

ANTİHİPERTANSİF DROGLAR

* Prof. Dr. Kemal BERKMAN

Antihipertansif droglar etki mekanizmalarına göre başlıca 4 gruba ayrılırlar:

1- Diüretikler, 2- Sempatolitik droglar, 3- Vazodilatörler, 4- Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (Tablo 1)

Tablo 1: ANTİHİPERTANSİF DROGLAR

1) DİÜRETİKLER

A) Tiazidler ve tiazid-benzeri droglar

B) Kıvrım diüretikleri

C) Potasyum tutucu diüretikler

2) SEMPATOLİTİK DROGLAR

A) Santral etkili sempatolitik droglar

B) Adrenerjik reseptör blokerleri

C) Adrenerjik nöron blokerleri

D) Diğer sempatolitik droglar

3) VAZODİLATÖRLER

A) Direkt etkili vazodilatörler

B) Kalsiyum kanal blokerleri (Kalsiyum antagonistleri)

4) ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM

İNHİBİTÖRLERİ

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

1- DİÜRETİKLER

Diüretikler tedavinin ilk günlerinde sodyum iyonu ile birlikte suyun geri emilimini azaltarak idrar hacmini artırırlar. Bunun sonucunda intravasküler ve intrasellüler sıvı hacmi ile kalp debisinde azalmaya yol açarlar. Buna bağlı olarak kan basıncı düşer. Tedavi 6-7 hafta sürdürüldüğünde kalp debisinde azalma ortadan kalktığı halde, bu drogların hipotansif etkileri devam eder. Şu halde plazma hacmi ve dolayısıyla kalp debisinin azalması dışında, kan basıncının düşmesinde rol oynayan başka bir mekanizma söz konusudur. Diüretiklerin damar düz kaslarının sodyum ve kalsiyum içeriğini düşürerek bunların endojen vazokonstriktör ajanlara (noradrenalin, adrenalin, serotonin, anjiotensin gibi) karşı duyarlılığını azalttıkları ve buna bağlı olarak arteriyollerde dilatasyona yol açarak periferik damar direncini düşürdükleri sanılmaktadır. Hafif hipertansiyon olgularında diüretik drogların küçük dozlarda bile belirgin ve yeterli bir biçimde kan basıncını düşürdükleri saptanmıştır.

Düşük renin düzeyli hipervolemik hipertansiyon olgularında tek başına kullanıldıklarında elde edilen kan basıncı düşmesi genellikle yeterlidir ve başka bir hipotansif drog kullanılmasına gerek kalmaz. Orta ve ağır hipertansiyon olgularında daha güçlü bir hipotansif droga birlikte kullanılır. Böyle kombine bir tedavide diüretikler diğer drogların antihipertansif etkilerini arttırmak ve ayrıca bu drogların yol açtığı su ve tuz retansiyonuna bağlı hipervolemiyi önleyerek onlara karşı tolerans gelişmesini engellemek suretiyle yararlı olurlar. Diüretik drogların günlük dozunun artırılması ile antihipertansif etkinlikte dozdaki artışa oranla fazla bir artma elde edilmez, çünkü bu drogların doz-yanıt eğrisi yatıktır. Diğer yönden dozun artırılması hipopotesemi başta olmak üzere yan etkilerin görülme sıklığı ve şiddetinde artmaya yol açar. Antihipertansif olarak diüretik droglar oral yoldan genellikle 1 kez verilmek suretiyle hergün uygulanırlar. Bazı olgularda gün aşırı uygulama da yeterli olabilmektedir.

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan diüretikler 3 gruba ayrılırlar:

I- Tiazid grubu diüretikler

II- Kıvrım diüretikleri

III- Potasyum tutucu diüretikler

Hipertasyon tedavisinde kullanılan diüretikler ve günlük dozları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: DİÜRETİKLERİN ANTİHİPERTANSİF DOZLARI

<u>Drog</u>	<u>Günlük Doz (mg)</u>
TİAZİDLER	
Hidroklorotiazid (Hydro-Diuril)	12,5-25
Klorotiazid (Diuril)	250-500
Metiklotiazid (Enduron)	25-5
Politiazid (Renese)	0,5-1
Hidroflumetiazid (Bristal)	25-50
Klopamid (Brinaldix)	20-40
Mefrusid (Baycaron)	12,5-25
TİAZİD-BENZERİ DROGLAR	
Klortalidon (Hygroton)	12,5-25
Indapamid (Fludex; Flupamid; Indamid; Flubest)	2,5
KIVRIM DİÜRETİKLERİ	
Furosemid (Lasix)	20-40
Bumetanid (Bumid)	1-2
Etakrinik asid	25-50
POTASYUM TUTUCU DİÜRETİKLER	
Spirolakton (Aldactone; Planeril)	50-100
Triamteren (Triamteril içinde)	50-100
Amilorid (Moduretic içinde)	5-10

I) Tiazid Grubu Diüretikler: Hafif hipertansiyon olgularının tedavisinde tek başına uygulandıklarında etkili olabilen tiazidler ucuz ve güvenli droglardır. Orta ve ağır hipertansiyon olgularında ise diğer hipertansif droglarla birlikte kullanılırlar. Tiazidler uzun süre uygulamada hipopotasemi, hipomagnezemi, hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperürisemi ve azotemi gibi bazı önemli yan etkilere yol açarlar (Tablo 3).

