



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی فسا  
دانشکده پزشکی

پایان نامه برای اخذ درجه دکترای پزشکی عمومی

عنوان :

بررسی تفاوت داروهای بتابلاکر مختلف از حیث میزان چربی دوستی و  
آب دوستی و عوامل مختلف بر شاخص های نوارقلب در افراد مصرف  
کننده این دارو ها تحت پوشش کوهنورد شاخه ششده فسا

استاد راهنما :

دکتر مجتبی فرجام

استاد مشاور:

دکتر رضا تبریزی

نگارش :

سارا روستایی

## چکیده:

بررسی تفاوت داروهای بتابلاکر مختلف از حیث میزان چربی دوستی و آب دوستی و عوامل مختلف بر شاخص های نوارقلب در افراد مصرف کننده این داروها تحت پوشش کوهورت شاخه ششده فسا

**مقدمه:** از آنجا که داروهای بتابلاکر طیفی از میزان چربی دوستی را دارا هستند، از این حیث تفاوت زیادی بین داروهای مصرفی شایع وجود دارد. در بین داروهای بتابلاکر پروپرانولول، متوپرولول، کارودیلول و اتنولول داروهای مصرفی شایع در این منطقه میباشد که در بین این داروها پروپرانولول بیشترین میزان چربی دوستی را داشته و اتنولول کمترین میزان را داراست.

چربی دوستی و آب دوستی بتا بلاکرها در واقع مهمترین تعیین کننده ی میزان جذب توسط سیستم گوارش است. داروهای چربی دوست مثل پروپرانولول به راحتی از سیستم گوارش جذب شده و سپس توسط کبد متابولیزه می شود. بتابلاکر های ابدوست مثل اتنولول تقریبا به صورت تغییر نیافته از طریق کلیه ها دفع میشوند لذا داروهای چربی دوست در بیماران با نارسایی کلیه که کلیرانس داروی ابدوست در آنها کاهش یافته است، ارجح میباشد.

در برخی مطالعات بیان شده است که تفاوت داروها از حیث چربی دوستی موجب تفاوت قابل اهمیتی در تاثیرشان بر شاخص های قلبی نمیشود اما این سوال مطرح است که تفاوت تاثیر این داروها بر اساس میزان چربی دوستی و با توجه به دیگر عوامل مانند درصد چربی بدن به چه شکل است. در برخی مطالعات تفاوت هایی در میزان HR و دیگر شاخص های نوار قلب در استفاده از داروهای متفاوت از حیث چربی دوستی (اتنولول و متوپرولول) مطرح شده است.

**روش بررسی:** مطالعه بر روی جمعیت ۳۵-۷۰ سال در کوهورت شاخه ی فسا انجام خواهد شد. به فهرست داروهای مصرفی افراد از داده های بانک مذکور مراجعه کرده افراد مصرف کننده داروهای مهارکننده ی گیرنده ی بتا را تحت بررسی قرار می دهیم.

با ثبت مشخصات افراد، تاریخچه ی کامل بیماری ها و سلامت، داروهای مصرفی، مشخصات دموگرافیک شامل سن و جنسیت، شاخص توده بدنی و علائم حیاتی همراه با نوارقلب دیجیتال شامل

مشخصات فاصله Rate-QTC-PR و بررسی درصد آب و چربی بدن مبتنی بر داده های دستگاه بایوامیدانس صورت خواهد پذیرفت.

داروهای بتا بلوکر را بر اساس میزان حلالیت در چربی به سه دسته حلالیت بالا (پروپرانولول)، حلالیت متوسط (متوپرولول، کارودیلول) و حلالیت پایین (اتنولول) تقسیم می کنیم. سپس در بین افرادی که این داروها را مصرف می کنند افراد مصرف کننده دیگر داروهای موثر بر شاخص های نوار قلب را حذف میکنیم مانند داروهای ARB, ACEA inhibitors, Calcium Channel Blockers و... همچنین GFR کمتر از ۳۰ و بیماران با نارسایی کبدی از این مطالعه حذف شدند.

**نتایج:** بین ۶۵۸ بیمار مصرف کننده ۴ داروی بتابلاکر که ۲۲۸ نفر مصرف کننده ی داروی آتنولول ، ۱۶۷ نفر پروپرانولول ، ۲۰۷ نفر متوپرولول و ۷۰ نفر مصرف کننده کارودیلول بودند ؛ مصرف کنندگان اتنولول در شاخص نوار قلبی HR تفاوت معناداری ایجاد میکردند و این شاخص در آن ها کمتر از بقیه مصرف کنندگان بود ، در داروی پروپرانولول HR به طور معناداری نسبت به مصرف کنندگان بقیه بتابلاکر ها بیشتر بود . در مقایسه با گروه کنترل که ۶۵۸ نفر تطبیق داده شده از نظر سن و جنس با گروه مصرف کننده دارو بودند ؛ تنها داروی اتنولول تفاوت معناداری در شاخص HR نسبت به گروه کنترل ایجاد می کرد . بقیه شاخص ها تفاوت معنادار نداشت . از بین درصد آب و درصد چربی بدن نیز تنها درصد آب بدن در جدول رگرسیون نهایی P value معنادار برای شاخص نوار قلبی HR داشت . ترکیب توده بدنی افراد در جمعیت مورد مطالعه ما اثر معناداری بر دیگر شاخص های قلبی یعنی PR و QTC نداشت .

