مقایسه تاثیر دو دوز نیفدیپین بر فشار و شاخص‌های متابولیک خون بیماران با فشار خون اولیه

دکتر سید غلامرضا فنایی *، دکتر احمد محبی **

خلاصه:

سابقه و هدف: با توجه به فراوانی بیماران مبتلا به فشار خون اولیه و تناقض‌هایی که در مورد تاثیر نیفدیپین به تنهایی در فشار و شاخص‌های متابولیک خون وجود دارد و به منظور مقایسه دو دوز ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم نیفدیپین به تغییرات فشار و شاخص‌های متابولیکی خون، این تحقیق بر روی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان قلب شهید رجایی طی سال ۱۳۷۳ انجام گرفت.

مواد و روشها: پژوهش حاضر با روش کارآزمایی بالینی از نوع Cross over بر روی ۳۶ نفر (۷۲ نمونه) صورت پذیرفت و بیماران به طور تصادفی به دو گروه ۱۸ نفری تقسیم شده و در یک گروه نیفدیپین (کارخانه Novopharm ، کانادا) به میزان ۲۰ میلی‌گرم در روز و در گروه دیگر به میزان ۳۰ میلی‌گرم در روز تجویز و پس از هفته‌های مختلف تا هفت هفته فشار خون سیستول، دیاستول و نیز شاخص‌های سدیم، پتاسیم، گلوکز، تری گلیسیرید، کلسترول، کراتینین و اسید اوریک بررسی و پس از آن‌جای بیماران و دوز نیفدیپین آنها تغییر نمود و دوباره شاخص‌های مذکور مورد سنجش قرار گرفت.

یافته‌ها: ۳۶ فرد مورد بررسی، ۲۰ نفر (۵۵ درصد) مرد و ۱۶ نفر (۴۵ درصد) زن در سنین ۶۵-۴۰ سال بودند. با مصرف روزانه ۳۰ میلی‌گرم نیفدیپین ، میزان فشار خون سیستولی از ۱۶۵ به ۱۳۸ و فشار خون دیاستولی از ۱۰۶ به ۹۲ کاهش یافت و در دوز روزانه ۲۰ میلی‌گرم با فشار خون سیستولی و دیاستولی به ترتیب از ۱۵۵ به ۱۳۷ و از ۱۰۱ به ۹۳ کاهش یافت ($P<0/001$). سدیم به میزان ۱/۳ میلی‌اکی والان از حد طبیعی افزایش و میزان پتاسیم، گلوکز و کلسترول نسبت به حالت طبیعی کاهش داشتند.

نتیجه گیری : نیفدیپین به تنهایی موجب کاهش فشار خون شده و تغییر قابل توجهی از لحاظ بالینی بر شاخص‌های متابولیک ندارد. مصرف دوز ۲۰ میلی‌گرم در این بیماران به تنهایی توصیه و تحقیق بیشتر بر روی بیماران با فشار خون بالا و با عوامل دیگر را طلب می‌نماید.

واژگان کلیدی : نیفدیپین ، فشار خون ، سیستول، دیاستول

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی تهران، گروه فارماکولوژی

** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، گروه قلب

مقدمه

بیماری فشار خون اولیه در دنیا جزو بیماری‌های شایع است و ۱۸ درصد از افراد دنیا به این بیماری مبتلا هستند . داروهای مختلف مسدد کانال کلسیم مثل نیفدیپین در درمان فشار خون به تنهایی (۱) و یا همراه با سایر داروها از جمله بتابلوکرها و مدرها به کار می‌روند (۱،۲).

تحقیقات مختلفی در زمینه اثر این دارو بر روی تغییرات متابولیک خون از جمله سدیم، پتاسیم، گلوکز، تری گلیسرید، کلسترول ، کراتی‌نین و اسید اوریک انجام گرفته ونتایج متفاوتی به دست آمده است (۲،۳،۴).

