

## ANTIANGİNAL İLAÇLAR

Prof. Dr. V. Melih ALTAN (\*)

Angina nöbetlerinin akut ya da kronik profilaksisinde kullanılan ilaçlardır. Angina pectoris, kalbin oksijenlenmiş kana olan gereksinimi ile koroner arterler tarafından kalbe taşınan kan akımı arasındaki dengesizlik sonucu oluşan geçici bir myokard iskemisidir.

### Organik nitratlar :

Antianginal etkinlikleri temelde sistemik dolaşımda yaptıkları hemodinamik değişikliklerden kaynaklanır. Koroner vazodilatör etkilerinin antianjinal etkinliğe katkısı, ikincil önem taşır.

### Etki mekanizmaları :

- \* Özellikle ven ve venülleri genişleterek kanın periferde göllenmesine yol açarlar ve böylece kalbe venöz kan dolaşımını azaltırlar. Bunun sonucunda kalbin preşarjının azalmasına neden olurlar. Öte yandan, arteriyolleri genişleterek total periferik damar rezistansını düşürürler ve böylece kalbin postşarjını da azaltırlar.
- \* Bir koroner vazodilatör olarak nitelendirilen dipiridamolun akut angina nöbetlerinin tedavisinde terapötik bir etkinliği yoktur. Dipiridamolun angina pectorisin kronik profilaksisindeki terapötik etkinliği de tartışmalıdır. Buna karşın, trombosit agregasyonunu inhibe ederek trombus oluşum riskini azaltır.
- \* Nitratlar, angina pektoristeki kullanılışlarına ek olarak, standart tedaviye yanıt vermeyen konjestif kalp yetmezliği olgularında da terapötik etkinlik gösterebilirler. Nitratların ven ve venülleri genişletmesi, myokardın daha etkin bir şekilde kasılmasına olanak sağlar.

### Absorbsiyon, Dağılım, Biyotransformasyon ve Atılım:

Cilt ve mukozalardan çok iyi absorbe edilirler. Biyotransformasyonları karaciğerde yapılır ve böbrekler aracılığıyla elimine edilirler.

### Terapötik etkinlikleri:

Nitratların etkilerinin başlama ve devam süresi seçilen ilaca, farmasötik şekline ve uygulama yoluna göre değişir.

---

(\*) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

## NİTRATLARIN TERAPÖTİK ETKİNLİĞİ

<b>İlaç</b>	<b>Form</b>	<b>Etkinin başlama süresi</b>	<b>Toplam süre</b>
Amil nitrit	inhalant	hemen	4-8 dk.
Eritritil	çiğneme tableti	5 dk.	2 sa.
tetranitrat	oral	30 dk.	3-4 sa.
	sublingual	5-10 dk.	3-4 sa.
izosorbid	çiğneme tableti	2-5 dk.	1-2 sa.
dinitrat	oral	30 dk.	3-4 sa.
	sublingual	2 dk.	1-2 sa.
Mannitol	oral	15-30 dk.	4-6 sa.
heksanitrat			
Nitrogliserin	oral (SR)	1 sa.	4-6 sa.
	sublingual	1-2 dk.	30 dk.
	topik	15-30 dk.	4-6 sa.
Pentaeritritol	oral	1 sa.	4-5 sa.
tetranitrat			

### **Tolerans gelişimi :**

Nitratlar uzun süreli olarak kullanıldıklarında vazodilatör ve öteki bazı hemodinamik etkilerine karşı tolerans gelişebilir. Toleransın derecesi bireyler arasında belirgin bir değişiklik gösterir.

### **Yan etkileri :**

Hipotansiyon ve refleks taşikardi oluşturabilirler. Alkol, organik nitratların hipotansif etkisini potansiyalize edebilir ve disülfiram benzeri yan etkiler oluşturabilir. Kafa - içi basıncını yükselterek baş ağrısına yol açarlar. Göz - içi basıncını yükseltebilirler. Yüksek dozlarda methemoglobinemi oluşturabilirler.

