



KARDİYOVASKÜLER ve RENAL İLAÇLAR



P.A. van Zwieten

• α -Adrenoseptör Antagonistleri (α -Bloklerler) • β -Adrenoseptör Antagonistleri (β -Bloklerler) • Sempatik Sinir Sisteminin Periferel Bloklerleri • Merkezi Etkinlikli Antihipertensif İlaçlar • Direkt Etkinlikli Vazodilatör İlaçlar • Organik Nitratlar (Nitro Bileşikler) • Kalsiyum Antagonistler • Potasyum Kanalı Açıcılar • ACE İnhibitörleri • Anjiyotensin II-Reseptör Antagonistleri (AT_1 -Bloklerler) • Pozitif İnotropik Ajanlar • Antiaritmik İlaçlar • Diüretik Ajanlar • Lipid Düşürücü (Hipolipemik) İlaçlar

I. α -ADRENOSEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

(α -BLOKERLER)

I.a. Genel Profil

α -Adrenoseptör antagonistler (α -blokerler), α -adrenoseptörler düzeyinde, kompetitif engelleyicilerden biridir. Bu reseptörler birçok organ ve dokuda bulunur; ancak, baskın işlevsel önemleri, sempatik sinir uçlarından salgılanan endojen katekolaminlerin (adrenalin ya da adrenalin dışı) vazokonstriktör etkilerini ayarlamalarından gelmektedir. Buna karşın, α -adrenoseptör antagonizm, α -blokerler vastasıyla, konstriktör etkinliğini inhibe edebilir, dolayısıyla vazodilatasyona neden olabilir. Bu vazodilatör etki, hem rezistans damarlarda (küçük atardamarlar) hem de kapasitans damarlarda (toplar damar), her ikisinin de vasküler yapısında α -adrenoseptörler bulunduğundan, görülür. Benzer şekilde, özellikle elverişli olduğunda, kardiyak ardyükleme (postload) ve önyükleme (preload) düşürülebilir.

α -Adrenoseptör antagonistler antihipertensif olarak ve bazen kalp yetmezliği tedavisinde de kullanılabilirler. Ortostatik hipotansiyon, baş ağrısı, refleks taşikardi ve ateş gibi yan etkileri, halihazırda, vazodilatasyon temelinde açıklanmıştır. Vazodilatasyon, sempatik sinir sistemi etkinliğini baroreseptör sistem yoluyla arttırır ve bu nedenle kalp hızını arttırır (refleks taşikardi). Mevcut durumda, dok-sazosin ve prazosin gibi selektif α_1 -adrenoseptör antagonistler, fantolamin gibi daha eski selektif olmayan ($\alpha_1 + \alpha_2$) blokerlere, şimdi sayılacak nedenlerden dolayı, tercih edilmektedir. Presinaptik α_2 -adrenaseptörlerin ablukası sinir uçlarının noradrenalin salgısını arttırır, bu da taşikardiye yol açar. Bununla birlikte, α_1 blokerler, esas olarak sadece α_2 -altı tipine ait olduğundan, presinaptik reseptörleri etkilemez. Bu nedenle, selektif α_1 blokerler, α_2 -bileşimli selektif olmayan antagonistlerden çok daha az taşikardi oluşturur.

Selektif α -adrenoseptör antagonistler, ılımlı şekilde plazma lipid profilini, glikoz toleransını ve insülin reziztansını iyileştiren az sayıdaki antihipertensif ajandan biridir. Prazosin ve doksazosin (yukarıya bkz.), plazma yüksek yoğun lipoprotein (HDL)

seviyesini ve HDL/ total kolesterol oranını yükseltir. Bu etkilerin klinik uygunluğunu değerlendirmek güçtür. Temel araştırmalarda kaydedilen ilerlemeler, α_{1A} , α_{1B} ve α_{1D} reseptörler arasında bir ayrım yapılmasını olanaklı kılarak, bu reseptör alt tiplerine göre selektif antagonistlerin geliştirilmesini olanaklı kılmıştır. Şimdiye dek, α_1 -adrenoreseptör alt tipleri arasındaki ayrım klinik olarak uygun terapötiklerin geliştirilmesine yol açmamıştır.

