

PROPRANOLOL VE NIFEDIPINE TEDAVİLERİNİN  
SERUM HDL (YÜKSEK DANSİTELİ LİPOPROTEİN)  
KOLSTEROL DÜZEYİNE ETKİLERİ

*Effects of Propranolol and Nifedipine Treatment on Serum HDL  
Cholesterol Levels*

Dr. Yahya ERDOĞAN<sup>1</sup>

Yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) ateroskleroz gelişmesini önleyici etkileri bulunmaktadır (11, 13, 24). KKH ve hipertansiyon tedavisinde uzun süreli alınan ilaçlardan nifedipine ve propranolol'un plazma HDL kolesterol konsantrasyonlarına etkilerini araştırmak için nifedipine verilen 20 hasta, propranolol verilen 20 hasta ve ilaç verilmeyen 20 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile çalışma yapıldı.

Serum HDL kolesterol konsantrasyonları koroner kalp hastalığı (KKH) olanlarda, kontrol grubundan daha düşüktü ( $P < 0.05$ ). İki aylık ilaç verilenlerden propranolol grubunda HDL kolesterol seviyelerinde anlamlı düşme olurken ( $P < 0.01$ ), nifedipine verilenlerde değişme bulunmadı. Total kolesterol değerleri anlamlı farklılık göstermedi, ilaç alınması ile değişiklik olmadı. Total/HDL kolesterol oranı propranolol verilenlerde arttı, nifedipine verilenlerde değişmedi.

KKH ve hipertansiyonun uzun süreli tedavisi için propranolol vermenin HDL kolesterol seviyelerini düşürdüğü, nifedipine vermekle düşme olmadığı sonucuna vardık.

It's known that high-density lipoproteins have protective activities against atherosclerosis (11, 13, 24). To investigate the effects of nifedipine and propranolol taken for a long time in the treatment of coronary heart diseases and hypertension on the plasma HDL cholesterol concentrations, 20 patients medicated with propranolol and a control group of another 20 patients and 20 patients medicated with nifedipine was used for this study. It has been detected that patients with coronary heart diseases (CHD) had lower serum HDL concentrations than those of control group ( $P < 0.05$ ). No difference has been found in patients treated

(1) Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanı.

*with nifedipine whereas a significant decrease ( $P < 0.01$ ) is found in the HDL levels with propranolol group who used it for two months. Total cholesterol values didn't show a significant difference even when medicine was taken. Total/HDL cholesterol ratios increased in the subjects used propranolol but no change in those used nifedipine.*

*We came to the conclusion that using of propranolol for a long-term treatment for coronary heart diseases and hypertension led to a decrease in HDL cholesterol levels but no decrease is observed when nifedipine is used.*

Ateroskleroz gelişmesinde sorumlu faktörlerden lipid faktörü ile ilgili olarak total kolesterol pek çok çalışmada ele alınmıştır. Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol ile koroner kalp hastalığı arasındaki ters ilişki ise 1951'lerde rapor edilmiş (1) ve daha yakın zamanlardaki çalışmalarda ise HDL'lerin çok önemli olduğu anlaşılmıştır (4, 16, 24). HDL dokulardan kolesterol temizlenmesini (clearance) hızlandırmaktadır (11).

Ateroskleroz koroner arterlerde sıklıkla bulunup angina pectoris, myokart infarktüsü, sol kalp yetmezliği, iletim ve ritim bozuklukları yapmaktadır (10). En çok görülme yaşları 50 - 59 olup, erkek cinsinde, aşırı şişmanlıkta ve sigara içenlerde daha fazla görülmektedir.

Kolesterol ve trigliseridler plazmada lipoproteinler ile taşınırlar. Total kolesterolün %65 - 75'i düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ile taşınır. HDL total kolesterolün %20 - 25 kadarını taşır. HDL'nin yapısında daha fazla protein (%50'si) ve daha az lipid (%30) bulunur. 1.063 - 1.21 g/ml dansite ile elektroforetik alanda alfa 1 mobilitesinde hareket ederler. Yapısında (ester kolesterol/serbest kolesterol) oranı 3/1'dir. Lipidleri kuvvetli bağlayan A apoproteinleri %90'nını oluşturmakta ve bu bağlanma halinde kolesterol solübl olmaktadır. HDL kolesterol erişkin erkeklerde kadınlara göre 10.5 mg/dl daha düşük bulunmaktadır (2, 11, 30).

