

Esansiyel Hipertansiyonlu Olgularda Verapamil SR 240 mg'ın Arter Basıncı Kan Lipidleri, Glukoz Toleransı ve Renal Fonksiyonlara Etkisi

Mustafa Yurtkuran*, Kamil Dilek**, Mustafa Güllülü***, Mahmut Yavuz***, Yusuf Karaaslan****

ÖZET. Çalışmamızda uzun etkili, yavaş salınımlı Verapamil (Verapamil SR) 240 mg'ın oral tek doz halinde akut ve kronik alımının esansiyel hipertansiyonlu olgularda sistemik arter basıncı, nabız sayısı, kan lipid profili, glukoz toleransı ve insülin düzeyleri, serum elektrolitleri, üre, kreatinin, ürik asit düzeyleri, glomeruler filtrasyon hızı (GFR), osmolar klerens (Osm. Cl) ve serbest su klerensi (SSCL) üzerine etkileri 8 haftalık bir tedavi periyodu içinde araştırıldı. 17 hafif ve orta şiddetteki esansiyel hipertansiyonlu olguya Verapamil SR 240 mg oral tek doz verildikten 4 saat sonra sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı düşme gözlenip ($P < 0.001$), bu etkiler 24 saat boyunca devam etti. Nabız sayısı değişmedi. Verapamil SR 240 mg tedavisi esnasında serum elektrolitleri, serum üre, kreatinin, ürik asit, glukoz, insülin düzeyleri GFR, Osm. Cl ve SS. Cl değerlerinde anlamlı değişiklikler gözlenmezken; serum total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde 8. haftada ortaya çıkan anlamlı azalma ve HDL Kolesterol dozeyinde ise yine 8. haftada gözlenen anlamlı artış saptandı ($P < 0.05$).

Sonuç olarak Verapamil SR 240 mg'ın esansiyel hipertansiyonlu olgularda arter basıncını refleks taşikardi oluşturmaksızın anlamlı ölçüde azalttığı, glukoz metabolizması ve renal fonksiyonları etkilemeden kan lipid profili üzerine olumlu yönde etki ettiği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler .esansiyel hipertansiyon .verapamil .renal fonksiyon .glukoz .lipid metabolizması.

The Effects of Verapamil SR 240 on Arterial Pressure Blood Lipids, Glucose-Insulin Levels and Renal Functions in Patients with Essential Hypertension

SUMMARY. The effects of treatment with verapamil, film coated tablet 240 mg in a sustained-release preparation taken daily for 8 weeks, on systemic arterial pressure, Serum Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , ürea, creatinin, üric acid, glucose tolerance, insulin levels, glomeruler filtration rate, osmolar clearance and lipid profiles were studied in a group of 17 patients with essential hypertension.

In 17 patients with mild or moderate essential hypertension a significant decrease was observed in systolic and diastolic blood pressure 4 hour after oral administration of Verapamil SR 240 mg. Furthermore, in on observation period of 24 hours. Heart rate remained within the normal range and was unaffected. Verapamil 240 SR significantly reduced total serum cholesterol, triglyceride and produced a significant rise in HDL-cholesterol ($P < 0.05$) after 8 weeks treatment.

After oral Verapamil SR 240 mg therapy serum Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , ürea, creatinin, üric acid, glucose, insülin levels, GFR and osmolar clearance were not different from pretreatment values.

Key Words .essential hypertension .verapamil .renal function .glucose .lipid metabolism.

* Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nefroloji BD.