### **Beta - Blokerler :**

Kalbin atım hızını, kontraktilesini ve arteriyel kan basıncını düşürerek myokardın oksijen gereksinimini azaltırlar. Bu nedenle efor anginasının kronik profilaksisi için kullanılırlar. Ancak koroner arterlerin vazodilatör etkinlik gösteren beta-reseptörlerini bloke etmeleri nedeniyle vazospastik anginada kullanılmamaları önerilir.

## **BETA- RESEPTÖR BLOKERLERİNİN SELEKTİVİTELERİ**

<b>İlaç</b>	<b>Selektivite</b>
Propranolol	$\beta_1 + \beta_2$
Oksprenolol	$\beta_1 + \beta_2$

Pindolol	$\beta_1 + \beta_2$
Sotalol	$\beta_1 + \beta_2$
Timolol	$\beta_1 + \beta_2$
Metoprolol	$\beta_1$
Atenololol	$\beta_1$
Asebutolol	$\beta_1$
Labetolol	$\beta_1 + \beta_2 + \infty$

Beta-blokerler rebound fenomeni sonucu angina nöbetlerinin sıklaşmasına, ventriküler aritmilere ve infarktüs oluşumuna yol açabildiklerinden, bu ilaçlarla yapılan angina pektoris tedavisine birdenbire son verilmemelidir.

#### Ca<sup>++</sup> Kanal Blokerleri :

Myokard hücrelerinin ve düz kas hücrelerinin membranında yerleşik Ca<sup>++</sup> kanallarından Ca<sup>++</sup> 'un hücre içine girişini bloke ederler. Gerek efor anginasında ve gerek vazospastik anginada terapötik etkinlik gösterirler.

#### Ca<sup>++</sup> KANAL BLOKERLERİNİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

İlaç	Etkinin başlama süresi	Plazma yarılanma ömrü
Verapamil	1,5 dk. (i.v.)	6 sa.
	30 dk. (oral)	
Nifedipin	1 dk. (i.v.)	4 sa.
	5-20 dk. (oral ya da sublingual)	
Diltiazem	3 dk. (i.v.)	3-4 sa.
	30 dk. (oral)	

#### KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

##### A - KARDİYOTONİK GLİKOZİDLER :

Kardiyotonik glikozidler, Digitalis türü bitkilerden elde edilen ve konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Kardiyotonik glikozidlerin kardiyovasküler etkileri nitelik açısından birbirine çok benzer; ne var ki absorpsiyon, biyotransformasyon ve atımları değişkenlik gösterir. Sözü edilen değişiklikler sonuçta kardiyotonik glikozidlerin etkilerinin başlama ve devam süresini belirler.

Kardiyotonik glikozidlerin terapötik ve toksik dozları arasındaki oran çok düşüktür. Bu ilaçların toksik etkileri absorpsiyon ve serum elektrolit konsantrasyon-

larındaki değişiklikler, renal ve hepatik disfonksiyon, ilaç etkileşimleri ve öteki bazı faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar. Klinikte kullanılacak kardiyotonik glikozidin ve uygulama yolunun seçimi, yukarıda sözü edilen faktörler titiz bir şekilde değerlendirildikten sonra yapılır.

Konjestif kalp yetmezliği, sağ ya da sol ventrikülün disfonksiyonu sonucu kalbin, dokuların gereksindikleri oksijeni yeterli derecede taşıyacak miktarda kan pompalayamaması durumudur. Kardiyotonik glikozidlerin terapötik etkilerine ilişkin en önemli özelliği, myokardın kontraktilesini artırmaları ve bu etkiyi oluştururken myokardın oksijen tüketimini önemli ölçüde değiştirmemeleridir.

Kardiyotonik glikozidler, akut ve kronik kalp yetmezliğinde kardiyak output'u artırır, atrial flutter ve fibrilasyonda ventriküler kontraksiyon hızını denetim altında tutarlar. Öte yandan, kardiyotonik glikozidler proksimal atrial taşikardi ve konjestif kalp yetmezliğine eşlik eden angina pectoris tedavisinde de kullanılırlar. En çabuk etki gösteren bir kardiyotonik glikozid olan ouabain ise pulmoner ödemin eşlik ettiği akut sol ventrikül yetmezliği, kardiyogenik şok gibi ivedi durumların tedavisinde yalnızca i.v. yolla kullanılır.