در یک سری تحقیقات بیان شده که با مصرف نیفدیپین در بیماران با فشار خون اولیه خفیف تا متوسط در کوتاه مدت گلوکز خون افزایش (۵)، کلسترول و تری‌گلیسرید کاهش و یا افزایش (۶)، کراتینین سرم افزایش و یا کاهش (۷) ، دفع اسید اوریک افزایش (۸)، دفع پتاسیم کاهش (۳) و دفع سدیم افزایش (۳) می‌یابد ولی در سایر تحقیقات هیچ اثری روی این عوامل مشاهده نگردید (۲،۷،۸،۹). با توجه به مصرف متداول این دارو و وجود این تناقض‌ها در ایجاد تغییرات متابولیک و عدم انجام تحقیقی در این مورد در ایران و احتمال بروز عوارض مختلف در اثر مصرف این دارو و به منظور مقایسه دو دوز ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم در روز نیفدیپین بر شاخص‌های متابولیک بیماران با فشار خون اولیه خفیف تا متوسط، این تحقیق بر روی مراجعه کنندگان به بیمارستان قلب شهید رجایی طی سال ۱۳۷۳ انجام گرفت .

مواد و روشها

پژوهش حاضر با روش کارآزمایی بالینی از نوع Sequential cross over randomaized double blind بر روی ۳۶ بیمار با فشار خون خفیف تا متوسط صورت پذیرفت. تشخیص بیماری توسط متخصصین انجام می‌گرفت و افرادی که مبتلا به بیماری زمینه‌ای بوده و یا مجبور به مصرف داروهایی به شکل مستمر بودند، از مطالعه حذف گردیدند. پس از توجیه طرح و جلب موافقت آنها برای همکاری، فرم اطلاعاتی برای آنها تهیه گردید که در آن خصوصیات سن، جنس، شغل ، بیماری‌های زمینه‌ای، آخرین داروی مصرفی و تاریخ پایان آن، مصرف الکل و سیگار بررسی و ثبت گردید.

از بیماران‌درخواست گردید طی دوره مورد بررسی از مصرف داروهای دیگر خودداری و از تغییر رژیم غذایی جلوگیری به عمل آمدند و غذای کم نمک استفاده نمایند (۱۰) از کلیه بیماران صبح به صورت ناشتا ۱۰ سی‌سی خون گرفته و میزان سدیم، پتاسیم به وسیله دستگاه فیلم فتومتر اسید اوریک، کراتینین ، گلوکز ، کلسترول و تری گلیسرید پلاسما با دستگاه اتو آنالیزر RA 1000 بررسی و ثبت گردید (۱،۷،۱۰،۱۱).

بیماران بر حسب مراجعه و به طور تصادفی به دو گروه B و A تقسیم شدند. در بیماران گروه A، ابتدا نیفدیپین (ساخت کارخانه Novopharm، کانادا) به میزان ۳۰ میلی‌گرم در روز به صورت سه دوز منقسم و برای گروه B همین دارو به مقدار ۲۰ میلی‌گرم در روز به صورت دو دوز منقسم تجویز گردید.

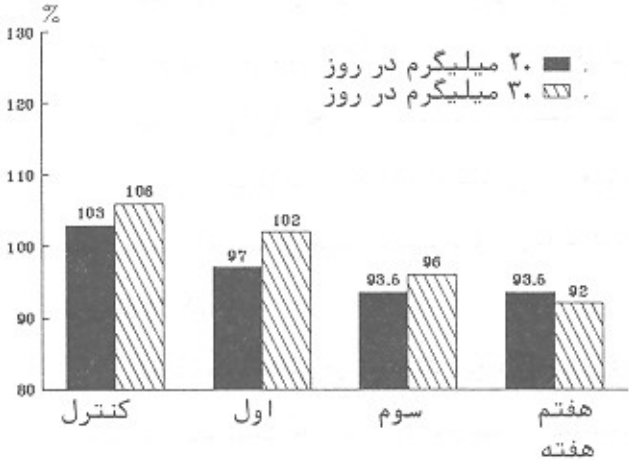
یک هفته پس از درمان کلیه بیماران ناشتا به بیمارستان مراجعه و دوباره ۱۰ سی سی خون ناشتا اخذ

گردید و تمام شاخص‌های مذکور بررسی و نیز فشار خون آنها اندازه‌گیری و ثبت شد (۱).

