.S	159.47	59.20	85.49	8.20	6.18	3.38	2.58	0.96	0.56	1.14
KONTROL	T.Ö	585.37 ±	222.00 ±	129.00 ±	47.14 ±	21.48 ±	23.61 ±	7.78 ±	1.99 ±	0.90 ±	2.89 ±
	T.S	94.51	46.64	35.95	4.79	2.12	2.88	3.16	0.93	0.20	0.63

TABLO 2: PROPRANOLOL VE PINDOLOL KULLANAN HASTA GURUPLARININ TEDAVİ ÖNCESİ İLE TEDAVİ SONRASI TOTAL LİPİD-, KOLESTEROL, TRİGLİSERİD VE LİPOPROTEİN ELEKTROFOREZİ ORTALAMA DEĞERLERİNİN KENDİ ARALARINDA VE KOTROL GKURUP İLE KARŞILAŞTIRILMASININ İSTATİSTİKİ SONUÇLARI.

GURUP	Karşılaştırılan Guruplar	t ve p	TOTAL Lipid	Koles-Terol	Trigli-Serid	Lipoprotein Elektroforezi				β δ	P β δ	$\beta + P\beta$ δ
						Beta	Prebeta	Alfa	FFA			
PROPRANOLOL	Tedavi öncesi ile	t	0.526	0.212	0.662	0.473	0.724	2.850	2.284	1.609	2.300	1.994
	Tedavi sonrası	p	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05
	Tedavi öncesi ile	t	2.732	1.734	2.924	2.632	0.243	2.228	2.268	1.667	1.905	2.185
	Kontrol gurubu	p	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05
	Tedavi sonrası ile	t	3.231	2.721	4.004	2.105	1.422	5.448	0.283	2.997	3.500	4.341
	Kontrol gurubu	p	<0.01	>0.05	<0.01	<0.05	>0.05	<0.001	>0.05	<0.05	<0.01	<0.01
	Tedavi öncesi ile	t	0.234	0.850	0.576	0.394	0.829	0.999	1.104	0.373	0.692	0.733
	Tedavi sonrası ile	p	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
	Tedavi öncesi ile	t	3.845	4.067	3.847	1.345	1.591	3.039	0.680	1.931	1.819	3.041
	Kontrol gurubu	p	<0.01	>0.01	<0.01	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01
PINDOLOL	Tedavi sonrası ile	t	3.610	2.999	3.564	2.130	1.186	2.903	3.266	1.649	1.558	2.406
	Kontrol gurubu	p	<0.01	<0.05	<0.01	<0.05	>0.05	<0.05	<0.01	>0.05	>0.05	<0.05



Sekil 2 : Propranolol ve Pindolol kullanan hasta grupları ile kontrol grubunun β , α , FFA fraksiyonlarının ortalama değerlerinin karşılaştırılması.



Sekil 3 : Propranol ve Pindolol kullanan hasta grupları ile kontrol grubunu B/α , PP/α ve $B+PP/\alpha$ oranlarının karşılaştırılması.

Birçok araştırıcı ASKH olan hastalarda alfa lipoprotein fraksiyonunu normal vakalardan düşük bulmuşlardır (1,4,10), Bizim çalışmamızda da alfa lipoprotein fraksiyonu kontrol grubu vakalardan düşük bulundu.

Beta/alfa lipoprotein oranı atheroskleroz eğilimini gösteren iyi bir ölçü olarak kabul edilmekte ve ASKH olan şahıslarda bu oranın yüksek olduğu bildirilmektedir (8,9,11). Biz bu oranı kontrol gruba göre ASKH olan vakalarda yüksek bulduk (Tablo 1, Şekil 3). Aynı şekilde beta+prebeta/alfa oranını da yüksek bulduk ve bu oranın ASKH eğilimini gösteren bir oran olduğu kanısındayız.

William ve arkadaşları (1), 5127 kişiyi 14 yıl süreyle izlemişler ve koroner kalp hastalığı ile hiperkolesterolemi arasında yakın bir ilgi olduğunu görmüşlerdir. Aynı araştırıcılar plazma kolesterolü % 300 mg'ın üstünde olanların, % 220 mg'ın altında olanlardan 2-5 kat daha fazla risk altında olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da bütün vakalarda plazma kolesterolü kontrol gruba göre yüksek olarak saptanmıştır.

Carlson ve arkadaşları (5), Stockholm'da 3148 şahıs üzerinde yaptıkları çalışmada, ASKH olanlarda plazma trigliserid seviyelerini yüksek bulmuşlar ve bu durumun ASKH için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Biz de ASKH olan vakalarda trigliserid seviyesini kontrol gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulduk.

Castelli ve arkadaşları (10), ASKH olanlarda serum total lipid, kolesterol ve trigliserid düzeylerini normal şahıslara göre yüksek bulmuşlardır. Bu araştırıcılar, ayrıca beta ve prebeta lipoprotein fraksiyonlarını yüksek, alfa fraksiyonunu ise düşük olarak bulduklarını belirtmektedirler. Bizim bulgularımız ile Castelli ve arkadaşlarının bulguları benzerlik göstermektedir.

Miller ve arkadaşları (4), Jenkins ve arkadaşları (3), koroner aterosklerozu ile alfa lipoprotein fraksiyonu arasında ters bir ilişkinin olduğunu göstermişlerdir. Biz de ASKH olan vakalarda alfa fraksiyonunu kontrol gruba göre düşük olarak bulduk. Bu farklılık istatistik olarak anlamlı idi.