#### **Etki mekanizmaları :**

- \* Kardiyotonik glikozidler myokard üzerine doğrudan etki ederek iki farklı mekanizma aracılığıyla (+) inotrop etkinlik gösterirler.
- \* Kardiyotonik glikozidler, ekstrasellüler  $Ca^{++}$  'un hücre içine hareketlenmesini sağlarlar. Kalbin kasılma gücü myokardın stoplazmasındaki  $Ca^{++}$  konsantrasyonu ile doğrudan ilişkilidir.
- \* Kardiyotonik glikozidlerin (+) inotropik etkinlikleri esas olarak myokard hücrelerindeki  $K^+$  ve  $Na^+$  konsantrasyonlarını düzenleyen  $Na^+ - K^+$ , ATP'az enzimini inhibe etmelerine bağlıdır. Sözü edilen enzimin inhibisyonu hücre içi  $Na^+$  konsantrasyonlarının artmasına yol açar ve bunun sonucunda da myosit membranındaki  $Na^+ - Ca^{++}$  değiş-tokuşunun etkilenmesi, hücre içinde  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun artmasına neden olur.
- \* Kardiyotonik glikozidler, A - V düğümde iletim hızını azaltarak kalbin yavaşlamasına yol açarlar.
- \* Kardiyotonik glikozidler, S - A düğümdeki direkt ve indirekt etkileri sonucu A - V düğümdeki efektif refrakter periyodu uzamasına neden olurlar.

#### **Absorbsiyon, Dağılım, Biyotransformasyon ve Atılım :**

- \* Deslanosid gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilmediği için yalnızca i.v. ya da i.m. yolla uygulanır. Büyük çoğunluğu değişmeksizin böbreklerden elimine edilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır.
- \* Dijitoksin gastrointestinal kanaldan % 90-100 oranında absorbe edilir. Büyük çoğunluğu karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından biyotransformasyona uğrayarak elimine edilir. Yaklaşık % 25'i Karaciğerden safraya atılır ve entero-hepatik sirkülasyona girer. Dijitoksin zehirlenmesinde eliminasyonu hızlandırmak için kolestramin ve aktif kömür gibi barsakta kompleks yapıp dijitoksini tutan ilaçlar oral yolla verilir. Fenitoin, rifampin ve fenobarbital gibi

karaciğer mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçları kullanan hastalarda dijitoksin eliminasyonu hızlanır. Böbrek yetmezliği ise dijitoksinin eliminasyon hızını değiştirmez.

- \* Digoksin gastrointestinal kanaldan % 60-85 oranında absorbe edilir. Adsorban etkili antiasidler ile kolestramin, neomisin ve sülfasalazin gibi ilaçlar, digoksinin oral absorpsiyonunu azaltırlar. i. m. injeksiyon yerinden % 80 oranında absorbe edilir; ne var ki buradan absorpsiyonu yavaş ve düzensiz olduğundan buna ek olarak injeksiyon yerinde ağrı ve irritasyona yol açtığından parenteral uygulaması i. v. yoldan yapılmalıdır. Büyük çoğunluğu değişmeksizin böbreklerden elimine edilir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda eliminasyonu yavaşlar. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klerensindeki azalmaya göre doz yeniden düzenlenerek çok dikkatli kullanılmalıdır.
- \* Ouabain, etkisi çok çabuk başlayan ve yalnızca i.v. yolla kullanılan bir kardiyotonik glikoziddir. Biyotransformasyona uğramaz, değişmeden böbreklerden elimine edilir.