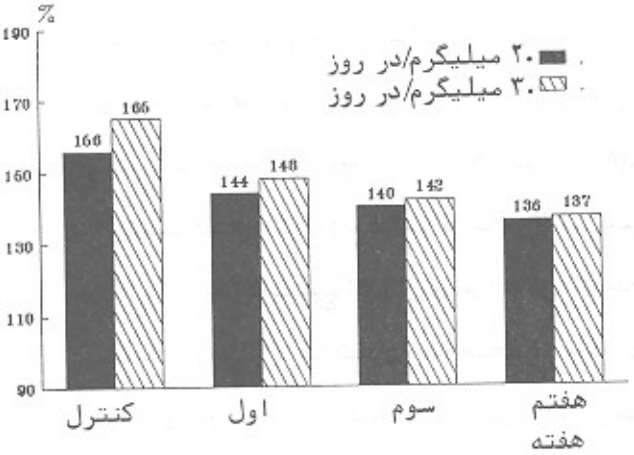
سه‌هفته پس از شروع درمان دوباره بیمار مراجعه و ۱۰ سی‌سی خون ناشتا و فشار خون بیماران اندازه‌گیری گردید و در این مرحله، بیماران گروه A ، رژیم گروه B را دریافت داشته و بیماران گروه B، رژیم گروه A را دریافت کردند و در خاتمه‌هفته اول و سوم دوباره تغییرات شاخص‌های متابولیک هر دوز نیفیدیپین در داخل گروه با روش Paired t-test و تغییرات بین دو گروه ۲۰ و ۳۰ میلی گرم در روز با t-test مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

از ۳۶ فرد مورد بررسی، ۲۰ نفر (۵۵ درصد) مرد و ۱۶ نفر (۴۵ درصد) زن بودند. سن نمونه‌های مورد بررسی ۶۵-۴۰ سال بود. با توجه به این امر، تحقیق به روش Cross over انجام گرفت. بنابراین ، تفاوت در خصوصیات سنی و جنسی و سایر شرایط بیماران اهمیت ندارد. تغییرات فشار خون سیستولی و دیاستولی به تفکیک ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم نیفیدیپین مصرف روزانه و طی هفت هفته پی‌گیری به عمل آمده ،نشان می‌دهد که هر کدام از دوزهای نیفیدیپین به تنهایی موجب کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی گردید به طوری که برای مصرف روزانه نیفیدیپین فشار خون سیستولی از ۱۶۵ میلی‌متر جیوه به ۱۳۸ و فشار خون دیاستولی ۱۰۶ به ۹۲ کاهش یافت ($P< ۰/۰۱$) و با دوز ۲۰ میلی‌گرم نیفیدیپین فشار خون سیستولی از ۱۵۵ میلی‌متر جیوه به ۱۳۷ و فشار خون دیاستولی از ۱۰۱ به ۹۳ کاهش پیدا کرد ($P< ۰/۰۱$) (نمودارهای ۱ و ۲).



نمودار ۱- توزیع فشار خون سیستولی مبتلایان به فشار خون اولیه تحت درمان با دوز نیفیدیپین



نمودار ۲- توزیع فشار خون دیاستولی مبتلایان به فشار خون اولیه تحت درمان با دوز نیفیدیپین

در جدول (۱) تاثیر دوزهای نیفیدیپین بر شاخص‌های متابولیک و به تفکیک هفته‌های پی‌گیری ارایه گردید و نشان می‌دهد که میزان سدیم در دو دوز

نیفدیپین افزایش یافت به طوری که با دو دوز ۲۰ میلی‌گرم میزان سدیم از ۱۴۱/۶ به ۱۴۲/۹ و با دوز ۳۰ میلی‌گرم از ۱۴۰/۳ به ۱۴۱/۳ افزایش یافت که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۵) ولی اختلاف بین دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

جدول ۱ـ شاخص‌های متابولیک بیماران با فشار خون اولیه به تفکیک دوزهای ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم نیفدیپین در بیمارستان قلب شهید رجایی طی سال ۱۳۷۳