** Yard. Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nefroloji BD.

*** Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nefroloji BD.

**** Araş. Gör.; Uludağ Ü. Tıp Fak. İç Hast. ABD.

Geliş Tarihi: 28.7.1992

Kabul Tarihi: 6.8.1992

Angina pectoris, kardiyak aritmi ve kardiyomyopati-lerin tedavisinde yerleşmiş bir tedavi ajanı olarak kullanılan verapamilin esansiyel ve renal hipertansiyonlu olgularda kan basıncını anlamlı ölçüde düşürdüğü daha 1962 yılında Heidland tarafından yazılmıştı. Ancak verapamilin esansiyel hipertansiyon tedavisinde ilk seçenekler arasında yer alması son yıllardaki kalsiyum antagonistlerinin hipertansiyon tedavisinde haklı olarak genişçe bir yer edinmeleri ve de adı geçen ilacın uzun etkili formunun (SR) üretimi ile olmuştur^{1,2}.

Yapılan çalışmalarda verapamil SR'nin oral alımının hipertansiyonlu olgularda kan basıncını anlamlı ölçülerde düşürdüğü konusunda fikir ayrılığı yokken, antihipertansif etkinin başlama süresinin 1, 2 ile 4 saat arasında değiştiğini yine bu etkinin 14 ile 24 saat gibi farklı sürelerde devam ettiğini bildiren farklı çalışmalar vardır^{1,3-5}.

Oral verapamil SR 240 mg tedavisi esnasında kalp atım hızında değişiklik saptamayan birçok araştırmacı yanında kalp atım hızında anlamlı azalma saptadıklarını bildiren Schuhmacher, A ve Demirelli, S.E. gibi araştırmacılar da mevcuttur^{1-3,5-7}.

Verapamil tedavisinin kan lipidleri üzerine olan etkisi literatürde tartışmalıdır. Bir grup araştırmacı verapamilin kan lipid parametrelerini etkilemediğini bildirirken Demirelli S.E. ve ark. kolesterol, LDL kolesterol ve VLDL kolesterol düzeylerinde anlamlı azalma, Midtbq, K. ve ark. ise HDL kolesterol düzeyinde anlamlı artışlar bildirmekte idirler^{1,5,6,8,9}.

Kalsiyum antagonistlerinin bu arada Verapamilin insanlarda glukoz metabolizması ve glukoz toleransı üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda az ve kısmen tartışmalıdır. Rojdmak, S. ve Andersen, D.E.H. gibi araştırmacılar Verapamilin glukoz toleransı üzerine olumlu yönde etkisinin olduğunu gösterirken, Ferlito ve ark. glukoz toleransını bozduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde Verapamilin GFR renal plazma akımı plazma volümü ve üriner Na⁺ eksresyon üzerine etkilerini araştıran çalışmalarda da bazı karşıt görüşler vardır^{5,6,8-13}.

İşte literatürdeki verilerin farklılığı nedeni ile bizde esansiyel hipertansiyonlu olgularda Verapamil SR 240 mg oral tek doz akut ve kronik alımının arteryel kan basıncı, kalp hızı, serum elektrolitleri, üre, kreatinin, ürik asit, glikoz toleransı, insülin düzeyleri, lipid fraksiyonları, GFR, Osm. Cl. ve SS. Cl. üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında esansiyel hipertansiyon tanısı konulan yaşları 26-49 arasında değişen ortalama yaşları 35 olan 11

kadın, 6 erkek toplam 17 olgu onayları alınarak çalışma kapsamına alındılar.

Olguların birçoğu daha önce hiç antihipertansif tedavi kullanmamışlardı. Kullananlarda ise bu tedavi çalışma kapsamına alınmadan 15 gün önce kesildi. Olgular serbest tuzlu diyetle alındılar.

Olguların hiçbirinde esansiyel hipertansiyon dışında sekonder hipertansiyon, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve başka metabolik veya sistemik bir hastalık veya ilaç kullanım anamnezi yoktu.

