

HİPERTANSİYON ve ANTIHİPERTANSİFLER

Doç. Dr. Nurettin ABACIOĞLU (*)

KAN BASINCI VE HİPERTANSİYON HAKKINDA GENEL BİLGİ:

Dolaşım sistemik ve pulmoner olarak ikiye ayrılır. Sistemik dolaşım akciğer dışında bütün vücuttaki kan akımını sağlar ve periferik dolaşım olarak da adlandırılır.

Bununla beraber, vücutun her bölgesindeki yerel (lokal) dolaşım kendisine özgü karakteristikler gösterir. Fakat fonksiyonel olarak rol oynayan damarlar temel işlevleri itibarıyle sistemik dolaşımın her alanında aynı görevi yapar.

Sistemik dolaşım içinde yer alan arterler, dokuya yüksek basınç altında kan taşırlar. Arterlerin en küçük kolları olan arteriyoller kanı kapillere gönderirler. Kapillerler, kanla interstisyel aralık arasında sıvı ve besin maddelerinin değişimini sağlar. Venüller, kapillerdeki kanı toplar ve birleşip, giderek genişler ve venleri oluşturur. Venler ise, kanın dokudan tekrar kalbe taşınması ile görevlidir.

Damarların içinde dolaşan kanın damar çeperlerine yapmış olduğu laterel basınç "kan basıncı" denir. Yukarıda belirtildiği üzere, damar tanımlaması içine arterler, venler ve kapillerler girdiğine göre kan basıncından bahsedildiğinde arteriyel, venöz ve kapiller kan basınçları anlaşılır.

Organizmada iki ayrı arter sistemi (sistemik, pulmoner arterler) ve bunlara bağlı oluşan hipertansiyon patogenezleri vardır.

Arter sisteminde basınçtan bahsedilirken iki basınç anlaşılır:

a) Maksima (sistolik) Basınç:

Sistol esnasında, sol ventrikülün aortaya kanı attığı zaman kaydedilen basınç.

b) Minima (diyastolik) Basınç: Sol ventrikülün diyastolik esnasında, arter sisteminde basıncın düşüğü en düşük düzeydir.

Hipertansiyon, arteryal kan basıncının normal sınırlar üzerinde bulunduğu kendiğini gösteren bir kardiyovasküler sistem hastalığıdır.

Kanı damarlara basan organ kalptir. Kalp pulsasyonlu bir pompa olduğu için, kan arterlere pulsasyonlu bir basınçla girer. Normal, genç bir yetişkinde pulsasyonun tepe noktasındaki basınç, yani "sistolik basınç" 120 mm Hg ve en alçak noktasında, yani "diyastolik basınç" ise 80 mm Hg'dır. Bu basınç arasındaki fark (yani 40 mm Hg) "nabız basıncı" adını alır.

Genellikle klinikte, dinlenme durumunda sistolik basıncın 140 mm Hg veya diyastolik basıncın 90 mm Hg'nin üzerinde oluşu veya her iki durumun birlikte bulunduğu hali

(*) Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

hipertansiyon olarak kabul edilmektedir. Bununla beraber, kan basıncının bu düzeylerin üzerinde olduğu her şahista, belirgin bir hastalık belirtisi bulunmuş şart değildir. Ayrıca kan basıncının normal kabul edilen yukarıdaki değerleri kişinin yaşı ile yakından ilgili olup, yaşlanma ile paralel olarak gerek diyastolik, gerekse sistolik basınçlarda normal kabul edilen bir artışın olabildiğini de göz önüne almak gereklidir.

Arter basıncını ve ayarlanması sağlayan 5 faktör vardır.

1 - Kalbin atım hacmi (Her sistolde aortaya atılan kan miktarı, kalp debisi, cardiac output)

2 - Kanın total hacmi

3 - Kanın viskozitesi

4 - Damarların elastikiyeti

5 - Periferik direnç (Arteriol - kapiller - venül sistemi tonüsü)

Bu 5 faktörden dördüncüsü hariç her birinin artışı tansiyonu yükseltir, azalışı tansiyonu düşürür. Fakat küçük değişimlerde tansiyon değişmez, diğer faktörlerdeki küçük değişimlerle kompanse edilir. Bu faktörlerden en önemlisi sonuncusudur. Periferik direnç artmadan, sadece diğerlerinin artması hali gerçek hipertansiyon değil, sadece sistolik hipertansiyon oluşumudur. Diyastolik basınç normal kalır, hatta normalden de düşüktür.

* Kan basıncı, kalbin birim zaman içinde perifere attığı kan miktarına (kalp debisi) ve periferik damarların bu kan akımına karşı gösterdikleri dirence (total periferik direnç) bağımlı olup, bu fonksyonlar ile ilişkisi şöyle formüle edilir.

$$\text{ORTALAMA KAN BASINCI} = \text{Kalp DEBİSİ} \times \text{Total Periferik Direnç}$$

Bu parametrelerin ve dolayısıyla kan basıncının belirli bir düzeyde tutulmasını sağlayan fizyolojik mekanizmalar esas olarak 4 anatomik efektör organ üzerine etkili olmaktadır ve bu organların fonksiyonlarındaki değişiklikler ile kan basıncı değişebilmektedir. Bunlar :

1 - Periferik arteriyoller (Rezistans damarları)

2 - Venüller (Kapasitans damarları)

3 - Kalp

4 - Böbrekler

Bu efektör organlarından baştakilerine "Arteriyol - kapiller - venül" sistem denmektedir. Bu organların fonksiyonlarındaki değişimler kalp debisine veya periferik dirence yahutta her ikisine birden etkileşir. Bunun sonucu hipotansiyon veya hipertansiyon görülür.

Kan basıncı başlıca iki mekanizma aracılığı ile kontrol edilmekte ve ayarlanmaktadır. Bunlar.