شاخص‌های متابولیکی	هفته‌های پی‌گیری	۲۰ میلی‌گرم در روز (n=۳۶)	۳۰ میلی‌گرم در روز (n=۳۶)
سدیم	قبل از تجویز	۱۴۱/۶±۲	۱۴۰/۳±۲/۵
	اول	۱۴۱±۲/۶	۱۳۹/۸±۱/۸
	سوم	۱۴۱/۹±۲/۶	۱۴۱/۵±۲/۵
	هفتم	۱۴۲/۹±۲/۱	۱۴۱/۳±۲/۹
پتاسیم	قبل از تجویز	۴/۶±۰/۴	۴/۵±۰/۴
	اول	۴/۵±۰/۴	۴/۵±۰/۳
	سوم	۴/۵±۰/۵	۴/۶±۰/۳
	هفتم	۴/۴±۰/۳	۴/۵±۰/۴
گلوکز	قبل از تجویز	۱۰۵/۵± ۱۲/۸	۱۱۴/۲±۳۱/۲
	اول	۱۰۳/۷±۱۰/۴	۱۱۴/۷±۳۴/۲
	سوم	۱۰۴/۳±۱۲/۴	۱۱۴/۷±۳۴/۸
	هفتم	۱۰۳/۱±۱۳/۲	۱۱۶/۶±۳۴/۸
تری گلیسرید	قبل از تجویز	۱۸۹/۴±۹۷/۱	۲۱۹/۲±۱۱۴/۸
	اول	۲۰۰/۷±۹۸/۸	۱۹۸/۷±۹۷/۳
	سوم	۱۹۹/۷±۱۰۲/۷	۱۷۹/۷±۶۹/۱
	هفتم	۲۱۵/۴±۹۰/۸	۱۸۴/۸±۵۹/۹
کلسترول	قبل از تجویز	۲۲۷/۸±۴۸/۵	۲۵۲/۴±۴۴/۷
	اول	۲۱۴/۶±۴۸/۳	۲۵۰/۸±۵۲/۲
	سوم	۲۲۰/۳±۴۴/۶	۲۴۳/۸±۴۱/۸
	هفتم	۲۱۲/۶±۴۱/۲	۲۴۴/۷±۴۹/۲
کراتی‌نین	قبل از تجویز	۱/۱۱±۰/۲۲	۱/۹±۰/۶
	اول	۱/۱۲±۰/۲۱	۱/۲±۰/۶
	سوم	۱/۲۴±۰/۲۲	۱/۲±۰/۵
	هفتم	۱/۲۲±۰/۲۱	۱/۳±۰/۵
اسید اوریک	قبل از تجویز	۶/۳±۱/۲	۶/۳±۲/۱
	اول	۶/۰۳±۱/۵۱	۶±۱/۷
	سوم	۵/۹±۱/۳۱	۵/۹±۱/۸
	هفتم	۵/۸±۱/۷	۵/۷±۲

میزان پتاسیم در دو دوز ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم تغییری نداشت و بین دو گروه نیز نمی‌توانست معنی‌دار باشد.

میزان تغییرات گلوکز نیز در دو دوز مصرفی در بیماران دارای تغییر معنی‌دار به لحاظ آماری نبود و بین دو گروه نیز تغییرات اختلاف معنی‌دار نداشت.

میزان تری گلیسرید با دوز ۲۰میلی‌گرم از ۱۸۹ به ۲۱۵ افزایش پیدا نمود که از لحاظ آماری معنی‌دار است ($P< ۰/۰۱$) و در گروه ۳۰ میلی‌گرم میزان تری گلیسرید از ۲۱۹/۲ به ۱۸۴/۸ کاهش یافت که از لحاظ آماری این کاهش نیز معنی‌دار بود ($P< ۰/۰۱$).

کلسترول در ۲۰ میلی‌گرم از ۲۲۷/۸ به ۲۱۲/۶ کاهش یافت که از لحاظ آماری معنی‌دار است ($P<۰/۰۱$) و در دریافت کنندگان دوز روزانه ۳۰ میلی‌گرم میزان کلسترول از ۲۵۲ به ۲۴۴/۷ کاهش پیدا کرد که از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد ($P< ۰/۰۱$).

در مورد کراتینین با مصرف روزانه ۲۰ میلی‌گرم در افراد میزان آن از ۱/۱۱ به ۱/۲۲ و یا حدود ۱۰ درصد افزایش داشت و در دوز ۳۰ میلی‌گرم از ۱/۹ به ۱/۳ کاهش پیدا کرد که حدود ۳۱ درصد کاهش نشان داد که هر دو اختلاف معنی‌دار بود ($P< ۰/۰۱$) امّا بین دو گروه در هفته آخر تغییر اختلافات معنی‌دار نبود . میزان اسید اوریک در دوز ۲۰ میلی‌گرم از ۶/۳ به ۸/۵ افزایش و در دوز ۳۰ میلی‌گرم از ۶/۳ به ۵/۷ تقلیل یافت که میزان کاهش حدود ۸ درصد بوده و از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P< ۰/۰۱$).