Çalışma kapsamına alınarak kliniğimize yatırılan olguların tedavisine başlamadan önce 3 gün süre ile saat 8, 12, 16, 20, 24'de yatar pozisyonda, hep aynı koldan arteryel tansiyon ve nabız sayısı ölçümleri yapıldı. Tedaviden 2 gün önce 12 saatlik açlığı takiben saat 10'da serum üre, kreatinin, ürik asit, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol ve lipid elektroforezi ölçümleri için kan örnekleri alındı. Yine aynı saatte açlık kan şekeri ve insülin düzeyi için kan örnekleri alındıktan sonra 100 gr glukoz oral verilerek takip eden 30, 60, 90, 120 ve 150. dakikalardaki kan şekeri ve 120. dakikadaki insülin seviyesi için kan örnekleri alındı. Oral glukoz tolerans testi ile birlikte insülin cevabı araştırıldı. Yine Verapamil tedavisinden önce olgularda 24 saatlik idrarda kreatinin klerensi, osmolar klerensi ve serbest su klerensi ölçümleri yapıldı.

Olguların yatışının 4. gününde saat 8'de arteryel tansiyon ve nabız sayısı ölçümlerini takiben Verapamil SR 240 mg tek doz halinde oral olarak verildi. Tedavi öncesinde olduğu gibi aynı saatlerde arteryel tansiyon ve nabız sayısı ölçümleri yapıldı. Tedavinin 2. gününde yine aynı saatte arteryel tansiyon ve nabız sayısı ölçümleri yapıldıktan sonra aynı dozda Verapamil SR 240 mg verildi. Saat 10'da ise 12 saatlik açlığı takiben tedavi öncesinde olduğu gibi kan örnekleri alınarak aynı parametrelerin ölçümleri tekrarlandı. Yine hastaya oral glukoz tolerans testi uygulanarak aynı saatlerde kan şekeri ve insülin düzeyleri tesbit edildi. 24 saatlik idrarda kreatinin klerensi, osmolar klerens ve serbest su klerensi ölçümleri yapıldı. Tedavinin 2. günündeki bu işlemler tedavinin 7. günü, 4. haftası ve 8. haftasında aynen tekrar edildiler.

Çalışmada kullandığımız klinik ve laboratuvar parametreler istatistiksel olarak t-student testi ile anlamlandırıldı.

Bulgular

Tablo I'de esansiyel hipertansiyonlu olgularda Verapamil SR 240 mg alımının arteryel tansiyon ve nabız sayısı üzerine etkileri görülmektedir. İlacın alımından 4 saat sonra 149 ± 14 mmHg olan sis-

tolik arter basıncı 138 ± 14 mmHg'ya ve 96.2 ± 11 mmHg olan diastolik arter basıncı 90.3 ± 11 mmHg'ya düşmüştür. Bu düşüşler istatistiksel olarak çok anlamlı idi ($P < 0.001$). İlacın alımından 24 saat sonraki sistolik ve diastolik arter basıncındaki düşmeler de anlamlı idi ($P < 0.01$). Verapamil SR 240 mg alımının nabız sayısı üzerine anlamlı bir etkisi olmamıştır ($P > 0.05$). Tedavinin 2., 7. günlerindeki ve 4., 8. haftalarındaki arteriyel tansiyondaki düşmeler başlangıç değerlerine göre daha belirgin olarak devam etmekteydi.

Tablo I - E. Hipertansiyonlu olgularda verapamil 240 mg tedavisinin arteriyel tansiyon ve nabız sayısına etkileri