Tablo 3: DİÜRETİKLERİN BİYOKİMYASAL YAN ETKİLERİ BAKIMINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Yan Etki	TİAZİDLER	KIVRIM DİÜRETİKLERİ	POTASYUM TUTUCU DİÜRETİKLER
- Hipokalemi ve hipokalemik alkaloz	(+)	(+)	(-)
- Hiperkalemi	(-)	(-)	(+)
- Hiperglisemi	(+)	(+)	(-)
- Hiperürisemi	(+)	(+)	(+)
- Hiponatremi	(+)	(+)	(+)
- Hiperkalsemi	(+)	(-)	(-)
- Hiperlipidemi	(+)	(+)	?
- Azotemi	(+)	(+)	(+)

II) Kıvrım Diüretikleri: Daha güçlü diüretiklerdir, fakat antihipertansif etkinlikleri tiazid grubu diüretiklerinkine oranla daha düşüktür. Hipertansiyon tedavisinde rutin olarak kullanılmazlar. Glomerüler filtrasyonu azalmış hastalarda tiazidler etkisiz olduğundan onların yerine kullanılırlar. Yan etkileri bakımından tiazid grubu diüretiklere benzerler. Onlardan farklı olarak kalsiyumun idrarla atılımını artırırlar ve kalıcı sağır-lığı yol açarlar.

III) Potasyum Tutucu Diüretikler: Antihipertansif etkinlikleri az olduğu

için nadiren tek başlarına kullanılırlar. Tiazid grubu diüretiklerle birlikte onların gerek antihipertansif etkilerini güçlendirmek gerekse neden oldukları potasyum kaybını önlemek amacıyla uygulanırlar.

Antihipertansif tedavinin diğer şekillerine dirençli olan olgularda aldosteron antagonisti bir drog olan spironolaktunun tek başına bazen belirgin ve güçlü bir antihipertansif etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Bu, böyle olgularda aldosteron düzeylerinin artmış olmasına bağlıdır, çünkü spironolaktunun etki gücünün plazmada aldosteron düzeyinin yükseldiği durumlarda arttığı bilinmektedir. Potasyum tutucu diüretiklerin tek başına uygulandıklarında sık görülen yan etkisi hiperpotasemidir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce hastaların böbrek fonksiyonları ile ilgili parametreler saptanmalıdır.

2) SEMPATOLİTİK DROGLAR

Sempatolitik drogların sınıflandırılması Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: SEMPATOLİTİK DROGLAR

A) Santral Etkili Sempatolitik Droglar

- Klonidin
- Metildopa (Aldomet; Alfamet)
- Guanfasin (Estulic)
- Guanabenz

B) Adrenerjik Reseptör Blokerleri

a) Alfa-adrenerjik reseptör blokerleri

- Prazosin (Minipress)
- Terazosin
- Doksazosin
- Urapidil
- Ketanserin
- İndoramin

b) Beta-adrenerjik reseptör blokerleri

c) Mikst reseptör blokerleri

- Labetalol (Trandate; Albetol)

C) Adrenerjik Nöron Blokerleri

- Guanetidin (İsmelin)
- Debrizokin
- Guanadrel
- Rezerpin ve diğer Rauwolfia alkaloidleri (Serpasil)

D) Diğer Sempatolitik Droglar

- Monoamin oksidaz inhibitörleri
- Ganglion bloke edici droglar (Trimetafan)

A) Santral Etkili Sempatolitik Droglar

KLONİDİN: Imidazolin türevidir. Beyin sapında nucleus tractus solitarii ve vazomotor merkezde veya çevrelerindeki nöronların postsinaptik alfa-2-adrenerik reseptörlerini selektif bir biçimde uyarır. Bu reseptörlerin uyarılması sonucu vazomotor merkez inhibe edilerek sempatolitik etki ortaya çıkar. Ayrıca periferdeki adrenerjik sinir uçlarında yer alan ve sinir stimülasyonuna bağlı noradrenalin salıverilmesini inhibe eden alfa-2-adrenerjik reseptörleri selektif bir biçimde uyarır.

Belirgin sedatif etkisi vardır. Diğer sık yan etkileri bradikardi, konstipasyon ve ağız kuruluğudur. Önemli bir sakıncası da uzunca bir süre kullanıldıktan sonra drog birden kesildiğinde ortaya çıkan rebound etki biçiminde hipertansif krize yol açabilmesidir.

Diüretikler dışında diğer antihipertansif droglarla olumsuz yönde etkileşme gösterir.