I - Sinirsel Kontrol

a) Vazomotor aktivite

1. Vazomotor sinirler
2. Vazomotor kontrol merkezleri
 - * Spinal vazomotor kontrol
 - * Medulla oblongata yolu kardiyovasküler kontrol

b) Baroreseptör refleksler

1. Karotid sinüs baroreseptörleri
2. Aortik baroreseptörler

c) Kemoreseptör depresör refleksler

II - Dolaşma Etkiyan Hümoral Faktörler Vasıtayla Kontrol

- a) Otakoidler
- b) Adrenal medulla katekolaminleri
- c) Adrenal korteks hormonları
- d) Vazopressin (ADH)

Hipertansiyon oluşumunda, arter basıncının ayarlanması sağlayan faktörlerin değişimi yanında diğer faktörlerde rol oynar.

- Bunlar :
- 1 - Genetik faktörler
 - 2 - Tuz faktörü
 - 3 - Nörojenik faktörler
 - 4 - Renal faktörler

Sistemik hipertansiyon, klinik açıdan sınıflandırıldığından üç ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar :

- A - Esansiyel (primer) Hipertansiyon
 - B - Sekonder Hipertansiyon
 - C - Maliyin Hipertansiyon
- Diger bir sınıflamada söyle yapılmaktadır.

ARTERİYAL HİPERTANSİYON SINIFLANDIRILMASI

I - Sistolik hipertansiyon (Geniş nabız basıncı ile karakterize)

A - Aorta'da uygun azalması (Arterioskleroz)

B - Vurum (atım) hacminin artması

1. Arteriovenöz fistül

2. Tirotoksikoz

3. Hiperkinetik kalp hastalığı
 4. Ateş
 5. Psikojenik faktörler
 6. Aortik regüritasyon
 7. Patent duktus arteriozus
- II - Sistolik ve diastolik hipertansiyon
(Periferik vasküler dirence artışı)
- A - Renal
1. Kronik piyelonefrit
 2. Akut ve kronik glomerülonefrit
 3. Polikistik renal hastalık
 4. Renovasküler stenoz veya renal infarktüs
 5. Diğer şiddetli böbrek hastalıkları (Arteriolar nefroskleroz, diabetik nefropati vs.)
 6. Renin salgılayıcı tümörler
- B - Endokrin
1. Oral kontraseptifler
 2. Adrenokortikal hiperfonksiyon
 - a. Cushing hastalığı ve sendromu
 - b. Primer hiperaldosteronizm
 - c. Konjenital veya herediter adrenogenital sendromlar (17α -hidroksilaz ve 11β -hidroksilaz defektleri)
 3. Feokromositoma
 4. Miksödem
 5. Agromegali
- C - Nörojenik
1. Psikojenik
 2. "Diencefalik sendrom"
 3. Ailesel disotonomi (Riley - Day)
 4. Poliomiyelit (Bulber)
 5. Polinörit (Akut porfiri, kurşun zehirlenmesi)
 6. Intrakranial basıncı artması (Akut)

7. Omurilik kesilmesi
- D - Diğerleri (Karışık)
1. Aort koarktasyonu
 2. Intravasküler hacim artışı (Transfüzyon fazlalığı, polisitemi vera)
 3. Poliarteritis nodosa
 4. Hiperkalsemi
- E - Etiyolojisi bilinmeyen
1. Esansiyel hipertansiyon (Bütün hipertansiyon vakalarında % 90 nından fazlası)
 2. Gebelik toksemisi
 3. Akut intermittent porfiri

Hipertansiyon önemli bir klinik bozukluktur. Çünkü, kalp, beyin, böbrekler ve arterlerde organik değişimelere yol açar. Hipertansiyonda kalp, arter sistemine, kanı normalden yüksek bir basınç düzeyine kadar pompalamak zorundadır. Onun için kalbin ek iş yapması gereklidir ve kalp kası hipertrofiye uğrar. Hipertrofi en sonunda miyokard yetmezliğine yol açabilir.

Beyin damarları diğer dokulardaki gibi doku desteğine sahip olmadığından hipertansiyonlu kişilerde beyin kanamaları oldukça sık olur.

Böbrek hemodinamisinin değişmesi sonucu böbrek yetmezliği gelişir ve hipertansiyonun sık rastlanan bir komplikasyonudur. Arter sisteminde, damar duvarında sklerozis (sertleşme) görülür. Vasküler sisteme bu değişiklik doldurdu kan akımının değişmesine ve doku fonksiyonunun aksaklılarına neden olabilir.

A - Esansiyel Hipertansiyon

Hipertansiyon gelişmesinin bilinen herhangi bir nedene bağlanamadığı ve muhtemelen ayrı bir hastalık hali olduğu durumlarda bu tip hipertansiyona "Primer veya Esansiyel Hipertansiyon" adı verilmektedir. Klinik açıdan % 80 veya fazlası hipertansiyon primer olarak karakterize edilmektedir.

Esansiyel hipertansiyon vakalarının çoğunda renin salgılanması artmaz. Bir incelemede vakaların % 55'inde plazma renin etkinliği (PRE) nin normal olduğu ve % 30'unda azalmış bulunduğu saptanmıştır. Vakaların ancak % 15 kadarında renin etkinliğinin yükseldiği görülmüştür. Bu son gruptaki hastalarda, damarlarda belirgin vazokonstriksiyon oluştuğu, fakat plazma hacminin artmamış olduğu saptanmıştır.

Renin etkinliği düşük olan hastalarda ise plazma hacmi artmış ve kan seyreltilmiş durumdadır. Bu hastalardaki kan basıncının yüksekliğinden, vazokonstriksiyon veya damar lezyonlarından ziyade, dolaşan kan hacmindeki artmanın sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.