	Saat	Sistolik Arter Basıncı mm Hg	Diastolik Arter Basıncı mm Hg	Nabız Sayısı /dak
Tedavi Öncesi	08	148.5 ± 9	94.4 ± 10	77 ± 7
	12	140.5 ± 13	90.6 ± 11	80 ± 7
	16	141.4 ± 13	93.2 ± 10	79 ± 7
	20	146.7 ± 14	95 ± 11	81 ± 7
	24	144.6 ± 15	94.6 ± 9	78 ± 5
Tedavi I. Gün	08	149.7 ± 14	96.2 ± 11	82 ± 4
	12	138.5 ± 14	90.3 ± 11	80 ± 7
	16	134.7 ± 14	86.1 ± 9	79 ± 5
	20	135.2 ± 15	86.4 ± 10	81 ± 9
	24	135.8 ± 15	88.2 ± 10	80 ± 6
Tedavi II. Gün	08	140.8 ± 12	92.9 ± 9	78 ± 6
	12	127 ± 11	81.4 ± 12	79 ± 7
	16	129.4 ± 11	80.5 ± 12	79 ± 2
	20	134.1 ± 12	84.7 ± 8	79 ± 8
	24	134 ± 11	84 ± 9	76 ± 8
Tedavi VII. Gün		138.6 ± 10	88.8 ± 8	80 ± 8
Tedavi IV. Hafta		135 ± 7	88.1 ± 7	77 ± 7
Tedavi VIII. Hafta		133 ± 10	80 ± 9	80 ± 6

Tedavi süresince serum, üre, kreatinin, ürik asit, Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Tablo II'de Verapamil SR 240 mg alımının Esansiyel Hipertansiyonlu olgularda lipid parametreleri üzerine etkileri görülmektedir. Tedavi öncesine göre tedavinin 2., 7. günü, 4. haftalarında bu parametrelerde anlamlı değişiklik gözlenmezken, tedavinin 8. haftasında tedavi öncesine göre serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı azalma, HDL-kolesterol düzeyinde de anlamlı artış mevcuttu ($P < 0.05$).

Tablo III'de Verapamil SR 240 mg alımının kan şekeri, insülin düzeyleri ve glukoz toleransı üzerine etkisi görülmektedir. Gerek açlık kan şekeri ve insülin düzeylerinde, gerekse glikozile stimüle edilmiş kan şekeri ve insülin düzeylerinde tedavi öncesine

Tablo II - E. Hipertansiyonlu olgularda verapamil 240 mg tedavisinin lipid metabolizmasına etkileri

	T.Ö.	II. Gün	VII. Gün	IV. Haf.	VIII. Haf.
Kolesterol mg/dl	225 ± 42	218 ± 45	214 ± 47	216 ± 39	$209 \pm 34^*$
HDL-KOL mg/dl	43 ± 15	44 ± 19	44 ± 12	49 ± 22	$58 \pm 20^*$
Trigliserid mg/dl	180 ± 70	182 ± 89	198 ± 85	158 ± 67	$122 \pm 43^*$

* $p < 0.05$

Tablo III - E. Hipertansiyonlu olgularda verapamil 240 mg tedavisinin oral glikoz tolerans testinde kan şekeri ve insülin düzeylerine etkisi

	T.Ö.	II. Gün	VII. Gün	IV. Haf.	VIII. Haf.
Şeker mg/dl	85 ± 15	$77 \pm 15^*$	$79 \pm 15^*$	$82 \pm 15^*$	$82 \pm 14^*$
Açlık					
Insülin Ü/L	15 ± 6	$19 \pm 7^*$	$22 \pm 13^*$	$21 \pm 12^*$	$17 \pm 4^*$
30'	127 ± 21	$122 \pm 25^*$	$132 \pm 31^*$	$136 \pm 28^*$	$131 \pm 43^*$
60'	139 ± 35	$135 \pm 35^*$	$141 \pm 44^*$	$160 \pm 40^*$	$164 \pm 41^*$
90'	125 ± 30	$126 \pm 30^*$	$131 \pm 26^*$	$137 \pm 31^*$	$142 \pm 23^*$
Şeker	117 ± 20	$110 \pm 18^*$	$114 \pm 19^*$	$122 \pm 26^*$	$122 \pm 32^*$
120'					
Insülin	70 ± 47	$67 \pm 31^*$	$100 \pm 57^*$	$69 \pm 42^*$	$94 \pm 51^*$
150'	105 ± 19	$98 \pm 26^*$	$99 \pm 17^*$	$105 \pm 22^*$	$100 \pm 29^*$