1.b. Klinik Faydalı α -Blokörler

Prazosin, selektif α_1 -blokerlerin ilk örneğidir. Temel kullanım alanı hipertansiyondur ve genellikle bir β -bloker ve/ya bir diüretikle birlikte kullanılır. Ortostatik hipotansiyon, damar dilatasyonunun bir sonucudur. Bu problem, dozun aşamalı olarak artırılmasıyla engellenebilir. İlacın etkinlik süresi kısadır, bu nedenle, kan basıncının yeterli ölçüde kontrol edilebilmesi için günde iki-üç kez uygulanmalıdır.

Selektif bir α_1 -bloker olan doksazosin birçok açıdan prazosine benzer, ancak en azından temel hipertansiyon tedavisinde uzun vade kullanımı düşünüldüğünde, daha iyi bir farmakokinetik profili vardır. Doksazosin, yavaş bir şekilde etkinliğe geçmesi nedeniyle, prazosinden çok daha az ortostatik hipertansiyona ve refleks taşikardiye neden olur. Temel hipertansiyonun uzun vade tedavisinde, etkinliğini uzun süre koruması nedeniyle günde bir kez uygulanabilir.

Fentolamin ve fenoksibenzamin, cerrahi maniplasyon nedeniyle tümörden salgılanan adrenalin ve noradrenalinin vazokonstriktör etkisini basturmak amacıyla, fenokromositomanın cerrahi müdahaleyle giderilmesinde nadiren kullanılan, daha eski α -adrenoreseptör antagonistlerdir.

Urapidil, beyindeki serotonerjik reseptörlerin uyarılmasına (5-hidroksitriptamin; $5HT_{1A}$) aracılık eden ve ek bir merkezi hipertensif mekanizması bulunan selektif bir α_1 -adrenoreseptör antagonisttir. Temel ve akut perioperatif hipertansiyonun tedavisinde kullanılır. Akut perioperatif hipertansiyonun tedavisinde, intravenöz uygulanması, diğer vazodilatörlerde olduğunun aksine, intrakranial basıncın artmasına neden olmaz. Bu nedenle urapidil, nöro-sürjikal müdahalelerde kullanılabilir.

Ketanserin, ek bir α_1 -adrenoreseptör engelleme etkinliği bulunan, bir serotonin ($5HT_2$) reseptör antagonistidir. Antihipertensif mekanizması ayrıntılı olarak anlaşılmamıştır. İntravenöz uygulandığında görülen hipotensif etkinliği α_1 -reseptör antagonizmayla açıklanmaktadır.

α_1 -Reseptör ablukası, iyi huylu prostatik hiperplazi (BPH) durumunda faydalı olabilir. Prostat beziyle ilgili olan düz kaslardaki α_1 -adrenoreseptör ablukası rahatlamaya ve böylelikle üriner çıkışa neden olur. Alfuzosin, terazosin ve tamsulasin gibi α -blokerler, bu amaçla kullanılabilir. Bu tür bileşiklerin yan etkisi, doğal olarak, hipotansiyondur.

1.c. α -Adrenoreseptör Antagonist Seçimi

Hipertansiyon tedavisinde, selektif bir α_1 -adrenoreseptör ajan, daha eski selektif olmayan ($\alpha_1 + \alpha_2$) -blokerlere tercih edilir. Doksazosin, etkisini yavaş şekilde göstermesi ve uzun süre koruması nedeniyle, prazosine tercih edilebilir. Bu nedenle, refleks taşikardiye ve ortostatik hipotansiyona ya hiç neden olmaz ya da daha az neden olur.

Urapidil, nöroşürüjide perioperatif hipertansiyonun düşürülmesi amacıyla kullanılabilir. Ketanserin, perioperatif hipertansiyonun düşürülmesi amacıyla göğüs kalp damar cerrahisinde kullanılır.