#### KARDİYOTONİK GLİKOZİDLERİN TERAPÖTİK ETKİNLİĞİ

İlaç	Etkinin başlama süresi	Doruk etki	Yarılanma Toplam	
			ömrü	süresi
Deslanosid	10-30dk.	1-2 sa.	1,5 gün	2-5 gün
Digitoksin	30-120 dk.	4-12 sa.	5-7 gün	2-3 h.
Digoksin	15-30 dk.	1,5 - 5 sa.	1,5 gün	2-3 h.
Ouabain	5-10 dk.	0,5-2 sa.	21 sa.	1-2,5 gün

#### Yan etkileri :

Ritm bozuklukları (ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, A-V blok), yorgunluk, ajitasyon, halusinasyon, baş ağrısı, baş dönmesi, vertigo, stupor, parestezi, bulanık görme, sarı ve yeşile ilişkin diskromatopsi, fotofobi, diplopi, bulantı, kusma, diyare.

#### Akut dijital intoksikasyonu:

Kardiyotonik glikozidlerle oluşan akut zehirlenmedeki aritmi ve öteki belirtilerin tedavisi için;

- \* İlaç kesilir
- \* Serum K<sup>+</sup> düzeyleri ölçülür. Hipokaleminin durumuna göre oral ya da i.v. KCl verilir.
- \* Antiaritmik olarak lidokain ya da fenitoin uygulanır.
- \* Dijitoksin zehirlenmesinde yukarıdakilere ek olarak ağızdan kolestramin ya da aktif kömür verilir.
- \* Dijitalis antidotu kullanılır.

## KALBİN KARDİYOTONİK GLİKOZİDLERE DUYARLIĞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

### Arttıranlar

Hipokalemi  
Hiperkalsemi  
Hipomagnezemi  
Hipomagnezemi  
Hiponatremi  
Miksödem  
Böbrek (digoksin için) ve karaciğer  
(dijitoksin için) yetmezliği.

### Azaltanlar

Hiperkalemi  
Hipokalsemi  
Hiperoidizm

### Dijitoksin

#### İndikasyonları:

Konjestif kalp yetmezliği, paroksizmal atrial taşikardi, atrial fibrilasyon ve flutter.

#### Dozu:

Yükleme dozu: 1.2 - 1.6 mg/gün i.v. ya da p. o. (Bölünmüş dozlarda)

Devam dozu: 0.1 mg/gün

#### Etkileşmeleri :

- \* Paraaminosalisilik asid, antiasidler, kolestramin, kolestipol, kaolin-peptin ve neomisin: Dijitoksin oral absorpsiyonunu azaltırlar.
- \* Amfotarisin - B, karbenisilin, tikarsilin, kortikosteroidler, klortalidon, etakrinik asid, furosemid ve tiazidler: Hipokalemiye yol açarak dijital intoksikasyonuna neden olabilirler. Serum K<sup>+</sup> düzeylerinin gözlenmesi gerekir.
- \* Parenteral Ca<sup>++</sup>, tiazidler: Hiperkalsemi ve hipomagnezemiye yol açarak dijital intoksikasyonuna neden olabilirler. Serum Ca<sup>++</sup> ve Mg<sup>++</sup> düzeyleri gözlenmelidir.
- \* Fenilbutazon, fenobarbital, fenitoin ve rifampin: Dijitoksin metabolizmasını hızlandırırlar. Serum dijitoksin düzeyleri gözlenmelidir.

### Digoksin

#### İndikasyonları:

Konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon ve flutter, paroksizmal atrial taşikardi.

#### Dozu :

Yükleme dozu : 0.5 - 1 mg/gün i.v. ya da p. o. (Bölünmüş dozlarda)

Devam dozu : 0.125-0.5 mg/gün. Hastanın verdiği yanıtı göre aritmi tedavisinde gereken doz artırılabilir.