* $p > 0.5$

Tablo IV - E. Hipertansiyonlu olgularda verapamil 240 mg tedavisinin renal fonksiyonlara etkisi

	T.Ö.	II. Gün	VII. Gün	IV. Haf.	VIII. Haf.
GFR ml/dk/1.73m ²	119 ± 50	$116 \pm 47^*$	$122 \pm 38^*$	$109 \pm 31^*$	$111 \pm 28^*$
Osmolar Klerens ml/dk	1.4 ± 0.5	$1.4 \pm 0.3^*$	$1.6 \pm 0.6^*$	$1.7 \pm 0.5^*$	$1.7 \pm 0.3^*$
Serbest Su Klerensi ml/dk	0.7 ± 0.4	$0.7 \pm 0.3^*$	$0.7 \pm 0.3^*$	$0.9 \pm 0.4^*$	$0.9 \pm 0.4^*$

* $p > 0.5$

göre tedavi esnasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptamadık ($P > 0.05$).

Tablo IV'de de Verapamil SR 240 mg alımının GFR, Osm. Cl ve ss. cl üzerine etkisi görülmektedir. Verapamil tedavisi süresince Esansiyel Hipertansiyonlu olgularda tedavi öncesine göre GFR, Osm. Cl ve

ss. ci'de istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Tedavi süresince olgularımızın 3'ünde Verapamil SR 240 mg alımını takiben baş ağrısı, 1 olguda bulantı şikayeti oldu. Bu şikayetler tedaviye ara verecek kadar şiddetli değildi.

Tartışma

Çalışmamızda esansiyel hipertansiyonlu olguların sistolik ve diastolik arter basıncı değerlerinde Verapamil SR 240 mg alımından 4 saat sonra ortaya çıkan ve 24 saat devam eden anlamlı azalma saptadık. Bu durum Verapamil SR 240 mg'ın antihipertansif etkisinin 14 saat sürdüğünü rapor eden Pozenel, H. dışındaki araştırmacıların bulguları ile uyumlu idi^{1,3-5,14}.

Verapamil SR 240 mg oral alımından sonra tedavi öncesine göre nabız sayısında anlamlı değişiklik saptamadık. Schumacher, A. ve ark. ile Demirelli, S.E. ve ark. Verapamil SR 240 mg tedavisi ile Esansiyel Hipertansiyonlu olgularda nabız sayısında anlamlı düşme saptarlarken, literatürdeki araştırmacıların büyük çoğunluğu çalışmamızda olduğu gibi nabız sayısında anlamlı değişiklik bulmadıklarını rapor etmişlerdir^{1-3,5,7,11,15}.

Kalsiyum antagonistlerinin hipertansiyon tedavisinde önemli bir yer almaya başlamalarından sonra bu ilaçların diğer antihipertansifler gibi lipoprotein düzeylerini benzer bir şekilde değiştirip değiştirmediği ilgileri çeken bir soru olmuştur. Lehtonen ve ark. (1987), Lewis (1983), Maulik ve ark. (1988), Midtbq, K. ve ark. (1984), Stadler ve ark. (1987) gibi bir grup araştırmacılar normolipidemik hipertansiyonlu olgularda 160-480 mg/gün dozundaki verapamilin bir yılın üzerindeki takip döneminde lipid profilinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını rapor etmişlerdir. Peer ve ark. (1987) başlangıçta hiperlipidemik olan hipertansif hasta grubunda 160-380 mg/gün dozundaki Verapamil'in 1 yıllık takip süresince trigliserid ve VLDL- kolesterolde anlamlı olmayan artışa yol açtığını bildirmişlerdir. Öte yandan Demirelli, S.E. ve ark. 20 normolipidemik hipertansif hastada 320 mg/gün dozunda Verapamilin serum kolesterol (P < 0.001), LDL- kolesterol ve VLDL-kolesterol (P < 0.05) düzeylerinde anlamlı azalma, HDL-kolesterol düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış yaptığını saptamışlardır. Yine Midtbq, K. ve ark. (1987) Verapamil tedavisi altındaki 45 hastayı ortalama 5.3 yıl süre ile takip ederek HDL-kolesterol düzeyinde anlamlı artış saptarlarken, LDL ve VLDL-kolesterol düzeylerinde ise anlamlı değişiklik gözlemediklerini bildirmişlerdir^{1,5,6,8,9,13,14}.