B - Sekonder Hipertansiyonlar :

Hipertansiyonlu hastaların % 20 veya ona yakın kısmında kan basıncında yükseliş bir başka hastalığın semptomudur. Neden bilinmediğinde, klinik açıdan, esansiyel hipertansiyon tanısı konulmadan önce muklaka sekonder hipertansiyon olasılığı düşünülmelidir.

a - Kardiyovasküler Hipertansiyon:

Epidemiyolojik incelemeler, renin etkinliği yüksek olan hipertansiyonlarda damar lezyonlarının ve bunlara bağlı koroner yetmezliği gibi bir komplikasyon sık meydana geldiğini ortaya koymuştur (176).

b - Nörojenik Hipertansiyon:

Kalp ve damarların çalışmasını düzenleyen ve bütünleyen merkezler beyinde yer almırlar. Dolayısıyla kalp ve damar çalışmasını artıracak şekilde beyin fonksiyonun bozulması kan basıncında yükselme oluşturur. Beyin fonksiyonu:

- * Beyin arterlerinde tıkanma sonucu serebral iskemia
- * Intrakranial (kafa içi) basıncın yükselmesi
- * Beyinin değişik bölgelerinin tümörü nedeniyle bu derecede zarar görebilir.

Yine epidemiyolojik incelemeler, renin etkinliği yüksek olan hipertansiyonlarda damar lezyonlarının ve serebrovasküler hastalık gibi komplikasyonların daha sık meydana geldiğini ortaya koymuştur.

c - Endokrin Hipertansiyon :

Klinikte endokrin kaynaklı hipertansiyonla karakterize pek çok hastalık tanımlanmıştır. Bunlar arasında Renin - Anjiotensin - Aldosteron sisteminin belirgin rollerinin olduğu başlıca hastalıklar şunlardır:

c1. Primer Hiperaldosteronizm (Conn Sendromu)

Sürrenal korteksinde, aldosteron salgılayan en dış bölgede çıkan adenomlarda - basit hiperplazilerde - devamlı olarak fazla aldosteron yapımı vardır. Kanda yüksek miktarda bulunur. Primer hiperaldosteronizmde orta veya çok şiddetli, çoğu kere labil hipertansiyon bulunur. Bu sendromla ilgili 3 laboratuvar bulgusu vardır. Kesin tanı ancak bunlarla konur.

(*) Kanda aldosteron miktarı çok yüksektir. İdrarda da aldosteron metabolitleri artmıştır.

(*) Aldosteron fazlalığı tuz yüklemekle, DOCA enjeksiyonu veya oral yolla Fludrokortizon asetat vermekle azaltılamaz. Yani süpresiyona cevap vermez.

(*) Plazma renin aktivitesi azalmıştır. (Fakat esansiyel hipertansiyonlu vakaların % 30unda plazma renini azalmıştır).

c2. Sekonder Hiperaldosteronizm:

Bazı habis hipertansiyonlarda, renovasküler hipertansiyon vakalarında, uzun süre kontraseptif veya östrojen hormonu kullanılmamasında, yine uzun süre diüretiklerle yapılan tedavilerde hiperaldosteronizm ve hipertansiyon gelişebilir. Bu tür nedenlere bağlı olarak gelişen hastalığa sekonder hiperaldosteronizm denilmektedir. Bütün sekonder hiperaldosteronizmlerde şu karakterler vardır:

(*) Aldosteron düzeyi yüksektir.

(*) Tuz vererek veya DOCA enjeksiyonuyla aldosteron düzeyi düşürülebilir (Süpresyonu olanaklı hiperaldosteronizm).

(*) Plazma renin aktivitesi - primer tipinin aksine - artmıştır.

d - Renal Hipertansiyon:

Bir çok böbrek hastalığının seyri esnasında hipertansiyon gelişir. Bu tip hipertansiyon "Renal Hipertansiyon" adıyla anılır. Böbrek hastalıklarında görülen hipertansiyon deneyel olarak da meydana getirilebilir.

İnsanlarda renal hipertansiyon oluşturan böbrek hastalıkları iki grupta toplanabilir.

d1. Renovasküler Hipertansiyon:

Tek taraflı veya iki taraflı Arteria Renalis daralması sonucu az kan alan böbrekten (iskemik böbrek) fazla renin çıkmaktadır. Bunun sonucu ortaya çıkan Renin - Anjiotensin sistemi etkisi nedeniyle arter basıncı yükselir. Nadir görülen bir hipertansiyon olup ancak vakaların % 3 içinde saptanabilmistiir.

Böbrek arterlerinde darlığı yapan lezyon 3 tiptir:

d1.1. Renal arter fibromusküler hiperplazisi

d1.2. Renal arter atherosklerozu

d1.3. Renal arter ambolisi

d2. Böbrek parenkimasında harabiyet oluşturan hastalıklarla ortaya çıkan hipertansiyonlar:

Bunlar : Akut glomerülonefrit, Kronik glomerülonefrit, Kronik piyelonefrit, Diabetik glomerüloskleroz (Kimmelstielwilson hastalığı), Amiloidoz, Mültipl miyelom, Kollajen hastalıklar (Periarteritis nodosa, sistemik lupus erythematosus, Skleroderma, Dermatompositis), Hidronefroz, Polikistik böbrek, Tek taraflı atrofik piyelonefrit, Tek taraflı konjenital hipoplazi gibi klinik tablolardır.

KAN BASINCININ AZALTILMASINDA HEDEFLENEN

IKI ANA PARAMETRE

I. PERİFERİK REZİSTANSI (DİRENÇ) AZALTMA

A - Sempatik vazomotor tonüsü düşürme

1. Santral sempatik aktiviteyi düşürme
2. Ganglion iletiminin blokajı
3. Vasküler nöroefektör iletiminin bozulması

- B - Vasküler Reaktiviteyi düşürme
 - 1. Vasküler düz kas gevşemesi
 - 2. Vasküler dokunun Na^+ içeriğinin azaltılması
- C - Hümoral kaynaklı vazokonstriksiyonu düşürme
 - 1. Endojen vazoaktif madde salınınının inhibisyonu
 - 2. Vazokonstriktör etkinin blokajı

II. KALP DEBİSİNİ AZALTMA

- A - Sempatik kardiyak tonüsü düşürme
 - 1. Santral sempatik aktiviteyi düşürme
 - 2. Sempatik ganglioner iletim blokajı
 - 3. Kardiyak nöroefektör iletimin bozulması
- B - Kardiyak reaktiviteyi düşürme
 - 1. Vagal aktiviteyi artırma
 - 2. Miyokardiyal reaktivitenin direk depresyonu
- C - Kardiyak dönüşün düşürülmesi
 - 1. Venomotor tonüsün düşürülüp venöz kapasitesinin artırılması
 - 2. Dolaşan sıvı hacmini düşürme