Sigara içenlerde HDL seviyeleri düşmekte, sigarayı bırakma ile düzelmektedir (7). Alkal ile HDL seviyeleri pozitif korelasyon gösterir. Fazla miktarda karbonhidrat, satüre yağlarla beslenme şişmanlık HDL seviyelerini düşürür (9, 12). Fizik egzersiz HDL seviyelerini yükseltmektedir (15, 20). İlaç alanlarda propranolol (17, 31, 32), benzodiazepinler (11), hidrokloriazid (14), ve progesteron (22) ile HDL kolesterol seviyeleri düşmektedir; fenitoin (25, 32), nikotinik asit (21), clofibrat (33), provu-col (21) ve östrojenler HDL kolesterol seviyelerini yükseltirler.

Propranolol ve nifedipine :

Propranolol, nonselektif adrenerjik beta reseptör blokörüdür. Kalp-

te beta-1 reseptörlerde, damar ve bronşlarda beta-2 reseptörlerde blokaj yapar. Kullanım alanları olan hipertansiyon, anjina pectoris, myokart infarktüsünün akut ve sonraki dönemleri, kronik ventriküler ektopik atımlar, süpraventriküler taşikardiler, hipertrofik obstrüktif kardiyomyopati tedavilerinde 120-240 mg günlük dozlarla uzun süreli tedavide verilir (8, 26, 29). Bunlardan hipertansiyon, anjina pectoris, myokart infarktüsünün akut ve sonraki devreleri, bir kalsiyum antagonisti olan nifedipinenin de uzun süreli tedavi için 40 - 80 mg günlük dozlar halinde verildiği durumlardır. Bronkospazm ve sol ventrikül yetmezliği gibi beta blokör vermenin kontrendike olduğu hastalarda nifedipine verilebilmektedir (6, 18, 27).

### MATERYAL VE METOD

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1981 yılında KKH olan 40, hasta olmayan 20 kişinin çalışmaya katıldığı hastalardan 20 kişiye propranolol 4 x 40 mg, diğer 20 kişiye nifedipine 3 x 10 mg verildi. Hastalar klinik ve EKG bulguları ile belirlendi. Kg, boy, Q indeksi ( $\text{Kg/boy}^2$ ) belirlendi. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normaldi. İlaç kesmeyi veya doz azaltmayı gerektirecek ilaç yan etkileri olmadı. İki ay ilaç verildikten sonra ölçümler, muayene ve tetkikler tekrarlandı. Sigara içme ve miktarları soruldu. Ortalama yaş üç grupta da 58 idi.

Total kolesterol leffler metodu (19) ile hesaplandı. HDL kolesterol ayrılması için sodyum fosfotungstat-magnesium klorür metodu kullanıldı (23, 28).

Tablo - 1 : Gruplarda ortalama HDL kolesterolü (% mg).

	başlangıçta	2 ay sonra
Nifedipine	38.39 ± 2.3	39.31 ± 1.2
Propranolol	38.58 ± 1.49	31.94 ± 2.1
Kontrol	46.75 ± 2.5	46.56 ± 2.2

Tablo - 2 : Gruplarda ortalama total/HDL kolesterol oranı.

	başlangıçta	2 ay sonra
Nifedipine	5.25 ± 0.5	5.17 ± 0.3
Propranolol	5.44 ± 0.6	6.51 ± 0.2
Kontrol	4.36 ± 0.3	4.43 ± 0.2

## BULGULAR

HDL kolesterol ortalama değerleri KKH olanlarda kontrollardan daha düşüktü. Nifedipine grubunda  $38.39 \pm 23$  mg, propranolol grubunda  $38.58 \pm 1.49$  mg, kontrol grubunda  $46.75 \pm 2.51$  mg olup kontrollara göre nifedipine grubunda %5 değerinde, propranolol grubunda %1 değerinde anlamlı farklılık bulundu.

İki ay sonra HDL kolesterolü; propranolol verilenlerde  $31.94 \pm 2.11$  mg'a düştü ( $P < 0.01$ ,  $t = 5.64$ ). Diğer iki grupta anlamlı farklılık bulunmadı. Nifedipine grubunda  $39.31 \pm 1.2$  mg, kontrollerin ortalaması  $46.56 \pm 2.2$  mg oldu. Propranolol verilenlerde görülen HDL kolesterol seviyesinde düşme nedeni ile propranolol ve nifedipine grupları arasında anlamlı farklılık ortaya çıktı ( $P < 0.01$ ,  $t = 3.02$ ).