Biz Verapamil tedavisinin 8. haftasında tedavi öncesine göre serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı azalma saptarken, HDL-kolesterol düzeylerinde de anlamlı artış bulduk (P < 0.05). Sonuçlarımızı diğer araştırmacıların sonuçlarıyla kıyaslayabilmek için verapamil tedavisi altındaki olguları daha uzun süre takip etmek niyetindeyiz.

Kalsiyum antagonistlerinin insanlarda glikoz toleransına etkisine dair bulgular kısmen çelişkilidir. Rojdmak, S. ve Anderson, D.E.H. yaptıkları klinik eksperimental araştırmada Verapamilin tip II diabetli hastalarda insüline cevabı değiştirmeden glikoz toleransını olumlu yönde etkilediğini, intestinal glikoz emilimi ve pankreatik insülin salgılamında değişikliğe neden olmadığını bildirmişlerdir. Chellingsworth, M.C. ve ark. ise tip II diabetli hastalarda nitrendipinin serum glikoz seviyesini hafif oranda artırdığını ancak verapamilin böyle bir etkisinin olmadığını ve verapamilin serum immünreaktif insülin düzeylerinde artışa neden olduğunu rapor etmişlerdir. Öte yandan Demarinis, L. ve ark. sağlıklı kişilerde Verapamilin oral glikoz tolerans testinde glikoz düzeyinde artış, immünreaktif insülin düzeylerinde azalma yaptığını bildirmişlerdir. Ferlito ve ark. da oral 160 mg Verapamil alımının diabetik olmayan sağlıklı gönüllülerde glikoz toleransını oral glikoz yüklemesinden sonra bozduğunu göstermişlerdir.

Midtbq, K. ve ark. ile Shamoan ve ark. nondiabetik hipertansif hastalarda, Cruickshank ve ark. ile Desifulgheri ve ark. glikoz toleransı bozuk hipertansif hastalarda Trost ve Weidman da kalp yetmezlikli diabetik ve nondiabetik hastalarda verapamilin glikoz toleransı üzerine etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Bu son 2 araştırmacı bu konudaki tüm literatürü de gözden geçirerek kalsiyum antagonistlerinin akut ve kısa süreli kullanımının diabetik ve nondiabetik şahıslarda glikoz homeostazını değiştirmede uzun süreli tedavilerde ise ancak bazı yüksek dozlarda glikoz homeostazını değiştirebileceği kanısına varmışlardır. Malaisse, J. ve ark. da izole langerhans dokusunda Verapamilin doza bağımlı ve reverzibl olarak insülin salgılamasını inhibe ettiğini göstermişlerdir^{1,6,8-10,13,16}.

Bizde çalışmamızda birçok araştırmacı ile uyumlu olarak gerek bazal kan şekeri ve insülin düzeylerinde gerekse oral glukoz tolerans testi ile stimüle ettiğimiz kan şekeri ve insülin düzeylerinde tedavi öncesine göre akut ve uzun süreli tedavi süresince anlamlı bir değişiklik gözlemedik.

Kalsiyum kanal blokerlerinin renal fonksiyonlara etkisi de, literatürde çok açık değildir. Nifedipin ile yapılan çalışmalarda Yurtkuran M. ve ark. GFR de artış saptarlarken, Heidland, A. nifedipin tedavisi ile GRF'ın değişmediğini bildirmiştir. Nitrendipin ile ya-

pılan çalışmalarda Dilek K., Thananopavarn, C., Lutf, F. ve ark., Sambhi, M. GFR'de bir değişiklik saptamazken, bu araştırmacılar Thananopavarn, C., Lutf, F. ve ark., Sambhi, M. nitrendipin tedavisi esnasında natriüretik etki gözlemişlerdir. Dilek, K. bu etkiyi saptamamıştır^{17,18}.