II. β -ADRENOSEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

(β -BLOKERLER)

II.a. Genel Prensipler

β -alt tipin adrenoseptörleri kalp, böbrek ve bronşların sempatik aktivasyonuna aracılık eden önemli ajanlardır. β -Adrenoseptörler, merkezi sinir sistemi ve kan damarları gibi, diğer doku ve organlarda da bulunur. Benzer şekilde, β -adrenoseptör antagonistler ya da β -blokerler, sempatik sinir donatımına tabi olan çeşitli organ ve dokulardaki endojen katekolaminlerin (adrenalin ya da noradrenalin) uyarma etkisini inhibe eder. Kardiyovasküler ilaçlardaki β -blokerler, özellikle kalp ve böbreklerin sempatik etkinliğini azaltmakta kullanılır. Bu etkiler, β -adrenoseptörlerin β_1 -alt tipi tarafından kolaylaştırılır. Son zamanlarda kullanılan β -blokerler, terapötik uygulamalarının temelini oluşturan β_1 -adrenoseptörlerin her türlü kompetitif antagonistleridir. β -bloker yoluyla oluşan β_1 -adrenoseptör antagonizmasının, kalp hızının düşmesi ve atroventriküler iletim (A-V) ve kardiyak etkinlik, yani böbreklerin renin salgısının azalması şeklinde kardiyovasküler etkileri vardır.

β_2 -Alt tip adrenoseptörler, bronşlar ve kan damarları gibi belirli organ ve dokularda ve enzim adenilat siklazda bulunmaktadır. Selektif olmayan β -blokerlerin β_2 -reseptörleri ablukaya alması sonucunda, bronşokonstriksiyon, (hafif) vazokonstriksiyon ve hipoglisemiye neden olur.

β -Bloklerler, hipertansiyon, miyokardiyal iskemi (anjina pectoris), taşiaritmi tedavisinde ve miyokardiyal enfarksiyonu takiben ikincil korunma

amacıyla, terapötik olarak kullanılır. Son olarak, β -blokerlerin, dikkatli kullanılırsa, konjestif kalp yetmezliği tedavisinde potansiyel fayda sağladığı bulunmuştur (CHF; NYHA aşama II ve III). Topikal olarak uygulanan β -blokerler, açık-açık glokom simpleksi olan hastalarda, intraoküler basıncı azaltmak amacıyla kullanılır.

β -Bloklerlerin yukarıda söz edilen faydalı etkileri, β_1 -adrenoseptörlerin ablukasından kaynaklanır. β -Bloklerlerin anjin tedavisinde sağladığı fayda, kalp hızının düşürülmesi sonucunda miyokardiyal oksijen tüketiminin azalması, ve buna bağlı olarak, miyokardiyal iskemiye yol açan oksijen tüketimi ve kaynağı arasındaki dengesizliği gidermesinden kaynaklanmaktadır.

Kan basıncının düşürülmesi mekanizmasında, on yıllardır geniş ölçekli olarak antihipertensif olarak kullanılan β -blokerlerin etkinliği, halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Miyokardiyal ve renal faktörlerin bir rolü olduğu muhakkaktır, ancak uzun vade tedavilerde hafif vazodilatasyona ve periferel rezistansın düşmesine yol açtığı düşünülmektedir. Taşiaritmi tedavisindeki terapötik etkisi, sinüs düğümü ve A-V düğümündeki endojen katekolaminlerin etkisinin azaltılmasına dayanmaktadır.

β -Bloklerlerin post-miyokardiyal enfarktüs (MI) hastalarının ikincil korunumundaki kanıtlanmış faydasının, sempatik aktivasyonun bozulması sonucunda kan basıncı ve kalp hızını yükseltmesine ve anti-aritmik etkisine dayandığı düşünülmektedir.

Şiddetli CHF, sempatik aktivasyon ve β -adrenoseptörlerin düşük duyarlılığı ile ilişkilendirilmektedir. CHF tedavisinde dikkatli bir şekilde kullanılan β -blokerlerin faydası, taşikardi ve taşia-

ritmiyi baskıladığı düşüncesine dayandırılmaktadır. Her ne kadar bu konudaki kanıtlar yetersiz ise de, β -adrenoseptörlerin yüksek duyarlılıkta olmasının da bir fayda faktörü olabileceği düşünülmektedir.

β -blokerlerin (topikal olarak kullanıldığında), açık-açık glökom üzerindeki terapötik etkisi, bilinmeyen bir mekanizma aracılığıyla gerçekleşen, göz sıvısı üretimindeki düşüş ile açıklanmaktadır.

Selektif olmayan β -blokerler tarafından gerçekleştirilen β_2 -adrenoseptör ablukası, bronşokonstriksiyon, vazokonstriksiyon ve hipoglisemi gibi yan etkilere yol açar. β_2 -Adrenoseptör ablukası, zaman zaman migren ve tremor tedavisinde kullanılmaktadır.