HİPERTANSİYON KOMPLİKASYONLARI

KOMPLİKASYONLAR

HEDEF ORGAN	ATEROSKLEROTİK	HİPERTANSİF
Beyin	Geçici iskemik ataklar Serebral infarktüs	Hipertansif encefalopati, Serebral hemoraji
Göz	Retinal vasküler bozukluklar	Eksüdatif ve hemorajik retinopati, Papilödem
Kalp	Anjina pektoris	Hipertansif kalp hastalıkları (kardiak hipertrofi, kardiomegali, konjestif kalp yetmezliği, ECG - LVH)
Böbrek	Renal vasküler hastalık	Arteriolar nefroskleroz (arteriollerin fibrinoid nekrozu ile beraber olabilir veya olmaya- bilir)
Periferik arterler	Aort ve dallarının aterosklerotik oklüzyonu ve intermittent klaudikasyon	Dissekan aorta

ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA İLAÇ TEDAVİSİ

1. ORTA ŞİDDETTE HİPERTANSİYON

- (a) β - reseptör antagonistlerinin kontrendike olmadığı koşullar
- i) Diüretik veya β - antagonist (Ör : Bendrofluazid veya Atenolol)
- ii) Diüretik + β - antagonist
- iii) Diüretik + β - antagonist + Hidralazin
 - (veya) Diüretik + Labetalol

- (b) β - reseptör antagonistlerinin kontrendike olduğu koşullar
- i) Diüretik

- ii) Diüretik + Prazosin veya α - metil dopa
- (a) β - reseptör antagonistlerinin kontrendike olmadığı koşullar
- i) β - antagonist ve/veya diüretik
- ii) β - antagonist + Diüretik + Hidralazin veya Prazosin
- iii) β - antagonist + Diüretik veya Prazosin + Kaptopril

2. ŞİDDETLİ HİPERTANSİYON

- (a) β - reseptör antagonistlerinin kontrendike olmadığı koşullar.
- i) β - antagonist ve/veya diüretik
- ii) β - antagonist + Diüretik + Hidralazin veya Prozosin
- iii) β - antagonist + Diüretik + Hidralazin veya Prozosin + Kaptopril
- (b) β - reseptör antagonistlerinin kontrendike olduğu koşullar
- i) Diüretik + Prazosin veya α - metil dopa
- (c) Bu ilaç rejimlerine cevap vermeyen hastalar α - metil dopa veya Kaptopril veya Minoksidil veya adrenerjik nöron blokerleri (Ör: Betanidin) ekleyiniz.

HİPERTANSİYON OLUŞUMUNA EĞİLİM ARTIRAN, ŞİDDETLENDİREN VEYA ANTIHİPERTANSİFLERE KARŞIT ETKİLİ OLAN İLAÇLAR

1. SU VE TUZ RETANSİYONU İLE

- i) İlaçların Na^+ tuzları (Ör: Penisilin sodyum, Sodyum içeren antiasidler)
- ii) Steroidler
 - * glukokortikoidler
 - * mineralokortikoidler
 - * androjen ve anabolik steroidler
 - * östrojen ve progesteronlar (Ör.: Oral kontrasetifler)
- iii) Karbenoksolon
- iv) Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (Ör.: indometazin, Fenilbutazon)

2. VAZOKONSTRİKSİYON OLUŞTURMAK SURETİYLE

- i) Sempatomimetikler (Ör.: Adrenalin, Noradrenalin)
- ii) Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri (vazoaktif aminlerle diyet tıraminin etki-leşmesi - peynir reaksiyonu)

3. REBOUND HİPERTANSİYON (Antihipertansif ilaç yoksunluğu)

- i) Klonidin (Potansiyel tehlike içeriyor)
- ii) α - metil dopa
- iii) β - reseptör antagonistleri

HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE RASYONEL İLAÇ KOMBİNASYONLARI VE NEDENLERİ

a) PLAZMA RENİN AKTİVİTESİNİN DÜZENLENMESİ

- * Pazma renin aktivitesini yükselten antihipertansifler (diüretikler, Hidralazin, Nifedipin, Kaptopril) plazma renin aktivitesini düşürür antihipertansiflerle (β - blokerler, Klonidin, Metil dopa, Reserpin, Guanetidin) kombine edilebilir.

b) TOLERANS OLUŞUMUNUN ENGELLENMESİ

- * Tüm sempatik inhibitörler (β - blokerler hariç) ve vazodilatörler sıvı retansiyonuna neden oldukları tek başına kullanımı hızla tolerans oluşmasına neden olur. Bu ilaçlarla diüretikler kombine edildiğinde diüretiklerin etkilerine bağlı olarak sıvı retansiyonu ve tolerans gelişmesi engellenir.

c) TAŞIKARDİ VE TOTAL PERİFERİK DİRENÇ OLUŞUMUNUN EN- GELLENMESİ

- * Hidralazin ve Nifedipin taşikardi oluştururlar. Bunu β - blokerler (Propranolol) engeller
- * Propranolol (β -bloker) T.P.D. yükseltir. Bunu vazodilatörler engeller.
- d) Kombinasyon tedavisi, çok daha sınırlı yan etki ile kan basıncı kontrolünün daha iyi yapılmasını sağlar. Kaçınılmazı gereken kombinasyon tipleri şunlardır:
 1. β - veya α - blokerler +Klonidin
 2. Reserpin + Guanetidin
 3. Metil dopa + Reserpin veya Klonidin
 4. Hidralazin + Nifedipin veya Prazosin

HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

1. DİÜRETİKLER

1.1. Tiyazidler

1.2. Kırırmı diüretikler: (BUMETANİD, FUROSEMİD, ETAKRİNİK ASİT)

1.3. K tutucu diüretikler: (AMİLORİD, SPİRONOLAKTON, TRİAMTEREN)

2. KAN BASINCININ SİNİRSEL KONTROLÜNÜ ETKİLEYEN İLAÇLAR

- 2.1. Santral sempatolitikler: (KLONİDİN, METİL DOPA)
- 2.2. Ganglion blokerleri: (TRİMETAN KAMFOR SULFONAT)
- 2.3. Adrenerjik nöron (postganliyonik) blokerleri:
(RESERPİN, GUANETİDİN)
- 2.4. Rezeptör blokerleri

2.4.1. α - adrenerjik

* selektif α_1 : (PRAZOSİN)

* nonselektif α : (FENOKSİBENZAMİN, FENTOLAMİN)

2.4.2. β - adrenerjik

* selektif β_1 (kardiyoselektif) : (ATENOLOL, METOPROLOL, ASEBUTOLOL)

* nonselektif $\beta_1 + \beta_2$: (ALPRENOLOL, NADOLOL, OKSPRENOLOL, PROP-RANOL, PİNDOLOL, SOTALOL)

2.4.3. α - β adrenerjik : (LABETOLOL)

2.5. Monoamin oksidaz inhibitörleri : (PARGILİN)

2.6. Ergo alkolitleri : (HİDERGİN)

2.7. Veratrum alkolitleri

a. DİREKT VAZODİLATÖRLER

3.1. Arteriolar vazodilatörler : (HİDRALAZİN, MİNOKSİDİL, DİAZOKSİD)

3.2. Arterial ve venöz vazodilatörler : (Na - NİTROPRUŞİYAT, PRAZOSİN)

4. KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ : (DİLTİAZEM, NİFEDİPİN, NİTRENDİPİN, VERAPAMIL)

5. ANJİYOTENSİN ANTAGONİSTLERİ

5.1. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri:

(KAPTOPRİL, ENALAPRİL)

5.2. All rezeptör blokeri : (SARALAZİN)

ANTİHIPERTANSİF OLARAK KULLANILAN DİÜRETİKLER

1. TİYAZİD DİÜRETİKLER

* En sık kullanılan diüretiklerdir,

* Kan hacmini azaltarak hipotansif etkiler,

* Uzun süreli kullanımda periferik damar direncini azaltırlar.

2. KIVRIM DİÜRETİKLER

- * Tiyazidlerden daha güçlü diüretik olmalarına karşın antihipertansif etkileri daha zayıftır ve elektrolit dengesizliği oluştururlar.
- * Kronik böbrek yetmezliği durumunda tiyazidlerin etkisizliğinden dolayı, yerine kullanılırlar.
- * Refrakter konjestif kalp yetmezliğinde kullanılırlar.
- * Tiyazid içeren kombinasyon ilaç reçimlerinde rezistans bulunması koşulunda tiyazidler yerine kullanılırlar.

3. K⁺ TUTUCU DİÜRETİKLER (Aldosteron antagonistleri)

- * Etkileri Tiyazidlere benzer.

DİÜRETİKLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

1. Böbrek tubulusları üzerine olan etkileriyle Na⁺ ve su kaybını artıran ilaçlardır.
2. Bütün hipertansiyon şekillerinde gerek sistolik gerekse diyastolik kan basincını düşürürler.
3. Antihipertansif etkileri diüretik etkilerinden farklı olarak düşük dozlarda daha belirgindir.
4. Diğer ilaçların antihipertansif etkilerini artırırlar.
5. Diğer antihipertansiflerle oluşturulabilecek su ve tuz retansiyonuna bağlı hipervolemiyi ve sonuçta psödotoleransı önlerler.
6. Uzun süreli kullanımlarında hiperlipidemiyan etkisine bağlı ateroskleroz risk faktörü olabilmesi dışında ciddi akut yan tesirleri yoktur.
7. Ucuz ve bir kezlik uygulama avantajlarına sahiptir.

DİÜRETİKLERİN TEMEL ETKİ MEKANİZMALARI

1. Su ve tuz kaybı, hipovolemi ve ekstraselüler sıvı hacminde (dolaşan kan hacminde azalma) azalma ile kalp debisinde düşmeye neden olurlar.
2. Rezistans damarlarda direk hafif gevşetici etki (bu etkiden kısmen, böbrekten düşük Na⁺ diyeti ve diüretikler aracılığıyla sentez ve saliverilmesi yapılan vazodilatör PGA sorumludur).
3. Damar düz kas reaktivitesinde değişiklik (Damar kaslarındaki Na⁺ Ca²⁺ etkileşmesi düz kas tonusünün sürdürülmesinde çok önemlidir. Diüretik ilaçlar damar düz kaslarının Na⁺ içeriğini düşürerek onların, sempatik uyarılara (A, NA, All) karşı duyarlılığını azaltmakta bu surette düşen periferik direnci takiben vazodilatasyon oluşturmaktadır).

DİÜRETİKLERİN GENEL YAN TESİRLERİ

1. Hiperglisemi ve diyabet presipitasyonu (pankreas β - hücrelerinden insülin salgılanmasının inhibisyonu nedeniyle)
2. Ürat atılıminin inhibisyonu nedeniyle hiperürisemi oluşması ve sonuçta akut gut artriti provokasyonu
3. Hiperlipidemi: Total ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) - kolestrol düzeyindeki artışa karşın yüksek dansiteli lipoprotein düzeyinde (HDL) düşmeye bağlı gelişir.
4. Hiperkalsemi

SANTRAL ETKİLİ SEMPATOLİTİKLER

Klonidin ve α -mentil dopa beyinde vazomotor merkeze santral olarak etkiler. Burada presipantik α_2 - reseptörleri uyararak V. M. inhibisyon oluştururlar.

1. KLONİDİN

A) FARMAKOLOJİK ETKİLERİ VE MEKANİZMASI

- * Medulla oblangatada ve presinaptik α_2 - adrenerjik stimulasyonla V. M. inhibisyonu
- * Periferik α_2 - adrenerjik reseptörlerde i. v. injeksiyona bağlı direkt stimülasyon sonucu inisiyal olarak kan basıncında (sistolik, diastolik) yükselme ve periferik α_2 - reseptör blokajı (parsiyel agonist etki)
- * Vagal deşarjda artış
- * Renin salgılanmasında azalma
- * Per os alındıktan 30-60 dakika sonra etkisi görülür. Etki 2-4 saatte plazma pik konsantrasyonuna erişir ve 8 saatte sonlanır. İdrarla metabolitleri biçiminde atılır.