Total kolesterol kontrol grubunda daha düşüktü. İlaç vermekle gruplar arasında önemli değişiklik olmadı. Total kolesterol nifedipine grubunda  $215 \pm 19.9$  mg; propranolol grubunda  $204.35 \pm 6.7$  mg; kontrol grubunda  $197.6 \pm 52$  mg idi. Total kolesterol/HDL kolesterol oranı hastalarda 5'ten büyük, kontrollarda 5'ten küçüktü. Propranolol grubunda  $5.44 \pm 0.69$ , nifedipine grubunda  $5.25 \pm 0.52$ , kontrol grubunda  $4.36 \pm 0.3$ 'tü. Propranolol grubunda iki ay sonra ortalama  $6.51 \pm 0.24$ 'e yükseldi ( $P < 0.01$ ,  $t = 4.36$ ). Diğer gruplarda önemli fark olmadı. Nifedipine grubunda  $5.17 \pm 0.3$ , kontrol grubunda  $4.34 \pm 0.2$  bulundu.

Heriki grupta kadın ve erkek hastalar arasındaki HDL kolesterol seviyelerinde önemli farklar bulunmadı. Sigara içenlerin gruplardaki dağılımı benzerlik gösteriyordu. Vücut ağırlığı ve Q indeksi ( $\text{kg/boy}^2$ ) farklılık göstermedi. Alkol miktarı ve fizik egzersiz durumlarında değişiklik olmadı.

## TARTIŞMA

Bugüne kadar yapılan her çalışmada değişmez bulgu KKH'larında HDL kolesterol seviyelerinin düşük olması çalışmamızda da doğrulanmış olup kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ( $P < 0.05$ ). Propranolol grubunda başlangıç HDL seviyelerine göre iki ay sonunda ortalama %7 düşme oldu ( $P < 0.01$ ,  $t = 5.64$ ). Bu düşme Wallave ve ark.'nın buldukları erkeklerde %7.6 mg ve kadınlarda %12.4 mg değerlerine benzemektedir (1). Hegeland ve ark. ise Propranolol'un antihipertansif olarak dört sene kullanıldığı hastalarda HDL kolesterol seviyelerinin düştüğünü buldular (17). Tanaka ve ark. (31) sekiz hastada propranolol ile HDL kolesterol seviyelerinde düşme göstermişlerdir. Her üç çalışmada da ilaç kullanma daha uzun süre olduğu halde bizim çalışmamız ile aynı sonuç

iki ay gibi daha kısa bir sürede gösterilmiş olmaktadır. Nifedipine grubunda iki ayda HDL kolesterol ortalaması  $38.39 \pm 2.3$ 'ten  $39.31 \pm 1.2$ 'ye yükselmiş gibi görünmekle birlikte bu değişiklik anlamlı değildir ( $t=0.30$ ,  $P>0.05$ ). Yirmi hastanın sekizinde %01.30 ile %16.55 mg arasında değişen değerlerde düşmeler olurken diğer 12 hastada yükselmeler belirlendi. Düşmelerde stres gibi beklenmedik bir başka faktör de sorumlu bulunabilir. Korener ateroskleroz gelişmesinde stresin rolü vilinmektedir (10).

Total kolesterol nifedipine grubunda %17.4 mg, propranolol grubunda %6.45 mg olup kontrollara göre ortalama yükseklik farkları önemli değildi ( $P>0.05$ ). KKH ile total kolesterol arasında pozitif korelasyon bulunan çalışmalar (4, 10) yanısıra bazı çalışmalarda (10) bu ilişki gösterilememiştir. Miller ve Miller (24) ise doku kolesterol havuzunun plazma kolesterol seviyelerine bağlı olmadığını göstermişlerdir. Tanaka ve ark. (31) sekiz hafta propranolol verilen on aterosklerozlu hastanın total kolesterol düzeyinde anlamlı değişme bulmadılar, bizim çalışmamızda da sonuçlar bu benzerlik içinde olmuş ve farklar anlamlı bulunmamıştır ( $P>0.05$ ).

Castelli'nin (4, 5) KKH risk göstergesi olarak kabul ettiği total/HDL kolesterol oranı hastalarda daha büyüktü ( $P<0.05$ ). Sağlıklı kişilerde ortalama 5 kabul edilen bu oran KKH'larında 5'ten büyük bulundu. Propranolol grubunda iki ay sonunda bu oran arttı ( $P<0.01$ ,  $t=4.36$ ).

## LİTERATÜR

1. Barr, D. P. : *Some chemical factors in the pathogenesis of atherosclerosis. Circulation* 8: 641, 1953.
2. Beaglehole, R. et al. : *Plasma high-density lipoprotein cholesterol in children and young adults. Circulation* 62 (Suppl. 4) 83-87, 1980.
3. Bhagavan, N. V. : *Biochemistry, a comprehensive review. J. B. Lipincolt, Philadelphia, Toronto, s. 92, 1974.*
4. Castelli, W. P., Doyle, J. T., Gordon, T., et al. : *HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. Circulation* 55 (5): 767, may 1977.
5. Castelli, W. P. et al. : *Alcohol and blood lipids. The cooperative lipoprotein phenotyping study. Lancet* 153, july 23, 1977.
6. Clark, R. E. et al. : *Nifedipine: A myocardial protective agent. Am. J. cardiol* 44 (5): 825, 1977.