II.b. Farmakokinetik Özellikler

Çeşitli β -blokerlerin kinetik özellikleri şu şekilde özetlenebilir. Şimdiye dek bulunan tüm β -blokerler, oral uygulamanın hemen ardından emilir. Bu ilaçların büyük çoğunluğu, hepatik degradasyona tabidir, dolayısıyla inaktif metaboliteye neden olur. Kısa etkinlikli bir β -bloker olan esmolol, anesteziyolojide ve kardiyak cerrahide intravenöz olarak kullanılır ve kan ya da diğer dokulardaki esterazlar yoluyla metabolize ve inaktive edilir. Atenol, bisoprolol, seliprolol, pindolol ve sotalol gibi daha hidrofilik β -blokerler, genellikle böbreklerden atılır. Yaşlı hastalarda uygun dozun uygulanması gerekir.

Daha kısa etkinlikli β -blokerlerin çoğu yavaş süre alınımı ilaçlardır. Bu nedenle, antihipertensif amaçla kullanılan β -blokerler günde bir kez uygulanır. Anjina pectoris tedavisi gibi diğer uygulamalarda günde iki doz verilmesi gerekebilir.

II.c. β -Blokerlerin Farklı Türleri

Zaman geçtikçe, farklı yardımcı nitelikleri bulunan çok sayıda β -bloker geliştirilmiştir.

- β_1 -*seçiciliği*, ilacın β_1 -adrenoseptörle uyumunun, β_2 -alt tipiyle uyumundan daha iyi olduğunu, dolayısıyla β_2 -reseptör ablukasına bağlı olarak görülen yan etkilere daha az yol açtığını ya da hiç bir yan etkisinin olmadığını ifade eder;
- *İntrensik semptomimetik aktivite* (ISA), bu özelliği taşıyan β -blokerin, her ne kadar endojen katekolamin etkisini engellese de, β -adrenoseptörü aktive edebildiğini ifade eder (tüm β -blokerlerde olduğu gibi). Hemodinamik bir bakış açısıyla, bunun anlamı, ISA- β -blokerlerin (örn. pindolol, oksprenolol) kalp hızında çok az bir düşüşe neden olduğu ya da böyle bir etkisinin olmadığı ve periferel vasküler rezistansı düşüren vazodilatör etkisinin zayıf olduğudur;
- *Lipofilik* β -blokerler merkezi sinir sistemine (MSS) daha iyi nüfuz eder, bu nedenle, hidrofilik β -blokerlerin yan etkilerine kıyasla, yan etki görülme sıklığı fazladır (uyku rahatsızlıkları ve canlı rüyalar);
- Çeşitli β -blokerlerin *etkinlik süreleri* farklıdır. Kısa etkinlikli olanlar, çoğunlukla kısa süre salınımlı ilaçlar halinde bulunurlar;
- *Ek bir vazodilatör bileşiği bulunan* β -blokerlere erişim yakın zamanda sağlanacaktır. Hemodinamik bir bakış açısıyla bu ilaç profili ilgi çekicidir. Buna rağmen, bu ilaçların vazodilatör bileşiklerinin etkisi zayıftır ve uzun vade kullanımda etki azalır ya da kaybolur. Bu vasıtaların ilk örneği ISA- β -blokerlerdir (β_2 reseptör ISA ile beraber). Labetolol, zayıf α_1 -adrenoseptör engelleme etkinliği olan ve (β_1, β_2) selektif olmayan bir blokerdir. Esasen, farklı farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri olan dört çeşit stereoizomerin bir karışımıdır. Seliprolol, karvedilol, ve nebiivolol, zayıf vazodilatör bileşiği bulunana daha yeni β -blokerlerdir;

- **Sotalol**, çoğunlukla antiaritmik ajan olarak kullanılan bir β -blokerdir. Tabletler şeklinde verilen rasemik karışım şu bileşikleri içerir: L -izomer: β -bloker + sınıf III antiaritmik (1 molekülde); D -izomer: sınıf III- antiaritmik, esasen β -engelleme etkinliği;
- **Esmolol**, anesteziyoloji ve kardiyak cerrahide intravenöz uygulamayla kullanılan, çok kısa etkinliği bir β -blokerdir.