METİLDOPA: Metildopa beyin sapında alfa-metilnoradrenaline dönüşür. Alfa-metilnoradrenalin klonidin-benzeri etki gösterir, yani beyin sapındaki alfa-2-adrenerjik reseptörleri uyararak vazomotor merkezin inhibisyonu sonucu kan basıncını düşürür.

Hafif ve orta hipertansiyon olgularında uygulanır. Böbrek kan akımını azaltmadığı için renal yetmezlik olgularında güvenle kullanılır.

En sık görülen yan etkileri sedasyon, postural hipotansiyon ve yorgunluktur. Metildopa hastaların %20'sinde direkt Coombs testinin pozitifleşmesine ve %3'ünde ise karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açar.

GUANFASİN ve GUANABENZ: Guanidin türevidir. Klonidin gibi beyin sapındaki alfa-2- adrenerjik reseptörleri uyararak semptomatik etki gösterirler. Klonidine oranla daha uzun etkilidirler. Eliminasyonları klonidininkinden yavaş olduğu için rebound hipertansiyon biçimindeki kesilme sendromuna daha seyrek neden olurlar.

B) Adrenerjik Reseptör Blokerleri

a) Alfa-adrenerjik Reseptör Blokerleri

I. Selektif Olmayan Alfa-adrenerjik Reseptör Blokerleri:

Fentolamin, fenoksibenzamin, tolazolin gibi selektif olmayan alfa-adrenerjik reseptör blokerleri periferik damar direncini azaltarak vazodilatasyon sonucu hipotansiyona yol açmalarına rağmen baş ağrısı, taşikardi, palpasyon, bulantı ve kusma gibi yan etkilerden dolayı hipertansiyonun rutin tedavisinde kullanılmazlar. Ayrıca uzun süre kullanıldıklarında antihipertansif etkilerine karşı tolerans gelişir. Taşikardi yapıcı etkileri, hipotansiyonun neden olduğu refleks sempatik hiperaktivasyon ile kalpteki adrenerjik sinir uçlarındaki alfa-2- adrenerjik reseptörleri bloke etmeleri sonucu ortaya çıkar. Renin salgılanmasını arttırarak su ve tuz tutulmasına yol açarlar. Fentolamin ve fenoksibenzamin feokromositomada ve malign hipertansiyonda yüksek kan basıncını düşürmek amacıyla kullanılırlar.

II. Selektif Alfa-Adrenerjik Reseptör Blokerleri:

PRAZOSİN: Selektif olmayan klasik alfa-adrenerjik reseptör blokerlerinden farklı olarak postsinaptik alfa-1- reseptörleri selektif bir biçimde bloke eder.

Hem arteriyelleri hem de venülleri genişletir. Periferik damar direncini düşürür. Kalbin pre-ve afterload'ını azaltır. Uzun süre uygulandığında su ve tuz tutulmasına neden olur.

Prazosin ile tedaviye başlarken ilk günlerde dozun düşük tutulması gerekir.

Buna dikkat edilmediği takdirde ilk doz fenomeni veya senkopu diye anılan ve kan basıncında ileri derecede düşmeye bağlı, birkaç dakikadan bir saate kadar uzayabilen bilinç kaybı ortaya çıkar.

Lipid, glukoz ve ürik asid metabolizmalarını olumsuz yönde etkilemez. Presinaptik alfa-2- reseptör blokajı yapmadığı için kalp hızını artırıcı yönde etkisi yoktur.

Prazosin minimum derecede de olsa su ve sodyum retansiyonuna yol açar. Bu nedenle tedaviye diüretik eklenmesi gerekebilir.

TERAZOSİN ve DOKSAZOSİN: Farmakolojik etki kalıbı bakımından prazosine benzerler. Ondan en önemli farkları eliminasyon yarılanma ömürlerinin uzun olması nedeniyle etkilerinin daha uzun sürmesi ve günde 1 kez verilebilmeleridir.

KETANSERİN: Gerek alfa-1-adrenerjik reseptörlerini gerekse serotonin 5HT₂ reseptörlerini bloke eder.

URAPİDİL: Prazosin gibi alfa-1- adrenerjik reseptörleri bloke eder. Ayrıca santral 5-HT_{1A} serotonin reseptörleri üzerindeki agonistik etkisinin de hipotansif etkiye katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir.