B) YAN ETKİLERİ

- * Ağız kuruluğu, uykulama, sedasyon
- * Rebound hipertansiyon (tek olarak kullanıldığında)
- * Sıvı retansiyonu
- * Depresyon

2. METİL DOPA

A) FARMAKOLOJİK ETKİLERİ VE METABOLİZMASI

- * Dopa dekarboksilaz enzimini inhibe ederek NA yapımını engeller

- * Periferik ve santral adrenerjik sinir ucunda yalancı mediyatör (\sim Metil noradrenalin) oluşumuna neden olur.
- * Medulla oblangata yalancı mediyatör oluşumu sonucu adrenerjik reseptör stimülasyonuyla V. M. inhibisyon oluşturur
- * Renin salgılanmasında inhibisyon oluşturur
- * Kan basıncında ve periferik arteriolar dirençte azalma yapar
- * Uygulamadan sonra pik etkisi 4-6 saat sürer. Etkisi 24 saatte sonlanır ve böbrekler aracılığıyla atılır.

B) YAN ETKİLERİ

- * Sedasyon
- * İlaç ateşi, + Coombs testi
- * Diüretikle kombin olmadığında su ve tuz retansiyonu ve ödem
- * Rebound hipertansiyon, ortostatik hipotansiyon
- * Her iki seksde laktasyon ve erkeklerde impotens
- * G. İ. bozukluklar

ADRENERJİK NÖRON BLOKERLERİ

A. RESERPİN ve RAUWOLFIA ALKALOIDLERİ

1. FARMAKOLOJİK ETKİLERİ ve MEKANİZMASI

- * Kalp hızı, debisi ve periferik vasküler direnci azaltarak kan basıncını düşürür.
- * Terapötik dozlarda kardiyovasküler refleksleri kısmen inhibe eder
- * Periferik ve santral adrenerjik sinir uçlarından N. A. in veziküllerde yeniden geri alınışını (vezikül membranını etkileyerek) yani amin pompasını bloke eder. Böylece katekolamin depoları boşalır.
- * Renin salgılanmasını inhibe eder.

2. YAN ETKİLERİ

- * Sedasyon oluşturur
- * Beyin subkortikal alanlarındaki biyojen amin düzeylerinde yaptığı azalma nedeniyle şiddetli depreşyon geliştirebilir
- * Bradikardi, nazal dekonjestiyon, gastrointestinal aktivitede artış
- * Diplopi
- * Göğüs kanseri insidansında artış

3. PREPARATLARI

- * Sirosingopin 0.50 - 3 mg
- * Metoserpidin 15.00 - 60 mg
- * Dezerpidin 0.20 - 1 mg
- * Resinamin 0.25 - 1 mg
- * Alseroksilon 2.00 - 4 mg

B. GUANETİDİN (BETANİDİN, DEBRİZOKİN, GUANOKSAN, BRETİLYUM, GUANADREL)

1. FARMAKOLOJİK ETKİLERİ ve MEKANİZMASI

- * Küçük dozlarda katekolaminlerin granüle geri alınışının bloke edilmesi ve katekolamin depolarlarının boşalması (Rezerpin benzeri etki-Bretilyum ve Debrizokin-de az görülür)
- * Doz artışına bağlı adrenerjik sinir ucu depolarizasyonu ile NA salıverilmesinin önlenmesi
- * Guanoksan, ayrıca periferik adrenerjik reseptör blokajı yapar
- * Kullanım başlangıcında NA salınımına bağlı kan basıncında hafif yükselme yapar. Bunu takiben hipotansiyon ve bradikardi oluşturur
- * İskelet kaslarında gevşeme oluşturur
- * Dokuların katekolaminlere duyarlığını artırır

2. YAN ETKİLERİ

- * Ortastatik hipotansiyon ve senkop (özellikle eksersiz sırasında)
- * Su ve tuz retansiyonu
- * G. İ. hiperreaktivite
- * Kas ağrısı ve güçsüzlük

BETA RESEPTÖR BLOKERLERİNİN ANTİHİPERTANSİF ETKİ MEKANİZMALARI

1. KALPTE BETA 1 - RESEPTÖRLERİN BLOAKASI İLE KALP HIZI ve DEBİSİNDE AZALMA

2. PERİFERİK DAMAR DİRENCİNDE AZALMA

- i) Renin salgılanmasının inhibisyonu
- ii) Baroresptör duyarlığının artırılması
- iii) Sempatik adrenerjik sinir uçlarında NA salıverilmesinde azalma
- iv) Beyinde sempatik merkezlerin inhibisyonu: (Hipotalamik reseptörlerin bloke edilmesi ile kan basıncını yükseltici santral adrenerjik komponenti etkisizleştirme)

BETA-BLOKERLERİN YAN ETKİLERİ MUTLAK VE RELATİF

KONTRİNDİKASYONLARI VE DİĞER İLAÇLARLA İNTERAKSİYONLARI

YAN ETKİLERİ :

KALP	: AĞIR BRADİKARDİ A - V BLOK, KALP YETMEZLİĞİ
AKCİĞER	: BRONKOSPAZM
METABOLİZMA	: HİPOGLİSEMI (asemptomatik)
ARTERİYOL	: RAYNAUD HASTALIĞI
GASTROİNTESTİNAL	: BULANTI, DİYARE, KONSTITASYON
MSS	: BAŞ AĞIRISI, SERSEMLİK, KORKULU RÜYA, DEPRESYON
SİNİR SİSTEMİ	: PARASTEZİ
DERİ	: EKZANTEM
GENEL SEMPTOMLAR	: HALSİZLİK, ÇABUK YORULMA

MUTLAK KONTRİNDİKASYONLARI:

KARDİYAK	: AĞIR BRADİKARDİ, DÜŞÜK KALP DEBİSİ, KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ, HASTA SİNUS SENDROMU, YÜKSEK DERECELİ KALP BLOKLARI, MONİTÖR İLE İZLENMEYEN AMİ
PULMONER	: AKTİF BRONKİYAL ASTMA, BRONKOSPAZM
PERİFERİK VASKÜLER	: GANGREN, DERİ NEKROZU, KLODİKASYON
MSS	: AĞIR DEPRESYON

RELATİF KONTRİNDİKASYONLARI

KARDİYAK	: TEDAVİ ALTINDA KALP YETMEZLİĞİ, KARDİYOMEGLİ, VARİANT ANGINA, İLETİYİ DEPRESE EDEN İLAÇ
PULMONER	: KRONİK SOLUNUM YOLU HASTALIKLARI
PERİFERİK VASKÜLER	: SOĞUK EKSTREMİTE, NABIZ YOKLUĞU, RAYNAUD FENOMENİ
MSS	: KORKULU RÜYALAR, HALLUSİNASYONLAR, SEKSUEL EMPOTANS PSİKOTROP İLAÇLARLA BİRLİKTE
DİABET	: İNSÜLINE BAĞIMLI (TİP I)
BÖBREK YETMEZLİĞİ	: BÖBREK KAN AKİMİ AZALIR

KARACİĞER HAST. : Yüksek hepatik klirensli Propranolol, Alprenolol, Oxprenolol, Timolol, Metoprolol'den kaçınmalı

GEBELİK : GEBELİĞİN İLK 3 AYI

(Plasenta vazokonstriksiyonu, Abortus)

YAŞLILIK, DÜŞKÜNLÜK: Yan etkiler sık, küçük doz

INTERAKSIYONLAR:

GUANETİDİN, VERAPAMIL ve PSİKOTROP İLAÇLAR

ALFA - BETA RESEPTÖR BLOKERLERİ

LABETOLOL

1. α_1 ve nonselektif β - reseptör blokeri
2. periferik vasküler dirençte azalma yaparken refleks takikardi meydana getirir
3. Prazosin veya Hidralazinle kombin kullanıldığından diğer β - blokerlerden daha hızlı etkisi
4. Hipertansif krizde i.v. verilebilir
5. β - blokerlerin yan etkilerine ek olarak postural hipotansiyon ve sarılık da oluşturur.

ARTERİOLAR VAZODİLATÖRLER

1. HIDRALAZIN

- * Direkt etki ile damar düz kasında gevşeme ve VD; periferik damar direğinde azalma
- * Diyastolik basınçta azalma
- * Zayıf beta-mimetik vazodilatör stimülasyon
- * Santral etkinlik (?)
- * Oral yoldan iyi absorbe edilir, 2-6 saat etkili, 24 saat tolerans gelişir
- * Baş ağrısı, anoreksi, bulantı, sersemlik, terleme oluşturur
- * Miyokard stimülen etkinliği açısından koroner arter hastalıklarında kontrindike
- * Reversibl lupus-benzeri sendrom oluşturur

2. MINOKSIDİL

- * Arteriolar düz kasta gevşeme
- * Hidralazine oranla periferik vasküler rezistansta daha fazla azalma
- * Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı sabitken renal damar direğinde

- * Oral yoldan % 90 absorbsiyon, % 90 atılım idrarla
- * Plazma yarı ömrü 4 saat
- * Hidralazin benzeri refleks sempatik stimülasyon; su ve tuz retansiyonu
- * Yetersiz renal fonksiyonu bulunanlarda perikardiyal enfüzyon ve tamponad
- * Hirsutizm

3. DİAZOKSID

- * Arteriolar damar yataklarında gevşeme
- * Sistolik, diyastolik basıncıta önce düşme, takiben kalp hızı ve debisinde artış
- * Ekstravasküler düz kas gevşemesi
- * İnsülin salınımında inhibisyon
- * Su ve tuz retansiyonu, şiddetli hipotansiyon
- * Refleks sempatik stimülasyon nedeniyle angina ve miyokard iskemisinde kontrindike

ARTERİAL VE VENOZ VAZODİLATÖRLER

1. Na NİTROPRUSİYAT

- * Arteriyal ve venöz düz kasa direkt etki ile gevşeme
- * Yatar ve dik pozisyonda kan basıncında azalma
- * Venöz kapasitansta artış, kardiyak ön yükte azalma ve böylece miyokardiyal oksijen gereksiniminde azalma
- * Renin sekresyonunda artış
- * Hipertansif krizde kullanılır
- * Cerrahide hipotansif etkisine bağlı kanama kontrolu sağlar
- * Hipotansiyon, bulantı, diaforez, baş ağrısı, sıkıntı, palpitasyon, retrosternal ağrı

2. PRAZOSİN

- * Selektif α_1 - reseptör blokeri
- * Periferik damar direnci ve arterial kan basıncında azalma
- * Plazma renin aktivitesinde artış yapmaz
- * Uzun süreli kullanımda sıvı retansiyonu
- * Sersemlik, baş ağrısı, uykulama, palpitasyon, senkop

HİPERTANSİF ACİLLERDE PARENTERAL İLAÇ TEDAVİSİ

İLAÇ	ÖZEL AVANTAJ	ÖZELLİKLERİ
Vazodilatörler		
	Hızlı etki, etkin kan basıncı titrasyonu, sedasyon yapmaz	Yoğun bakım şartlarında arteriyel line ile moniterilazyon, uzun kullanımda thiocyanatenin toksisitesi
Diazoxide	Hızlı etki	Büyük miktarlar ağır hipotansiyona sebep olabilir, uzun etkilidir, sodyum tutulur, refleks takikardi, anjina
Hydralazine	IM preparat	Refleks takikardi, anjina
Nitroglycerin	Koroner arter dilatasyonu hızlı etki	Yoğun bakım şartlarında moniterilazyon, flushing ve baş ağrısı
Adrenaljik İnhibitörler		
Trimethaphan	Hızlı etki, etkin kan basıncı titrasyonu, sedasyon yapmaz	Barsak mesane atonisi, aort diseksiyonu hipertansif krizinde yararlı
Methyldopa	Kan basıncında yavaş düşme	Düzensiz etki, sedasyon
Labetalol	Refleks takikardi az, uzun etkili	Bronkospazm, bradiaritm; sol ventrikül yetersizliğinden sakınır