Nicardipin ile yapılan çalışmalarda ise Yokoyama, S. ve Kaburagi, T. nicardipinin esansiyel hipertansiyonlu olgularda renal kan akımı ve GFR'ı artırdığını saptarlarken, Chagnon, M. ve ark., Lee, M. ve ark. böyle bir etki gözlememişlerdir. Yokoyama, S., Young, A. ve Rozenkranz, P. ve ark. nicardipinin natriüretik ve diüretik etkisi olduğunu rapor etmişlerdir^{17,18}.

Diğer kalsiyum antagonistlerinde olduğu gibi verapamilin renal fonksiyonlar üzerine etkisi de tartışmalıdır. Young, D. hayvan deneylerinde verapamilin renal vasküler resistansı düşürmek suretiyle renal kan akımı, GFR ve filtrasyon fraksiyonunu artırdığını saptarken; Schmieder, R.E. ve ark. insanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda verapamilin renal rezistansı azaltmasına rağmen renal kan akımı, GFR ve filtrasyon fraksiyonunu değiştirmedığını rapor etmişlerdir. Kubo, S.H. ve ark., Stadler, P. ve ark., Sgrensen ve ark. da verapamil ile yaptıkları çalışmada renal kan akımı GFR ve filtrasyon fraksiyonunda herhangi bir değişiklik saptamamışlardır^{1,5,11-13}. Jespersen, B. ise hipertansiyona sekonder renal yetmezlikli hastalarda verapamilin renal fonksiyonlar üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını GFR, serum kreatinin düzeylerinde değişme yapmadığını Na^+ ve su retansiyonuna yol açmadığını göstermiştir.

Bizde çalışmamızda bu araştırmacılarla uyumlu olarak verapamil tedavisi süresince GFR'da herhangi bir değişiklik saptamadık. Yine çalışmamızda verapamilin natriüretik ve diüretik etkilerini araştırmak amacı ile baktığımız osmolar klerens ve serbest su klerensinde de tedavi süresince değişiklik gözlemedik. Literatürde verapamilin natriüretik etkileri üzerine bazı karşıt görüşler vardır. Leonetti ve ark. nın 2 çalışmalarında üriner Na^+ ekskresyonunun değişmediği bildirilirken Leeuw ve Birkenhager verapamil tedavisi esnasında Na^+ balansında azalma göstermişlerdir. Kubo ve ark. ile Schmieder, R.E. ve ark. da çalışmalarında verapamil tedavisi ile total plazma volumü, total Na^+ ekskresyonu ve fraksiyone çalışmamızda Esansiyel Hipertansiyonlu olgularda verapamil 240 mg'ın akut ve uzun süreli (8 hafta) kullanımı esnasında yine renal fonksiyonların bir göstergesi olarak çalışmamıza aldığımız serum üre, kreatinin, ürik asit, Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı değişiklikler saptamadık. Bu sonuçlar literatürdeki diğer araştırmacıların verileri ile uyumlu idi^{5,9,12,13}.

Sonuç olarak çalışmamızda esansiyel hipertansiyonlu olgularda verapamil SR 240 mg tedavisinin arter basıncını 4 saatte anlamlı şekilde düşürdüğü ve bu etkinin refleks taşikardi oluşmadan 24 saat sürdüğü, glikoz metabolizması ve renal fonksiyonları etkilemeden kan lipid parametrelerini 8. hafta sonunda olumlu yönde etkilediği kanısına varılmıştır.