بحث

تحقیق نشان داد که دوزهای ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم در روز نیفیدیپین هر کدام به تنهایی در کاهش فشار خون سیستولی و دیاستولی موثر هستند و بین دو گروه اختلافی وجود ندارد. در بررسی پیشینه این تحقیق مقاله‌ای که تاثیر دو دوز را با هم مقایسه کرده باشند، وجود نداشت و یا حداقل در دسترس نبود . Pedersen و همکاران از آلمان اثر مثبت نیفیدیپین را در کاهش فشار خون گزارش نمودند (۱) . هم‌چنین Giordano و همکاران در سال ۱۹۹۵ از آمریکا گزارش نمودند که نیفیدیپین موجب کاهش موثری در فشار خون می‌شود (۲) . Isles و Kitchin در سال ۱۹۹۹ از انگلستان گزارش نموده‌اند که دوز ۲۰ میلی‌گرم نیفیدیپین بر روی فشار خون خفیف تا متوسط موثر است (۱۲).

بیماران با دوزهای ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم نیفیدیپین در فشار خون اولیه خفیف تا متوسط توسط نیفیدیپین به تنهایی به عنوان یک داروی کلسیم آنتاگونیست کنترل شده‌اند. با توجه به این که این گونه بیماران معمولاً با چند داروی ضد فشار خون دیگر مثل پروپرانولول و کاپتوپریل و غیره مورد درمان قرار می‌گیرند که عوارض چندگانه داروها و تداخل آنها اثرات سویی در بیماران ایجاد می‌نماید (۲). این تحقیق نشان داد که این بیماران می‌توانند به تنهایی و با دوز ۲۰ میلی‌گرم نیفیدیپین کنترل شوند، به نظر می‌رسد که این دارو به تنهایی قادر به کنترل این بیماران باشد امّا در بیماران با فشار خون بالا و با عوامل دیگر نیز می‌بایستی تحت بررسی جداگانه قرار گیرد.

این تحقیق نشان داد که مصرف دو دوز نیفیدیپین موجب افزایش سدیم و در دوز ۲۰ میلی‌گرم موجب افزایش تری گلیسرید و کراتینین گردید امّا میزان پتاسیم و گلوکز و کلسترول و اسید اوریک را کاهش داده است. در منابع دیگر گزارش شد که نیفیدیپین بر روی گلوکز بی‌تاثیر است (۳،۴،۷) ولی در تحقیقات دیگر نشان داده‌اند که مصرف نیفیدیپین موجب افزایش گلوکز خون

شده است (۵،۱۳).

با توجه به این که کلسیم داخل سلول به کالمودولین متصل می‌شود و باعث ایجاد فسفریلاسیون گردیده که مرحله اساسی انقباض عضلات صاف عروق می‌باشد (۱۱) و در بیماران با فشار خون بالا گزارش شده که میزان کلسیم داخل سلولی آنها بالا می‌باشد (۱۲، ۱۱) و نیفدیپین به عنوان یک داروی مهار کننده کانال‌های کلسیمی می‌تواند باعث کاهش فشار خون و بازشدن عروق وریدی و شریانی گردد (۷،۱۱).

از طرف دیگر گزارش شده که نیفدیپین موجب تغییر حساسیت سلول‌ها به انسولین و تغییر میزان گلوکز خون می‌شود (۳) . در تحقیق دیگری نشان داده شده است که نیفدیپین موجب کاهش گلوکز خون می‌گردد و با توجه به این تحقیق که میزان گلوکز خون نیز مختصر کاهش یافته است که می‌توان آن را چنین توجیه کرد که با توجه به باز شدن عروق و افزایش جریان خون عضلات مخطط میزان جذب گلوکز در آنان نیز افزایش یابد (۱۲،۱۱).

کاهش کلسترول و اسید اوریک و گلوکز احتمالاً در اثر افزایش متابولیسم این ترکیبات که در اثر افزایش حساسیت سلول نسبت به انسولین که به توسط نیفدیپین صورت می‌پذیرد باشد (۱۴) امّا افزایش تری گلیسرید خون که در این مطالعه به دست آمده است ممکن است در اثر افزایش مختصر انسولین صورت پذیرد.