b) Beta-Adrenerjik Reseptör Blokerleri

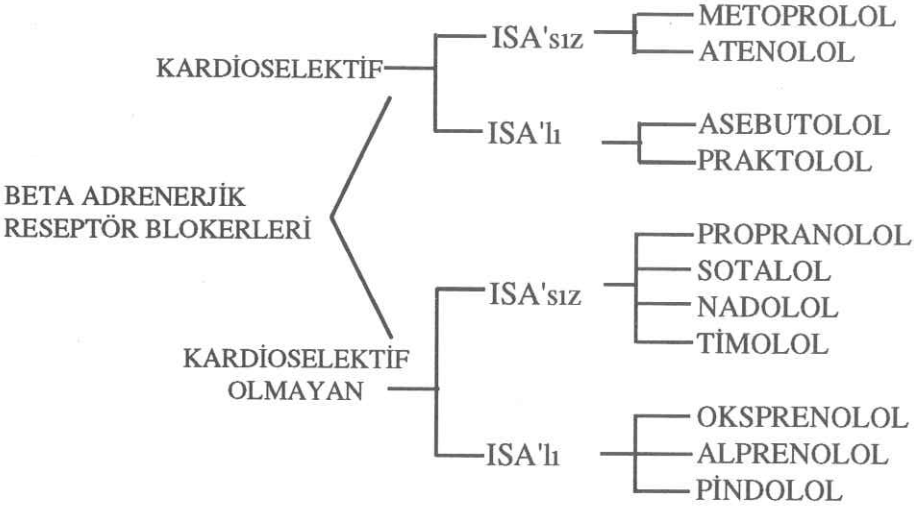
Beta-adrenerjik reseptör blokerleri, beta-adrenerjik reseptörlere özel afinite gösteren ve bu reseptörleri geriye dönüşümlü bir biçimde bloke eden droglardır. Bunlar hem endojen katekolaminlerin hem de isoprenalinin ve diğer beta-mimetik drogların çeşitli organ ve yapılar üzerindeki etkilerini ortadan kaldırırlar.

Beta adrenerjik reseptör blokerleri ilk çıktıklarında antianginal ve antiaritmik drog olarak kullanılmışlar ve bunların antihipertansif etki de gösterdikleri ilk kez 1967'de Prichard ve arkadaşları tarafından saptanmış ve sonradan yapılan birçok araştırmalarla da bu etkileri kanıtlanmıştır.

Son 35 yıl içinde beta-adrenerjik blokerlerin farmakolojik nitelikleri ve klinik açıdan etkinlikleri hakkında yeterli bilgiler elde edilmiştir. Beta-adrenerjik reseptör blokerleri klinik uygulamada kardiyoselektif olanlar ve olmayanlar diye başlıca 2 ana grupta toplanırlar. Gerek kardiyoselektif olan gerekse olmayan beta-adrenerjik reseptör blokerleri, bu drogların diğer

önemli bir farmakolojik niteliğini oluşturan intrinsik sempatomimetik aktivite (ISA) yönünden de alt-gruplara ayrılırlar. (Tablo 5).

Tablo 5: BETA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİN SINIFLANDIRILMASI



Kardiyoselektif olanlar kalpteki beta-1 reseptörleri oldukça selektif bir biçimde bloke ederler. Selektif olmayanlar ise hem beta-1 reseptörleri hem de damar, bronş ve diğer bazı yerlerde bulunan beta-2 reseptörleri bloke ederler. Kardiyoselektiflik mutlak değil, nisbidir ve doza bağlılık gösteren bir niteliktir. Düşük dozlarda kardiyoselektiflik belirgindir ve doz arttıkça drogun selektif niteliği kaybolur. Halen kesin olarak selektif olarak kabul edilebilecek bir beta-adrenerjik reseptör blokeri bulunmamaktadır. Klinik uygulama yönünden kardiyoselektif olan drogların, olmayan droglara göre üstünlüğü, kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında, periferik damar hastalıkları ile insülin tedavisi altındaki diabetik hastalarda yağ tutulmalarından ileri gelmektedir. Selektiflik nisbi olduğundan kardiyoselektif drogların yukarıda değinilen klinik durumlarda güvenceli oluşları mutlak bir nitelik taşımamaktadır. En zayıf kardiyoselektif beta-reseptör blokeri asebutolol'dur. Kardiyoselektif olan ve olmayan beta-reseptör blokerlerin hipertansiyona karşı terapötik etkinlikleri birbirine eşittir.

Intrinsik semptomimetik aktivite (ISA) bazı beta-reseptör blokerlerinin parsiyel agonist etki niteliği göstermesinden ileri gelmektedir. ISA drogdan droga farklılık gösterir. ISA'sı en yüksek olan beta-reseptör blokeri pindolol'dur.

ISA'lı beta-adrenerjik reseptör blokerlerinin myokardı ve atrioventriküler iletiyi deprese edici etkileri ile bronkokonstriktör etkilerinin diğer droglara oranla daha az olması beklenir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya hafif derecede bronkospazmi olan hastalar ile periferik damar hastalığı veya kalp blokuna eğilimi olan hastalarda yüksek ISA'lı beta-reseptör blokerleri ile yan etki, kardiyoselektif olanlara benzer bir biçimde daha az olarak ortaya çıkmaktadır.