Doç. Dr. Mustafa YURTKURAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı
Tel. No: 4428030 Fax No: 4428046
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Mctavish D, and Sorkin EM: Verapamil An Updated Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Hypertension. Drugs, 38: 1, 19-76, 1989.
2. Schuhmacher A, Speders S, Sosna J, Pfennigsdorf, G: Efficacy and Safety of Isoptin SR 240 mg in Essential Hypertension-Results of a Phase IV Study Under Practise Conditions. Hochdruck 8: 25-30, 1988.
3. Pozenel H: Die Antihypertensive Wirkung von Verapamil-Ergebnisse mit Einer Neuen Retardform zur Einmaldosierung. Fortschr. Med, 23: 639-642, 1985.
4. Özmen F, Karamehmetoğlu A: Kalsiyum Antagonistleri. Türkiye Klinikleri, 2: 3, 189-198, 1982.
5. Klein WW: Treatment of Hypertension with Calcium Channel Blockers: European Data. American Journal of Medicine, 5: 143-146, 1984.
6. Demirelli SE, Bulur H, Demicioğlu C: The Effects of Various Antihypertensives on Blood Lipids. Therapiewoche 37: 1659-1665, 1987.
7. Massie BM, Hirsch AT, İnouye IK, Tubau JF: Calcium Channel Blockers use Antihypertensive Agents. American Journal of Medicine 5: 135-142, 1984.
8. Chellingsworth MC, Kendall MJ, Wright AD, Singh BM, Pasi J: The effects of Verapamil, Diltiazem, Nifedipine and Propranolol on Metabolic Control in nHypertensives with non-insulin dependent diabetes mellitus, Journal of Human Hypertension 3: 35-39, 1989.
9. Miodbq K, Lauve O, Hals O: No metabolic side effects of longterm treatment with verapamil in hypertension. Angiology 39: 1025-1059, 1988.
10. Trost BN, Weidman P: Effects of calcium antagonists on glucose homeostasis and serum lipids in non-diabetic and diabetic subjects: A review. Journal of Hypertension, 5 (Suppl. 4): 81-104, 1987.
11. Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez BD: Cardiovascular Effects of Verapamil in Patients with Essential Hypertension. Circulation, 75: 5, 1030-1036, 1987.
12. Young D: Verapamil: A New Theory for its Antihypertensive Effects: in Calcium Antagonists in Hypertension. 25 Anniversary international symposium basle, Switzerland, p. 28-29, 1988.
13. Kubo, SH, Cody RJ, Covit AB, Feldschuh J, Laragh JH: The effects of verapamil on renal blood flow, renal func-

- tion and Neurohormonal profiles in patients with moderate to severe hypertension. *J Clin Hypertens* 3: 38-46, 1986.
14. Nayler WG: Calcium antagonists and the treatment of hypertension: in calcium antagonists academic press, London, San Diego, New York, Boston, Tokyo, p. 209-234, 1988.
 15. Reinfrank J, Eckardt A, Schneider G, Hahm KJ: Long term efficacy and safety of verapamil SR 240 mg in Hypertension *Acta Therapeutica*. 15: 221-238, 1989.
 16. Hender T, Samuelsson O, Lindholm L: Effects of anti-hypertensive therapy on glucose tolerance: Focus on calcium antagonists. *Journal of Internal Medicine*, 229: (Suppl. 2), 101-111, 1991.
 17. Dilek K: Esansiyel Hipertansiyonlu Olgularda Kalsiyum Kanal Blokeri Nitrendipin'in Sistemik Arter Basıncı, Renal Fonksiyonlar ve Renin-Aldosteron Sistemine Etkisi, *Uzmanlık Tezi*, Bursa, s. 36-38, 1989.
 18. Yurtkuran M, Dilek K, Güllülü M, Yavuz M, Müftüoğlu A, Ulus İH: The effect of sublingual administration of nifedipine on the systemic arterial pressure, plazma renin Activity and glomerular filtration rate in the cases with essential hypertension. *Angiology*, 40: 9, 791-794, 1989.