از اهمیت قابل توجه این تحقیق مساله کارآزمایی بالینی از نوع Cross over بوده است که طبعاً تمام عوامل تاثیرگذار روی پیش آگهی تغییرات متابولیک را کنترل نموده است، در حالی که در تحقیقات دیگران چنین طراحی نبوده است. مساله ابتلا به فشار خون اولیه و هفت هفته پی‌گیری و تعداد ۳۶ بیمار، (۷۲ نمونه) جنبه‌های مهم و با ارزشی هستند که نتیجه تحقیق را ارتقا می‌دهند. چون افزایش سدیم از نظر بالینی چندان اهمیتی ندارد. علی‌رغم این که اختلاف معنی‌دار آماری داشته است تک دوز نیفدیپین ۲۰ میلی‌گرم قادر به تغییر عمده متابولیک از لحاظ بالینی در بیماران نمی‌باشد و از این رو تجویز این دوز درمانی برای این گونه بیماران را توجیه می‌نماید ولی فشار خون‌های بالاتر و با علل دیگر می‌بایستی تحت مطالعه بیشتر قرار گیرد.

References:

1. Pedersen LO. Christensen CK. Miklesen E. Ramsch KD. Relationship between the antihyperensive effect and steady state plasma concentration of nifedipine give alone or in combination with a beta adrenoceptor blocking agent. Eur J Clin Pharmacol. 1980; 18: 287-293.

2. Giordano M. Sanders LR. Castellino P. Effect of alpha adrenergic blockers ACE inhibitors and calcium channel antagonists on renal function in hypertensive non insulin dependent diabetic patients. Nephron. 1996; 72: 447- 453.

3. Giugiano D. Torella R. Cacciapuoti F. Impariment of insulin secretion in man by nifedipine. Eur J Clin Pharmacol. 1980; 18: 395-398.

4. Johansen PL. Clinical use of calcium antagonists in hypertension. J Cardiovasc Pharmacol. 1987; 10: 529-535.

5. Parent R. Chiasson JL. Laricnelle P. Hemodynamic and endocrine effects of acute and chronic administration of nifedipine. J Clin Pharmacol. 1989; 29: 107-111.

6. Cummings DM. Amadio PJ. Nelson L. The role of calcium channel blockers in the treatment of essential hypertension. Arch Intern Med. 1991; 151: 250-259.

7. Maccario M. Oleandri SE. Avogadri E(ads). Effects of 3 mounth nifedipine treatment on endocrine metabolic parameters in patients with abdominal obesity and mild hypertension. J Endocinol Invest. 1998; 21: 56-63.

8. Carroll J. Shamiss A. Zevin D. Tewenty four blood pressure monitoring during treatment with extended release felodipine versus slow release nifedipine: Cross over study. J Cardiovasc Pharmacol. 1995; 26: 74-977, 74-977.

۹- فتاحی غ . محبی ا. شریفایی م. منوتراپی با نیفیدیپین در درمان فشار خون و تاثیر آن بر روی فاکتورها و متابولیت‌های آندوژن در بیماران دارای فشار خون اولیه . پایان نامه جهت دریافت دکترای داروسازی عمومی . تهران: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ، درمانی شهید بهشتی. ۱۳۷۳ ؛ ۱۲۶ : ۱۳۰-۷۶.

10. Ferder L. Daciordi H. Martello M. Angiotensin converting enzyme inhibitors versus calcium antagonists in the treatment of diabetic hypertensive patients. Hypertension. 1992; 19: 237-242.

11. Masuo K. Mikami H. Ogiharat. Tuck MI. Metabolic effects of long-term treatment with nifedipine retard and captopril in young hypertensive patients. Am J Hypertens. 1997; 10: 600-610.

12. Isles CG. Kitchin NR. A randomised double blind study comparing nifedipine GITS 20 mg and bendrofluazide 2.5 mg administred once daily in mild to moderate hypertension. J Hum Hypertens. 1999; 13: 69-73.

13. Schoen R. Frishman WH. Shamoon H. Hormonal and metabolic effects of calcium channel antagonist in man. Am J Med. 1988; 84: 492-504.

14. Giordano M. Castrllino P. Solini A . Na+/ Li+ and Na+/ H+ Countertransport activity in hypertensive non insulin dependent diabetic patients. Role of insulin resistance and antihypertensive treatment. Metabolism. 1997; 46: 1316-1323.