II.d. β -Bloker Seçimi

Hipertansiyon tedavisinde, etkisini uzun süre korumasından dolayı günlük tek doz uygulamasını olanaklı kılan, selektif bir β -blokerin tercih edilmesi mantıklıdır.

Tablo 3.1 Çeşitli β -blokerler ve karakteristikleri

İlaçlar	β_1 -Seçiciliği	ISA
Asebutolol	$\beta_1 > \beta_2$	+
Alprenolol	$\beta_1 + \beta_2$	+
Atenolol	$\beta_1 \gg \beta_2$	-
Betaksolol	$\beta_1 \gg \beta_2$	-
Bevantolol	$\beta_1 \gg \beta_2$	-
Bisoprolol	$\beta_1 \gg \gg \beta_2$	-
Seliprolol	$\beta_1 \gg \beta_2$	+ (β_2)
Karvedilol	$\beta_1 + \beta_2 \gg \alpha_1$	-
Esmolol *	$\beta_1 > \beta_2$	-
Labetalol	$\beta_1 + \beta_2 > \alpha_1$	-
Metoprolol	$\beta_1 \gg \beta_2$	-
Nebivolol	$\beta_1 \gg \beta_2$	-
		+ vazodilatör bileşik
Oksprenolol	$\beta_1 + \beta_2$	+++
Penbutolol	$\beta_1 + \beta_2$	+
Pindolol	$\beta_1 + \beta_2$	+++
Propranolol	$\beta_1 + \beta_2$	-
Sotalol	$\beta_1 + \beta_2$	-
Tertatolol	$\beta_1 + \beta_2$	-
		Vazodilatör bileşik (renal)
Timolol	$\beta_1 + \beta_2$	-

ISA, entrisik semptomimetik aktivite.

*Ultrason etkisi (i.v. anesteziyoloji).

$\beta_1 + \beta_2$: selektif olmayan; $\beta_1 \gg \beta_2$: β_1 -seçicilik.

Burada, oftalmolojide (açık-açık glokom tedavisi) kullanılan β -blokerlerden söz edilmemiştir.

Anjina pectoris durumunda, kalp hızını belirgin şekilde düşüren bir β -bloker ihtiyacı vardır. Bu nedenle, bu durumda ISA- β -blokerler kullanılmamalıdır. Hipertansiyon tedavisinde olduğu gibi, β_1 -selektif blokerler tercih edilmelidir.

Taşiaritmi, β_1 -selektif blokerle tedavi edilebilir. Sotalol, kardiyak cerrahiye takiben sıklıkla görülen postoperatif atrial fibrilasyon tedavisinde kullanılabilir.

Post-MI hastalarında, uygun şekilde yapılmış deneylerde ikincil korunuma faydalı olduğu kanıtlanan β -blokerler kullanılmalıdır. Bu amaçla, metoprolol, timolol ya da propranolol kullanılması düşünülebilir. ISA β -blokerler (pindolol, oksprenolol) bu amaçla kullanılmamalıdır. Bu durumda, sotalol da kullanılmamalıdır.

Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde, geleneksel tedavi olan anjiyotensin- dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve diüretiklere, temkinli bir şekilde β -bloker eklenmesiyle durum geliştirilebilir. Faydalı oldukları ikna edici deneylerle gösterilmiş olduğundan, bisoprolol, metoprolol ve karvedilol β -blokerler tercih edilebilir. Bisoprolol oldukça selektif bir β_1 -blokerdir. Karvedilol, β -reseptör engelleme etkinliğine ek olarak, zayıf vazodilatör bileşik ve antioksidan etkinlik gibi özelliklere sahiptir. Faydalı etkinin β_1 -adrenoseptör ablukasından kaynaklanması olasıdır.

Migren, glokom simpleks (açık-açık glokom) ve bazı tremor çeşitleri, β -blokerlerin kullanılabilmesi için diğer hastalıklardır. Bu bölümde, bu hastalık koşullarından söz edilmeyecektir.

III. SEMPATİK SİNİR SİSTEMİNİN

PERİFERAL BLOKERLERİ

Sempatik sinir sisteminin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi, bu bölümün başka bir kısmında değindiğimiz α - ve β -adrenoseptör antagonistlerin dışında, gangliada ve postganglionik sempatik nöronlarda da bastırılabilir. Bu tip etkisi olan ilaçlar ganglionik-engelleyici ajanlar (ganglioplejik ilaçlar) ve bunların yanı sıra, reserpin, bretilium, ve guanetidindir. Bu tip ilaçlar, 1950'den beri antihipertansif k kullanılmaktadır. Bu ajanlar, kan basıncını etkin şekilde düşürmelerine rağmen, şiddetli subjektif yan etkileri nedeniyle kullanımlarına son verilmiştir. Reserpin, düşük maliyeti nedeniyle, halen düşük dozlarda kullanılmaktadır.