Bielman ve Leduc (12), ASKH olan 12 hastaya, 12 hafta süreyle 160 mg/gün Propranolol vererek lipidlerdeki değişmeleri saptamışlardır. Propranolol tedavisinden sonra serum total lipid, total kolesterol, trigliserid seviyesinde yükselmeler olduğunu, beta lipoprotein fraksiyonunda artış olmasına karşın alfa fraksiyonunda azalma olduğunu belirtmiştir. Bizim Propranolol verdiğimiz hasta grubunda elde ettiğimiz bulgular Bielman ve Leduc'un bulgularına uymaktadır.

Pasotti ve arkadaşları da (3), 16 hipertansif hastaya 12 hafta süreyle Pindolol ve Metoprolol vererek lipid ve lipoprotein düzeylerindeki değişmeleri saptamışlardır. Bu araştırıcılar Pindolol'un plazma kolesterol, total lipid, trigliserid değerleri ile lipoprotein fraksiyonlarından beta'ya bir etkisinin olmadığını, alfa fraksi-

yonunu ise önemli ölçüde artırdığını saptamışlardır. Bizim bulgularımız da Pasotti ve arkadaşlarının bulgularına çok yakındır.

Beta-blokerlerin lipid değerleri üzerine olan etkisini araştıran birçok yazar bizim bulgularımıza yakın sonuçlar bulmuşlardır (14,15).

Bu çalışmamızın sonucunda, ASKH olanlarda serum total lipid, kolesterol, trigliserid seviyeleri ve beta lipoprotein fraksiyonu normal vakalara göre yüksek, alfa lipoprotein fraksiyonu ise düşük bulundu. Propranolol verilen hastalarda tedavi sonrasında kan lipid düzeylerinde artış saptandı. Pindolol verilen hastalarda ise önemli bir değişiklik saptanmadı. Ancak alfa lipoprotein fraksiyonu önemli derecede artış gösterdi. Propranolol ve Pindolol arasındaki bu farklı etki Pindolol'un ISA özelliğine bağlandı.

SUMMARY :

EFFECT OF PROPRANOLOL AND PINDOLOL ON THE LEVELS OF SERUM LIPID AND LIPOPROTEIN IN ASHD?

In forty-eight cases definite ASHD followed in the department of Internal Medicine, Atatürk University Medical Faculty, and, not treated with beta-blockers previously, total lipids, total cholesterol, triglycerids and lipoproteins were carried out and the results were compared with the findings of 24 normal healthy subjects.

Total lipids, cholesterol and triglycerid levels of cases with ASHD were significantly high than controls. In the same manner beta and pre-beta fractions of lipoprotein were higher in patients. However alpha fraction was more high in controls.

Of 48 cases, 24 were, treated with propranolol and the other half were given pindolol. The level of serum lipid of first group increased slightly after treatment. In the second group, however there was some decrease of this level, which was not significant.

KAYNAKLAR :

- 1- William, B.K. ve ark.: Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. An. of. Int. Med. Vol. 74, nu: 1, p: 1-12, 1971.
- 2- Leren, P., Foss, D.P.: Effect of pindolol and hydrochlorothiazide on blood lipids. The Oslo study. Clin. Trials. J. 18:4, P: 254-61, 1981.
- 3- Jenkins, R.P., Parper, R.V., Nestel, P.J. : Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration. Br. Med. J. 2:288, 1978.

- 4- Ames, R.P., ve ark.: Elevation of serum lipid levels during diuretic therapy of hypertension. *Am j. Med.* 61: 748, 197.
- 5- Carlson, L.A., Bottiger, L.E.: İschemic heart disease in relation to fasting values plasma triglycerid and cholesterol. *The Lancet.* 1: 865-868, 1973.
- 6- Sonel, A.: Kardiyoloji TTK. Basımevi, s: 341-388, Ankara 1976.
- 7- Onat, A., ve ark.: Kalp ve damar hastalıkları. Cerrahpaşa Tıp Fak. İstanbul 1977, s: 225-276.
- 8- Ünalı, M.: Klinik belirti vermiş aterosklerozlu hastaların lipid ve lipoprotein değerlerinin aynı yaş gruplarındaki komplikasyonsuz gruplarla karşılaştırılması. İhtisas tezi, Erzurum, 1978.
- 9- Çil M.Y.: Erzurum ve civarındaki sağlam şahıslar ile Diabetes mellituslu hastaların serumlarında lipoprotein fraksiyonlarının elektrofotik değerlendirilmesi. İhtisas tezi. Ata. Üni. Tıp Fak. Erzurum, 1976.
- 10- Castelli, W. P. and ark: HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. *Circulation*, Vol. 55, no: 5, p: 767-72, 9177.
- 11- Levy, R.I., Fredrickson, D.S. : Diagnosis and management of hyperlipoproteinemias. *The Am. J. Card.* 22(4): 576-583, 1968,
- 12- Bielman, P., Leduc, G., German, M., Davignon, J. : Beta- blockers and changes in lipoprotein fractions. *The New Eng. J. Med.* p: 298, 1a0.
- 13- Masotti, C., Cavpa, A., Florella, G., Vibelili, C.: Effect of pindolol and metoprolol on plasma lipids and lipoproteins. *Br. J. Clin. Pharm.* 13,p: 435-4309, 1982.
- 14- Lehtonen, A., ve ark. : Effect of pindolol on serum lipids and lipid matobolising enzymes. *Br. J. Clin. Pharm.* 13, p: 3445-488, 1a2.
- 14- Lehtonen, A., Viikari, J. : Long-term effect of sotalol on plasma lipids *Clinical sociense.* 57: p. 405-407, 197a.