**بحث و نتیجه گیری:** با توجه به معنادار بودن تفاوت اثرگذاری دو داروی اتنولول و پروپرانولول بر ضربان قلب بیماران به نظر می رسد اثر گذاری داروهای چربی دوست از خانواده بتابلاکر ها در جمعیت مورد مطالعه ما و در دوز های درمانی تجویز شده توسط متخصصان ، به اندازه کافی نبوده و واضحاً نسبت به داروی اتنولول که یک داروی آبدوست است ؛ کمتر موثر بوده است. هر چند که ترکیب توده بدنی در اثر گذاری داروهای مختلف بتابلاکر موثر نبود اما درصد آب بدن بر میزان ضربان قلب اثر معناداری داشت . به نظر می رسد برای تعیین تفاوت اثر گذاری این دارو ها در افراد با ترکیب توده بدنی متفاوت نیاز به جمعیت بیشتر و بررسی های دقیق تر فارماکوکینتیکی از جمله غلظت دارو در بدن بعد از تجویز دارو ، مورد نیاز باشد. همچنین مطالعات کارآزمایی های بالینی برای تعیین میزان کاهش مورتالیتی به وسیله داروهای مختلف بتابلاکر در افراد با خصوصیات متفاوت دموگرافیک ، مورد نیاز است .

**واژگان کلیدی:** دارو های بتابلاکر ، ترکیب توده بدنی ، شاخص های نوار قلب

## **Abstract**

### **Compare the effects of lipophilic and hydrophilic beta-blocker drugs on ECG indices: A cross-sectional study based on the Sheshdeh Fasa cohort data**

**Introduction :** Beta-blocker drugs reduce mortality of coronary heart disease. These drugs have a wide range of properties, so there is a large difference medications used. Propranolol, Metoprolol, Cardiol, and Atenolol are commonly used in this area. Among these drugs, Propranolol has the highest lipophilic profile and Atenolol has the least. In digestive system, the most important determinant of absorption rate is the lipophilicity and hydrophilicity of beta-blocker drugs.

Lipophilic medicines such as Propranolol and Metoprolol are easily absorbed in digestive system and metabolized in liver.

Hydrophilic beta-blockers, such as Atenolol, are excreted almost unchanged from kidneys, so lipophilic drugs are preferred in patients with renal failure and their clearance of hydrophilic drugs is reduced.

Some studies showed that differences in lipophilic profile do not make a significant difference in their effect on cardiac indices, but the question is how the effects of these drugs vary based on lipophilic profile and other factors such as body fat percentage.

In addition, some studies showed that taking different lipophilic drugs cause changes in HR and ECG parameters.

The drug concentration determines the association between the pharmacokinetics and the pharmacodynamics of the drug and it is depend on volume distribution and clearance.

In this study, based on body fat amount and Renal Clearance, its relationship with pharmacodynamics response of these drugs to the heart will be evaluated.

**Material and methods :** This study is cross-sectional and initial phase data of Sheshdeh Fasa cohort will be used and preserved the individuals' information.

We will study on the adult population in Sheshdeh Fasa cohort and their age range is 35-70 years. Based on the data bank, we will check the list of people taking beta-blocker drugs.

Individuals' profile, illness and health history, medications used, demographic characteristics such as age and gender, body mass index, vital signs, digital ECG including Heart Rate-QT-PR- intervals , water percentage, and body fat percentage evaluated by biomedical device data.

Based on the fat solubility, beta-blocker drugs are divided into three categories: high solubility (Propranolol), moderate solubility (Metoprolol, Carvedilol), and low solubility (Atenolol). Among people taking these drugs, we will exclude those who take other medications that affect cardiovascular markers, such as Calcium Channel Blockers, ACEA inhibitors, ARB. Have chronic liver and kidney disease history or use medications that affect cardiovascular parameters are our exclusion criteria in this study.

All variables will be reported as Mean  $\pm$  standard deviation (SD) and number (Percentage %). For comparison of EKG parameters in different ages and sex in lipophilic or hydrophilic beta blocker users we will use Independent-samples t-test and Correlation test respectively. For determining correlation between body composition and QT,PR and QRS intervals(in lipophilic or hydrophilic beta blocker users ) .Pearson correlation test or non parametric correlation test will be used . Significant P-value will be considered as level of P-value<0.05 and all analysis will be performed using IBM SPSS Statistics, version 22 .

**Results :** Among 658 patients taking 4 beta-blockers, 228 were atenolol, 167 were propranolol, 207 were metoprolol and 70 were carvedilol; Atenolol users had a significant difference in HR ECG index and this index was lower in them than other users, in propranolol HR drug was significantly higher than other beta-blockers. Compared to the control group where 658 people were matched with the drug group in terms of age and sex. Atenolol alone showed a significant difference in HR index compared to the control group. The other indicators were not significantly different. Among water percentage and body fat percentage, only body water percentage in the final regression table had a significant P value for the HR cardiac index. Body mass

composition in our study population had no significant effect on other cardiac indices, namely PR and QTC.

**Conclusion :** Considering the significant difference between the effects of etanolol and propranolol on patients' heart rate, it seems that the effect of lipophilic drugs from the beta-blocker family in our study population and in therapeutic doses prescribed by specialists was not sufficient and clearly Compared to ethanolol, which is a hydrophilic drug; It has been less effective. Although body mass composition was not effective in the effect of various beta-blockers, body water percentage had a significant effect on heart rate. It seems that in order to determine the difference in the effectiveness of these drugs in people with different body mass composition, a larger population and more detailed pharmacokinetic studies, including the concentration of the drug in the body after drug administration, are needed. Clinical trial studies are also needed to determine the extent of mortality reduction by different beta-blockers in individuals with different demographic characteristics.

**Key words :** beta blocker , body composition , ECG