#### **Etkileşmeleri :**

- \* Paraaminosalisilik asid, antiasidler, kolestramin, kolestipol, kaulin - peptin ve neomisin: Diyoksinin oral absorpsiyonunu azaltırlar.
- \* Kinidin : Digoksinin kan düzeylerini artırır. Bu etkileşim, kinidinin digoksini çizgili kaslardaki bağlanma yerlerinden ayırarak serbestleşmesine bağlıdır. Serum digoksin düzeyleri gözlenmelidir.
- \* Amfoterisin - B, karbenisilin, tikarsilin, kortikosteroidler, klortalidon, etakrinik asid, furosemid, metolazon ve tiazidler: Hipokalemiye yol açarak dijital intoksikasyonuna neden olabilirler. Serum K<sup>+</sup> düzeylerinin gözlenmesi gerekir.
- \* Parenteral Ca<sup>++</sup>, tiazidler : Hiperkalsemi ve hipomagnezemiye yol açarak dijital intoksikasyonuna neden olabilirler. Serum Ca<sup>++</sup> ve Mg<sup>++</sup> düzeyleri gözlenmelidir.

#### **Ouabain**

#### **İndikasyonları:**

Konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon ve flutter, paroksizmal atrial taşikardi.

#### **Dozu :**

Yükleme dozu : 0.25-0.5 mg/gün Yavaş i. v. injeksiyon, terapötik etki elde edile-  
ne dek toplam 1mg'ı geçmeyecek şekilde 0.1 mg/saat uygulanabilir.

#### **Etkileşmeleri :**

- \* Amfoterisin - B, karbenisilin, tikarsilin, kortikosteroidler, klortalidon, etakrinik asid, furosemid ve tiazidler: Hipokalemiye yol açarak dijital intoksikasyonuna neden olabilirler. Serum K<sup>+</sup> düzeylerinin gözlenmesi gerekir.
- \* Parenteral Ca<sup>++</sup>, tiazidler : Hiperkalsemi ve hipomagnezemiye yol açarak dijital intoksikasyonuna neden olabilirler. Serum Ca<sup>++</sup> ve Mg<sup>++</sup> düzeyleri gözlenmelidir.

#### **B - VAZODİLATÖRLER:**

Konjestif kalp yetmezliği sırasında, yetmezliği dengelemek için sempatik hiperaktivite gelişir; ne var ki sempatik etkinliğin artması kalbin preşarjını ve postşarjını yüksek düzeyde tuttuğundan yetmezliğe girmiş kalp üzerinde olumsuz etki yapar. Bu nedenle, bazı vazodilatör ilaçlar konjestif kalp yetmezliğinin bazı şekillerinde tek başlarına ya da diüretiklerle kombine edilerek kullanılabilirler.

#### **Sempatomimetik vazodilatörler:**

- \* Dopamin
- \* Dobutamin
- \* Levodopa

- \* Prenalterol
- \* Salbutamol
- \* Pirbuterol

#### **Öteki vazodilatörler :**

- \* Organik nitratlar
- \* Nifedipin
- \* Prazosin
- \* Sodyum nitropurissiyat

#### **C - DİÜRETİKLER :**

Diüretik ilaçlar, tuz ve su kaybını artırdıkları için ödemin çözülmesinde kolaylık sağlarlar. Bu etkileri nedeniyle kardiyotonik glikozide yardımcı olarak kullanılırlar. Tiazidler ve furosemid, venöz kapasitansı artırarak kalbin preşarjı ve postşarjını da azaltırlar.

#### **D - ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ :**

Konjestif kalp yetmezliği sırasında aktive edilen bir başka mekanizma renin - anjiyotensin - aldosteron sistemidir. Kaptopril ve enalapril gibi anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri anjiyotensin oluşumunu azaltarak arteriyol ve venülleri genişletirler ve böylece kalbin preşarjını ve postşarjını azaltırlar. ADE inhibitörleri, oral yolla uygulanarak kardiyotonik glikozid ve diüretiklere yardımcı olarak kalp yetmezliği tedavisinde kullanılabilirler.

#### **E - FOSFODİESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ :**

Fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek myokard hücrelerinde cAMP düzeylerini yükseltirler ve böylece (+) inotropik etki oluştururlar. Bunların büyük çoğunluğu klinik araştırma döneminindedir. Amrinon ve milrinon ise bazı ülkelerde kullanılmaktadır.