Bu ilaçlardan, konunun bütünlüğünü bozmamak adına, tarihi nedenlerle ve sempatik sinir iletiminin analiz edilmesinde çok önemli bir araç olmaları nedeniyle, kısaca söz edilecektir.

III.a. Ganglionik Blokerler [Ganglioplejik İlaçlar]

Ganglion blokerler, sempatik ve parasempatik sinir sistemi gangliasında bulunan, nikotinik kolinerjik reseptörlerin kompetitif antagonistleridir. Sempatik sinirsel iletiminin inhibisyonu, bu tip bileşiklerin kan basıncını düşürmelerini açıklamaktadır. Sempatik ve parasempatik ganglia engellenmiş olduğundan, kaydadeğer çokluştaki yan etkiler hasta için oldukça rahatsızlık vericidir. Ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, ürün retansiyonu, erkek cinsel işlevsizliği ve oküler yan etkiler (bozuk akomodasyon ve pupiler adaptasyon) görülebilir. Tüm bu rahatsızlık verici yan etkiler sempatik ve parasempatik ablukayla açıklanabilir.

III.b. Guanethidin, Bretilium ve Reserpin

Guanethidin, sempatik nöronların noradrenalin alımını inhibe eder. Guanethidin, ekstraselüler Na^+ iyonlarının akışını engeller ve bu nedenle postganglionik sempatik nöron iletimini bozar. Guanethidin tedavisi, ortostatik hipotansiyon, vertigo, nazal mukoza konjesyonu ve erkek cinsel işlevsizliği gibi subjektif olarak rahatsızlık verici şiddetli yan etkilerle ilişkilendirilmektedir. Bretilium da, kan basıncını etkin şekilde düşüren bir adrenerjik nöron blokerdir, ancak bretilium da istenmeyen ters tepkilerle ilişkilendirilmektedir.

Rauwolfia alkaloid reserpin, esasen, bir nöroleptik-antipsikotik ajan olarak kullanılmıştır. Etkin bir antihipertensif ajan olduğu sonradan anlaşılmıştır. Reserpin, periferal postganglionik sempatik nöronlardaki noradrenalin depolarının deplesyonuna neden olur. Bununla birlikte, kan basıncının düzenlenmesine katılan merkezi sinir sistemi yapılarındaki noradrenalin deplesyonuna neden olur.

Reserpinin, daha modern antihipertensiflere kıyasla; sedasyon ve depresyon gibi yan etkileri, ve dominant parasempatik sisteme yansıyan çeşitli etkileri bulunmaktadır (nazal konjesyon, diyare ve peptik ülserin ağırlaştırılması). Reserpin, bazı ülkelerde düşük maliyeti nedeniyle hala kullanılmasına rağmen, antihipertensifler arasında ikinci tercih olarak düşünülmemelidir.

IV. MERKEZİ ETKİNLİKLİ ANTİHIPERTENSİF İLAÇLAR

IV.a. Genel Prensipler

Kan basıncı ve diğer kardiyovasküler parametreler, merkezi sinir sisteminin denetimine tabidir,

bu nedenle temel etkilerini merkezi sinir sistemini üzerinde gösteren antihipertensif ilaçları araştırmak mantıklı bir yaklaşımdır. Karmaşık olmasına rağmen, hipertansif hastalıklarla sempatik sinir sistemi arasında bir ilişki vardır, bu durum da merkezi sinir sistemi ve çevresinde antihipertensif ilaçlar için önemli hedefler olduğunu göstermektedir. Merkezi olarak etkinlik gösteren antihipertensifler geliştirilmiş ve klinik kullanıma sunulmuştur. Potansiyel ilaç hedefleri olarak diğer merkezi reseptörlerin çeşitliliğine rağmen, bu ajanlar yakın zamana kadar merkezi α_2 -adrenoseptör agonistleriyle sınırlıydı. Merkezi etkinliği α_2 -adrenoseptör agonistlerinin bilindik örnekleri, klonidin (ve çeşitli ilgili ajanlar) ve α -metil-DOPA'dır. α -Metil-DOPA, canlıda, aktif metabolite α -metilnoradrenaline dönüştürülen bir prodrug ajandır. Klonidin ve α -metilnoradrenalin, beyin sapındaki merkezi α_2 -adrenoseptörleri uyarır, buna bağlı olarak periferel sempatoinhibisyon tetiklenir ve (yükselmis) kan basıncı ve bazen kalp atış hızı düşer.