Beta-adrenerjik reseptör blokerlerinin antihipertansif etki mekanizmaları halen tam olarak aydınlatılmış değildir. Beta-adrenerjik reseptör blokerlerinin antihipertansif etkilerini açıklamak üzere renin salgılanmasının inhibisyonu, kalpteki beta-reseptörlerin blokajı sonucu kalp debisinin azaltılması, baroreseptör duyarlılığının artması, beyinde sempatik merkezlerin inhibisyonu ve sempatik adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesinin azaltılması gibi değişik mekanizmalar ortaya atılmıştır. Söz konusu drogların antihipertansif etkileri tek bir mekanizmaya bağlı olmayıp kompleks bir nitelik taşımaktadır. Bu niteliğin kişilere göre farklılık gösterebileceği üzerinde durulmaktadır. Tüm beta-reseptör blokerleri antihipertansif olarak etkilidirler. Beta-adrenerjik reseptör blokerleri, beta-1-reseptörleri eşit derecede bloke eden dozlarda uygulandıklarında, antihipertansif etkinlikleri eşit derecededir. Diğer antihipertansif drogların çoğundan farklı olarak beta-reseptör blokerleri ile elde edilen kan basıncındaki düşme hem ayakta hem de yatar durumda belirgindir.

Drogların günlük uygulama sıklığı bunların eliminasyon yarılanma ömürlerinin uzunluğuna göre değişiklik gösterir. Propranolol, alprenolol, asebutilol ve oksprenolol kısa etki süreli droglar olup günde 3 kez uygulanırlar. Orta etki süreli olan metoprolol, pindolol ve timolol ise günde 2 kez verilirler. Atenolol, nadolol, sotalol gibi uzun etki süreli drogların günde 1 kez uygulanmaları yerinde olur. Bazı beta-blokerlerin günlük antihipertansif dozları Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6: BAZI BETA-BLOKERLERİN GÜNLÜK ANTİHİPER
TANSİF DOZLARI**

DROG	GÜNLÜK DOZ (mg)	Kaç kezde verileceği
Asebutolol (Prent)	200-800	2-3
Atenolol (Tensinor)	50-200	1
Metoprolol (Lopresor; Beloc)	100-400	1-2
Nadolol (Betadol)	80-320	1
Oksprenolol (Trasicor; Trasicor retard)	160-480	1-3
Pindolol (Visken)	10-30	2
Propranolol (Dideral)	120-360	3
Sotalol	80-320	1
Tertatolol (Artex)	5-20	1-2
Timolol	20-60	2-3

Beta-adrenerjik reseptör blokerleri bronşial astma, kalp yetersizliği ve değişik derecede kalp bloku olan hipertansif hastalarda kesinlikle kullanılmamalıdır.

Kardiyomegalisi olan ve myokard bozukluğu bulunan ancak kalp yetersizliği gelişmemiş veya kalp yetersizliği kontrol altında olan hastalarda yüksek ISA'lı ve kısa etki süreli beta-reseptör blokerleri gözlem altında uygulanabilir.

Kalp debisi düşük ve bradikardik olan hastalara beta-reseptör bloker uygulanması sakıncalıdır. Böyle hastalara zorunlu ise yüksek ISA'lı beta-reseptör blokeri uygulanmalıdır. Beta-reseptör blokerleri fetus için güvenli oldukları kesinlikle bilinmediği ve ayrıca bu drogların uterusdaki beta-2-reseptörlerini bloke ederek uterus tonusunu artırabileceği göz önünde tutulduğu için gebelik sırasında uygulanmaları yeğlenmemektedir.

Periferik vasküler hastalığı bulunan olgularda beta-reseptör blokerleri kullanılmamalıdır. Zorunlu durumlarda ya kardiyoselektif olanlar ya da yüksek ISA'lı beta-reseptör blokerleri uygulanmalıdır.

İnsülin tedavisi altındaki diabetik hastalarda kardiyoselektif veya yüksek ISA'lı beta-reseptör blokerleri kullanılmalıdır. Hipertiroidi'li olgularda ISA'sız ve kardiyoselektif beta-reseptör blokerlerin uygulanması yeğlenmektedir.

Karaciğer hastalıklarında özellikle atenolol, nadolol, sotalol gibi karaciğerde metabolize edilmeyen ve sadece böbreklerden atılan veya pindolol ve asebutolol gibi hem böbreklerden atılan hem de karaciğerde metabolize edilen beta-reseptör blokerleri kullanılmalıdır. Böbrek yetersizliği olgularında ise propranolol, alprenolol, pindolol ve oksprenolol gibi karaciğerde metabolize edilen beta-reseptör blokerlerin uygulanması yerinde olur.

Propranolol, alprenolol, oksprenolol ve pindolol gibi fazla lipofilik olan ve kolayca santral sinir sistemine girebilen beta-reseptör blokerlerin depresyon hallerinde kullanılması son derece sakıncalıdır.

Beta-adrenerjik reseptör blokerlerinin sempatomimetik droglarla zehirlenmeler, feokromositoma, klonidin kesilmesi ve hipoglisemi gibi durumlarda kanda katekolamin düzeyinin yükselmesine bağlı olarak gelişen hipertansiyon şekillerinde uygulanması kesinlikle kontrendikedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda beta-reseptör blokerlerin çoğunlukla plazma trigliserid düzeylerini artırdığı ve YDL-kolesterol düzeylerini ise azalttığı saptanmıştır. Bu etki özellikle kardiyoselektif olmayan ISA'sız beta-reseptör blokerlerinde, ISA'lı olanlara oranla çok daha belirgindir. Bu bulgular uzun süre beta-reseptör blokeri uygulanmasının ateroskleroz gelişmesinin hızlandırma olasılığının bulunduğunu göstermesi açısından önem kazanmaktadır.