KALSİYUM KANAL BROKERLERİ GENEL ÖZELLİKLERİ

1. Intraselüler serbest Ca^{2+} iyonları, gerek kalp ve gerekse damar düz kası hücrelerinde eksitasyon - kontraksiyon ve eksitasyon-depolarizasyon kette katkıda bulunur ve sonuçta kas kasılması oluşur.
2. Ca^{2+} - kanal blokerleri esas olarak angina pektoris tedavisinde ve Verapamil de antiaritmik olarak kullanılır.
3. Bu grup ilaçlar selektif olarak kalp kasına yavaş açılan kalsiyum kanalları ve damar düz kasına Ca^{2+} - influksını inhibe ederler.
4. Serum kalsiyum düzeylerinde değişiklik oluşturmazlar.

KALSİYUM KANAL BLOKERLERİNİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

- * Miyokard ve vasküler düz kas hücrelerine Ca^{2+} influksini inhibe ederler.

1. KARDİYOVASKÜLER SİSTEDE ETKİLERİ

- a) Ana koroner arter ve koroner arteriollerini dilate ederler. Prinzmetal anginalı hastalarda miyokarda gelen oksijen miktarını artırırlar.

- b) Periferik arteriollerde dilatasyon oluşturarak total periferik direnci düşürürler. Aynı zamanda miyokardın oksijene gereksinimini azaltırlar.
- c) A-V ve S - A düğümdeki iletimi yavaşlatırlar.
- d) Nifedipin kardiyak ön yükü azaltıp, kalp hızında artış yapar.

2. EKSTRAKARDİYAK ETKİLERİ

- a) Verapamil nonspesifik sempatik sistem inhibisyonu ve lokal anestezik etki yapar.

3. FARMAKOGENETİĞİ

- a) Verapamil, Diltiazem ve Nifedipin pes os hızlı ve tam吸收siyona uğrar.

b) İLAÇLAR PİK KAN KONSANTRASYONLARI

Nifedipin 30 dakika

Diltiazem 1 saat

Verapamil 1-2 saat

KALSIYUM KANAL BLOKERLERİNİN YAN TESİRLERİ

- 1. Özellikle β - reseptör blokerleriyle kombin kullanıldıklarında aşağıdaki durumlara neden olabilir veya şiddetlendirilir.

* Hipotansiyon

* A - V blok

* Konjestif kalp yetmezliği

* Asistoli

- 2. Baş dönmesi, periferik ödem

- 3. Verapamil serum digital düzeylerinde artışla digital toksitesine neden olur.

KALSIYUM KANAL BLOKERLERİNİN TERAPÖTİK KULLANIMLARI

1. ANGINA'DA KULLANILIRLAR

Kalsiyum kanal blokerleri hem prinzmetal (özellikle Nifedipin) ve hem de klasik angina kullanılırlar.

2. DIĞER KULLANIMLARI

- a) Hipertansiyon ve migren tedavisinde.

Hipertansiyonda başlıca kullanılanlar:

* Nifedipin

* Nikardipin

* Nitrendipin

* Diltiazem

* Verapamil

b) Verapamil bazı tip kardiyak aritmilerde de kullanılır.

ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBITÖRLERİ

*** KAPTOPRİL ve ENALAPRİL**

a) Kaptopril hafif ve orta şiddetteki hipertansiyonların tedavisinde kullanılır.

- * Kaptopril düşük ve yüksek reninli hipertansiyonlarda yaralıdır
- * Kaptopril hipertansiyonda kullanıldığı gibi tiyazidlerle ve beta-blokerlerle kombine kullanılır.
- * Kaptopril kronik konjestif kalp yetmezliğinde yaralıdır

b) Enalapril kaptopril benzeri etkidedir

c) Başlıca yan etkileri:

- * Proteinüri
- * Bilateral renal arter stenozlu hastalarda akut renal yetmezlik oluşturacağından kontrindike
- * Hipotansiyon, nötropeni
- * Deride kızarıklık, tad bozulması
- * Baş ağrısı, sersemlik, yorgunluk

ANTİHİPERTANSİFLERİN ÖZEL İNDİKASYON VE KONTRENDİKASYONLARI

SEMPOM VE KOMPLİKASYONLAR	TERCİH EDİLEN İLAÇ	KAÇINILACAK İLAÇ
1. Baş ağrısı	Propranolol, α- metil dopa, Klonidin	Hidralazin,
2. Konstipasyon	Reseprin, Guanetidin	Klonidin
3. Palpitasyon	Propranolol, Klonidin Reserpin	Hidralazin, Prazosin, Nifedipin
4. Esansiyel tremor	Propranolol	Hidralazin

4. Esansiyel tremor	Propranolol	Hidralazin
5. Hepatik disfonksiyon	---	α - metil dopa
6. Gut	---	Tiazidler, Furosemid
7. Konjestif kalp yetmezliği	Furosemid, Prazosin, Hidralazin, Kaptopril	Propranolol, Guanetidin
8. Renal yetmezlik	Furosemid, Propranolol, Hidralazin, Prazosin,	Tiazidler, Guanetidin, Indapamid
9. Felç	Diüretikler, Hidralazin, Propranolol	Guanetidin, Prazosin
10. Kardiyak istemi	Furosemid, Propranolol, Nifedipin, α - metil dopa	Hidralazin, Prazosin,
11. Astma	Diüretikler	Propranolol, Reserpin,Guanetidin)
12. Diyabet	Spironolakton Hidralazin	Propranolol, Tiyazidler
13. Gebelik	Hidralazin, Atenolol, Klonidin	Diüretikler, Propranolol, Reserpin, Guanetidin