Merkezi olarak etkinlik gösteren antihipertensifler, 1970 ve 1980' lerdeki klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıştır. Hemodinamik profilleri ve antihipertensif etkililikleri karşısında oluşmuş mantıklı bir şüphe yoktur. Buna rağmen, yan etki profilleri, düşük doz diüretikler, β -blokerler, ACE-inhibitörler, kalsiyum antagonistler ve anjiyotensin II (AT_1)-reseptör antagonistler gibi daha modern ilaçlara göre problematiktir. Bu nedenle, daha eski merkezi etkinliği α_2 -adrenoseptör antagonistler antihipertensif tedavisindeki önceliklerini kaybetmişlerdir. Bu gelişmelere rağmen, merkezi etkinliği hipertansifler, hemodinamik ve patopsikolojik nedenlerden dolayı halen ilgi duyulan çekici bir konudur.

Merkezi imidazolinin (I_1) bulunmasıyla, rosvrentrolateral medular bölgede (RVLM) yeni bir

yaklaşım öne sürülmüştür. I_1 -reseptör antagonistlerle uyarıldığında, periferel sempatoinhibisyon gerçekleşir, bu nedenle klasik ilaçların merkezi α_2 -adrenoseptör etkinliğinin mekanistik sekellerine benzer.

Klinik olarak geliştirilen moksonidin ve rilmenidin, ılımlı seçici I_1 -reseptör uyarıcıların tek örneğidir. Moksonidin ve rilmenidin, α_2 -reseptörlerle olan uyumu, I_1 -reseptörlerle olan uyumundan çok daha düşük olduğundan, klonidin, guanfasin ve α -metil-DOPA gibi klasik α_2 -adrenoseptör uyarıcılarından daha az yan etki göstermeleri beklenmektedir.

IV.b. Reserpin

Reserpin, daha önce de belirtildiği gibi, periferel postganglionik sempatik nöronlardaki nörotransmitter deplezyona bağlı olarak yüksek kan basıncını düşürür. Bununla birlikte, reserpin, sempatik etkinliği ve kan basıncını düzenleyen mekanizmaya katılan merkezi nöronların nörotransmitter deplezyonuna da yol açar. Bu nedenle, bu merkezi mekanizmanın reserpinin antihipertensif etkinliğine katkı sağladığı düşünülebilir. Reserpinin merkezi antihipertensif etkinlik mekanizması ayrıntılı şekilde analiz edilmiştir.

IV.c. α -Metil-DOPA

Prodrug α -metil-DOPA, oral alımından sonra, daha çok selektif bir α_2 -adrenoseptör uyarıcı olan aktif metabolite α_2 -metil-noradrenaline dönüştürülür. Benzer şekilde, α -metil-DOPA, aktif metabolitesi yoluyla, beyin sapındaki α_2 -adrenoseptör uyarımının bir sonucu olarak, periferel sempatoinhibisyon neden olur. α -Metil-DOPA, on yıllar boyunca yaygın

şekilde kullanılmış etkin bir antihipertansiftir. Etkinliği ve güvenliği tartışılmazdır. Gebelikte güvenle kullanılabilen çok az sayıdaki antihipertansiyon tedavisinden biridir. Buna rağmen, α -metil-DOPA, diğer antihipertansiflere kıyasla, zayıf şekilde tolere edilebilir. Sedasyon, ağzıda kuruluk, erkeklerde cinsel iktidarsızlık ve parasempatik sistemin dominasyonuna işaret eden çeşitli semptomlar (nazal konjesyon, bulantı, v.b.) sıklıkla görülür. Pozitif Coombs testiyle belirlenen alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Özetle, α -metil-DOPA antihipertansifler arasında ikinci tercih olarak düşünülmelidir. Buna rağmen, birçok ülkede, düşük maliyeti nedeniyle, yaygın şekilde kullanılmaktadır. Belirlenmiş güvenilirliği, gebe kadınlarda doğum uzmanları tarafından neden kullanıldığını açıklamaktadır.