7. Criqui, M. H. et al. : Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. *Circulation* 62 (suppl 4); 70 - 76, 1980.
8. Davies, R. O. and Mc Mahon, F. G. : The present status of beta blockers in clinical medicine. *Rational drug therapy* 14 (2): I, 1980.
9. Ernst, N. et al. : The association of plasma high-density lipoprotein cholesterol with dietary intake and alcohol consumption. *Circulation* 625 (suppl. 4): 41 - 51, 1980.
10. Friedberg, C. K. : *Disease of the heart*. Third edition. By W. B. Saunders Company, 1966.
11. Glomset, J. A. : The plasma lecithin cholesterol acyltransferase reaction. *J. Lipid Res.* 9: 155, 1968.
12. Glueck, C. J. et al. : Plasma high-density lipoprotein cholesterol: Association with measurements of body mass. *Circulation* 62 (suppl. IV): 62 - 68, 1980.
13. Gordon, T., Castelli, W. P. et al. : High-density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *The framingham study*. *Am. J. Med.* 62: 707 - 14, 1977.
14. Grimm, R. H., Leon, A. S., Hunnighane, D. et al. : Diuretic effects on plasma lipids and lipoproteins. *Clin Res.* 27: 290, 1980.
15. Haskell, V. L. et al. : Strenuous physical activity, treadmill exercise test performance and plasma high-density lipoprotein cholesterol. *Circulation* 62 (suppl. IV): 53 - 57, 1980.
16. Havel, R. J. : High-density lipoproteins, cholesterol transport and coronary heart disease. *Circulation* 60 (I): 1 - 5, july, 1979.
17. Hegeland, A. et al. : High-density lipoprotein cholesterol and antihypertensive drugs: The Oslo study. *Br. Med. J.* 403 - 5, aug. 1978.
18. Henry, P. D. et al. : Effect of nifedipine on myocardial ischemias, analyses of collateral flow, pulsatile heart and regional muscle shortening. *Am. J. Cardiol* 44 (5): 817, 1979.
19. Liffler, H. H., and Mc Dougald H. C. : *Am. J. Clin Pathol*, 39: 311, 1963.
20. Lehtonen, A and Viikari, J. : The effect of vigorous physical activity et work on serum lipids with a special referance to serum high-density lipoprotein cholesterol. *Acta Physiol Scan* 104: 117, 1978.
21. Le lorier, J. et al. : Diet and probucol in lowering cholesterol concentrations. *Arch Intern Med.* 137: 1429 - 34, 1977.

22. Levy, R. L., Rifkind, B. M. : *The structure, function and metabolism of high-density lipoproteins. A status Report. Circulation 62 (suppl. IV): 4 - 8, 1980.*
23. Lopes-Virella, M. F., Stone, P. and Colwell, J. A. : *Cholesterol determination in high-density lipoproteins seperated by three different methods. Clin chem 23: 5, 1977.*
24. Miller, G. J. Miller, N. E. : *Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischemic heart disease. Lancet 16-19, Jan. 4, 1975.*
25. Nikila, E. A. et al. : *Increase in serum high-density lipoprotein in phenytoin users. Br. Med. J. 3: 99, 1978,*
26. Opie, L. H. : *Beta vlokling agents. Lancet I (8170): 693, 1980.*
27. Opie, L. H. : *Calcium antagonists. Lancet I (8172): 806, 1980.*
28. Öner, M. : *Yüksek dansiteli lipoproteinlerin üç ayrı yöntemle ayrılması ve kolesterol değerlerinin saptanması. C. Ü. Tıp Fak., Sivas, 1981.*
29. Pricard, B. N. C. : *Beta adrenoceptor bloking drugs. Practitioner 219: 501, 1977.*
30. Tall, A. R. et al. : *Current concepts. Plasma high-density lipoproteins. New Eng. J. Med. 22 (299): 1232 - 36, 1978.*
31. Tanaka, N. et al. : *Effect of chronic administration of propranolol on lipoprotein composition. Metabolism 25 (10): 1071, 1976.*
32. Wallace, R. B. et al. : *Alterations of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels associated with concumption of selected medications. The lipid research clinics program prevalance study. Circulation 26 (suppl. IV): 77, 1980.*
33. Wilson, D. E. : *Metabolic relationship amoung the plasma lipoproteins, resiprocal changes in the concentrations of very low and low density lipoproteins in man. J. Clin. Invest 51: 1051 - 57, 1972.*