Uzun süre beta-reseptör bloker tedavisi uygulanan hipertansif hastalarda droğun ani olarak kesilmesi kan basıncı yükselmesi, tremor, taşikardi, terleme, başağrısı gibi belirtilerle kendini gösteren ve birkaç gün süren kesilme sendromuna yol açabilir.

c) Mikst Reseptör Blokerleri

LABETALOL: Hem alfa hem de beta-adrenerjik reseptörleri bloke eden bir

drogtur. Beta-reseptörleri bloke edici etkisi alfa-reseptörleri bloke edici etkisinden güçlüdür. Prazosin gibi alfa-1-reseptörleri selektif bir biçimde bloke eder. Selektif olmayan beta-reseptör blokerleri gibi hem beta-1 ve hem de beta-2 reseptörleri bloke edici özelliği vardır. Alfa-reseptörleri bloke edici etkisi nedeniyle beta-adrenerjik reseptör blokerlerinden farklı olarak antihipertansif etkisi hemen başlar.

Hafiften ağıra kadar tüm hipertansiyon türlerinin rutin tedavisi için oral yoldan kullanılır.

Yan etkileri beta-adrenerjik reseptör blokerlerinininkine benzer. Ortostatik hipotansiyon, ejakülasyon bozukluğu ve impotens gibi alfa-adrenerjik reseptörlerin blokajına bağlı yan etkiler de oluşturabilir.

C) Adrenerjik Nöron Blokerleri

GUANETİDİN: İleri derecede iyonize olan guanidin grubu içerdiği için santral sinir sistemine geçmez. Bu nedenle santral sinir sistemi ile ilgili yan etkileri olmayan bir drogtur. Adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin depolarını boşaltır ve sinirsel uyarı sonucunda kavşak aralığına salınan noradrenalin miktarını azaltır. Bu sempatotik etkisi sonucunda gerek periferik vazodilatasyona ve gerekse kalp debisinin azalmasına bağlı olarak arteriyel kan basıncı düşer.

Drogun maksimum etkisi 3-4 gün içinde görülür. Güçlü bir drog olan guanetidin diğer antihipertansiflerle birlikte ağır veya dirençli hipertansiyon olgularının tedavisinde kullanılır.

En sık görülen yan etkileri postüral hipotansiyon ile empotans ve ejakülasyon inhibisyonu gibi seksüel fonksiyon bozukluklarıdır.

DEBRİZOKİN: Farmakolojik özellikleri ve yan etkileri bakımından guanetidine benzer. Etki mekanizması guanetidininkinden ufak bir farklılık gösterir. Periferde adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin düzeyini düşürmeden membranı stabilize ederek adrenerjik nöron blokajına yol açar.

GUANEDREL: Farmakolojik etki özellikleri bakımından guanetidine benzeyen guanidin türevi yeni bir drogdur. Guanetidine oranla etkisi çabuk başlar ve kısa sürer.

REZERPIN ve DİĞER RAUWOLFİA ALKOLOİDLERİ: Rezerpin antihipertansif olarak kullanılan dozlarda gerek periferde ve gerekse santral sinir sisteminde bulunan adrenerjik sinir uçlarındaki depolardan noradrenalin kısmen boşaltır.

Hafif ve orta derecedeki hipertansiyon olgularının tedavisinde tiazid grubu diüretik droglarla birlikte kullanılır. Günde 1 kez uygulanma kolaylığı vardır, fakat yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle tedavi değerini önemli derecede yitirmiş olan bir drogdur.

Psikotik depresyonu olan veya özgeçmişinde depresyon öyküsü olan hastalarda, peptik ülser olgularında, Parkinson hastalığında, ikinci veya üçüncü derecede kalp bloku olan hastalarla epilepsililerde kullanımı kesinlikle kontrendikedir.

D) Diğer Sempatolitik Droglar

Bu grupta yer alan monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ve ganglion blokerleri gibi drogların yan etkilerinin fazla olması nedeniyle antihipertansif olarak kullanımları çok sınırlıdır.

3- VAZODİLATÖRLER

A) Direkt Etkili Vazodilatörler

HİDRALAZİN: Arteriyoller üzerinde gevşetici etkisi vardır. Vazodilatör etkisi kısmen damar endotelinden salıverdiği nitrit okside (NO) kısmen de damar düz kas hücresinde yaptığı hiperpolarizasyona bağlıdır. Yaptığı kan basıncı düşmesi sonucu baroreseptörler aracılığı ile sempatik sinir sistemi aktivitesinde refleks artışa yol açarak kalp hızı ile atım hacmi ve dolayısıyla kalp debisinde artmaya neden olur. Bunun sonucu kalbin oksijen tüketimi artar. Böbrek kan akımını artırır. Renin-anjiyotensin sistemini uyararak su ve sodyum retansiyonuna yol açar.

Hidralazin antihipertansif olarak tek başına uygulanmaz. Kalp üzerindeki refleks etkisini ortadan kaldırmak amacıyla sempatolitik etkili antihipertansif bir drogla kullanılması gerekir. Ayrıca su ve sodyum retansiyonunu önlemek için diüretik bir drog da tedaviye eklenmelidir.

Kalbin oksijen tüketimini artırıcı yönde etki eden hidralazin koroner arter hastalığı olan kişilerde anjinal ağrıları presipite edebileceğinden kullanılmamalıdır.

Yan Etkileri: Baş ağrısı, burun tıkanıklığı, bulantı, kusma, diare, taşikardi, nöropati, ürtiker, agranülozitoz, pansitopeni ve ruhsal depresyona yol açabilir. Uzun süre kullanılması sonucu sistemik lupus eritematosus'u taklit eden bir sendrom oluşturur. Bu sırada kanda antinükleer antikolar ve SLE hücreleri saptanır. Lupus yavaş asetilleyicilerde hızlı asetilleyicilere oranla daha sık görülür.

DİHİDRALAZİN: Gerek farmakolojik ve gerekse yan etkileri bakımından hidralazine benzer.

MİNOKSİDİL: Arteriyoller üzerinde vazodilatör etkisi vardır. Bu etkisini membrandaki potasyum kanallarını açmak suretiyle gösterir. Diğer droglarla yapılan antihipertansif tedaviye yanıt vermeyen refrakter ağır hipertansiyon olguları ile malign hipertansiyon olgularının tedavisinde kullanılması önerilmektedir. Refleks taşikardi ile su ve tuz retansiyonuna yol açar. Bunun dışında en önemli yan etkisi hipertrikozis (kıllanma) yapmasıdır.

SODYUM NİTROPRUSİYAT: Hem arteriyelleri hem de venülleri gevşetir. Bu etkisini kısmen membrandaki potasyum kanallarını açmak kısmen de endotelden NO salıvermek suretiyle gösterir. Sadece akut hipertansif krizlerde intravenöz infüzyon biçiminde uygulanır.

DİAZOKSİD: Membrandaki potasyum kanallarını açmak suretiyle arteriyelleri gevşetir. Hipertansiyonun rutin tedavisinde kullanılmaz. Hipertansif kriz tedavisinde hızlı intravenöz enjeksiyon biçiminde uygulanır.

KROMOKALİM: Potasyum kanallarını açmak suretiyle vazodilatör etkinlik gösteren ve halen klinik deneme döneminde olan bir drogdur.

NİTRATLAR: Nitrogliserin ile isosorbiddinitratın kan basıncını düşürücü etkileri vardır. Cerrahi girişimlerde arteriyel kan basıncını düşürmek için kullanılırlar.

B) Kalsiyum Kanal Blokerleri

Bu droglar damar düz kas hücreleri ile myokard hücreleri membranında bulunan L-tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederek ekstraselülüler kalsiyumun hücre içine girişini önlerler. Halen tedavide kullanılan kalsiyum kanal blokerleri başlıca 3 gruba ayrılırlar (Tablo 7) : A) Dihidropiridin türevleri b) Fenilalkilamin türevleri c) Benzotiazepin türevleri

Tablo 7: VAZODİLATÖRLER

A) DİREKT ETKİLİ VAZODİLATÖRLER

- Hidralazin (Apresolin)
- Dihidralazin (Adelphan=rezerpin ile kombine)
- Minoksidil
- Sodyum nitroprusiat (Nipruss)
- Diazoksid
- Kromokalim
- Nitratlar

B) KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

(KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ)

a) Dihidropiridin türevleri

- Nifedipin (Adalat; Kardilat; Nidilat)
- Nikardipin (Loxen)
- Nimodipin (Nimotop)
- Nisoldipin (Syscor)
- Nitrendipin (Baypres)
- Amlodipin (Norvasc)
- Felodipin (Plendil)
- İsradipin

b) Fenilalkilamin türevleri

- Verapamil (İsoptin; Veramil)

c) Benzotiazepin türevleri

- Diltiazem (Diltizem; altizem)

Dihidropiridin türevleri farmakolojik etki bakımından fenilalkilamin ve benzodiazepin türevlerinden farklılık gösterir. Dihidropiridin türevleri damarları

gevşeten dozlarda myokard ve diğer kalp hücreleri üzerinde depresan etki göstermezler. Buna karşın gerek fenilalkilamin türevleri gerekse benzodiazepin türevleri vazodilatasyon yapan dozlarda kalpte myokard hücreleri ile nodal hücreler üzerinde depresan etki gösterirler. Vazoselektif etki gösteren dihidropiridin türevi droglar arasında da vazoselektiflik açısından farklılık görülmektedir. Daha sonra çıkan nifedipine oranla daha fazla vazoselektiflik gösterirler. Kalsiyum kanal blokerleri özellikle arteriyolleri gevşetirler. Venüller üzerindeki etkileri önemsizdir. Dihidropiridin türevleri ayrıca diüretik ve natriüretik etki de gösterirler. Kalsiyum kanal blokerlerinin temel kardiyovasküler etkileri bakımından birbirleriyle karşılaştırılması Tablo 8'de görülmektedir.

Yan Etkileri: 1) Yüz kızarması (flushing) 2) Baş ağrısı 3) Baş dönmesi 4) Palpitasyon 5) Ayak bileği ödemi 6) Yorgunluk 7) Bulantı 8) Konstipasyon (en fazla verapamil ile) 9) Kalp yetmezliği (Verapamil ve diltiazem ile) 10) Atrioventriküler blok (verapamil ve diltiazem ile)

Tablo 8: KALSİYUM KANAL BLOKERLERİNİN TEMEL KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ BAKIMINDAN BİRBİRLERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI

Parametre	Dihidropiridin türevleri	Verapamil	Diltiazem
- Antianjinal etkinlik	+++	+++	+++
- Periferik vazodilatör etki	+++	++	++
- Vazoselektivite	+++	0	+
- Negatifotrop etki	0,+	+++	++
- A-V iletimi yavaşlatma	0	++	+

4) ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

Bu droglar anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünü sağlayan anjiotensin dönüştürücü enzimi güçlü ve selektif bir biçimde inhibe ederler. Bu enzimin inhibisyonu sonucu plazma ve dokulardaki anjiotensin II düzeyi

azalarak gerek arteriyollerde gerekse venüllerde vazodilatasyon oluşur. Buna bağlı olarak kan basıncı düşer. aldosteron salgılanması azalır, böbreklerden renin salgılanması ise artar. Anjiotensin dönüştürücü enzim, bradikininin inaktive eden kininaz II ile aynı enzimdir. Kininaz II enziminin inhibisyonu sonucu kan ve dokularda bradikinin düzeyi artar. Bradikinin düzeyinin artmasının da bu drogların kan basıncını düşürmesinde katkısının olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca kaptopril ve perindopril gibi bazı anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin vazodilatör PGE2 ve prostasiklin sentezini arttırdıkları gösterilmiştir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kalp debisi ile kalp hızını ve kalp, böbrek ve beyin kan akımını azaltmazlar. Glomerüler filtrasyon hızını düşürmezler. Karbonhidrat, lipid ve ürik asid metabolizması üzerine olumsuz etkileri yoktur.

Ürik asid metabolizması üzerine olumsuz etkileri yoktur. Bronkokonstriksiyona ve hipovolemiye yol açmazlar.

Tedaviye ilk giren drog kaptoprildir. Daha sonra enalapril başta olmak üzere bir sürü drog tedaviye girmiştir. Türkiye'de pazarlanan droglar Tablo 9'da gösterilmiştir.

TABLO 9: ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

- Kaptopril (Lopril; Kaptopril; Kapril)
- Enalapril (Enapril; Konveril; Renitec; Vazolapril)
- Lizinopril (Acerilin; Sinopryl)
- Benazepril (Cibacen)
- Silazapril (İnhibace)
- Perindopril (Coversyl)
- Ramipril (Delix)

<u>ÖN DROG</u>		<u>AKTİF ŞEKİL</u>
ENALAPRİL	→	ENALAPRİLAT
BENAZEPRİL	→	BENAZEPRİLAT
SİLAZAPRİL	→	SİLAZAPRİLAT
PERİNDOPRİL	→	PERİNDOPRİLAT
RAMİPRİL	→	RAMİPRİLAT

Kaptopril ve lizinopril hariç diğer anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri oral biyoyararlanımlarının artırılması için ön-drog şeklinde yapılmışlardır. Mide-bağırsak kanalından emildikten sonra karaciğerde aktif şekillerine dönüşürler (Tablo 9). Kaptopril dışındaki droglar veya bunların aktif şekilleri eliminasyon yarılanma ömürlerinin uzun olması nedeniyle günde tek veya iki doz biçiminde uygulanırlar.

Yan etkileri: 1) Cilt döküntüleri 2) Tat kaybı 3) Proteinüri 4) Anjiödem 5) Lökopeni 6) Anemi 7) Öksürük 8) Hiperpotasemi

Kontrendikasyonları: Bilateral renal arter stenozu ile gebelikte kullanımları kontrendikedir.

KAYNAKLAR:

- 1- Berkman K. Antihipertansif Drogların Etki Mekanizması ve Klinik Farmakolojisi, PTT Hastanesi Tıp Dergisi, 8: 137-159,1986
- 2- Katzung, B.G. Basic and Clinical Pharmacology, 5. Baskı, Prentice-Hall International Inc., Connecticut, S.139-161.1992
- 3- Kayaalp, S.O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 6.Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, Cilt:2, S.1094-1139,1992
- 4- Laragh, J.H. , Brenner, B.M. Hypertension 1. Baskı, Raven Press, New York, Cilt:2, S.2143-2289,1990.