IV.d. Klonidin

Klonidin, yıllar boyunca, merkezi α_2 -adrenoseptör agonistlerin selektif agonistlerinin prototipi olarak kabul edilmiştir. Yakın zamanda, merkezi sinir sistemindeki α_2 - ve I_1 -reseptörlerin karma bir agonisti olduğu gösterilmiştir. Klonidin, on yıllar boyunca, etkin bir antihipertansif olarak kullanılmıştır. Son zamanlarda, daha modern antihipertansiflere kıyasla, zayıf tolere edilebilirliğine bağlı olarak kullanımı büyük oranda azalmıştır. Sedasyon, ağzıda kuruluk ve cinsel iktidarsızlık en belirgin yan etkileridir.

Klonidin tedavisinin ani şekilde bırakılmasının, özellikle uzun periyotlarda ve yüksek dozda kullanılıyorsa, sempatik hiperaktivasyon semptomlarıyla karakterize edilen, bırakma olgusuna neden olduğu gösterilmiştir.

Klonidin, anesteziyolojide perioperatif hipertansiyonu baskılamak amacıyla kullanılabilir.

Özetle, periferik sempatoinhibisyona yol açan merkezi etkinliği ilaç kavramı, derin şekilde araştırılmış ve neticede, klinik olarak faydalı birkaç vasıta geliştirilmiştir. Bu vasıtaların, daha modern terapötiklerle kombine edilmesi halindeki görece düşük tolere edilebilirliği, uygun etkinlik mekanizmaları ve hemodinamik profillerine rağmen, α -metil-DOPA, klonidin ve guanfasinin kullanım önceliğini düşürerek, bu tip terapötikleri, hipertansiyon tedavisinde ikinci tercih haline getirmiştir.

Merkezi etkinliği imidazolin reseptör uyarıcı moksonidin ve rilmenidinin bulunması α_2 -adrenoseptör agonistlerle aynı hemodinamik avantajları sunmaktadır. Buna rağmen, α_2 -adrenoseptörlerle uyumlarının düşük olması nedeniyle, yan etki profillerinin daha iyi olduğu düşünülmektedir. Moksonidin ve rilmenidin kusursuz bileşikler değildir, bu nedenle aynı prensibe dayanan daha selektif bileşiklerin geliştirilmesi faydalı olacaktır.

V. DİREKT ETKİNLİKLİ VAZODİLATÖR

İLAÇLAR

Eski ilaçların sadece birkaçı direkt etkinliği vazodilatörlerdir; bu da, vazodilasyonun otonom sinir sistemiyle bir etkileşim olmaksızın teşvik edildiği anlamına gelmektedir. Vazodilasyon, kalsiyum hareketlerini de içeren kompleks bir mekanizmayla oluşur, bu nedenle bu ilaçların bazılarının potasyum kanalı açıcı bir rolü olabilir. Bu tip vazodilatörlerin klinik kullanımı sınırlıdır. Bu tip ilaçlar, sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemin (RAAS) reflektuar etkinliğini teşvik ettiğinden,

hipertansiyonun monoterapisinde tatmin edici bir başarı sağlanamamıştır. Bununla birlikte, refleks taşikardi ve sıvı retansiyonu da görülebilir. Bu sorunlar, en azından kısmen, β -blokerler ve diüretiklerin katılmasıyla çözülebilir. Bu türdeki diğer ilaçların intravenöz uygulamasıyla, kan basıncında ani ve geçici düşüş sağlanabilir. Bu işlem, ileri yaştaki hastalar için tehlikeli olabileceğinden nadiren uygulanmaktadır.

Bu kategoriye dahil tekil ilaçlara, bu bölümde kısaca değinilecektir. Hidralazin ve dihidralazin periferel vasküler rezistans kadar, refleks taşikardi ve sıvı retansiyonunu da düşüren arteryal vazodilatörlerdir. Hipertansiyon tedavisinde, β -blokerler ve diüretikler ile birlikte kullanılırlar. Bu bileşiklerin uzun vade kullanımı, kandaki lupus eritematoz hücre, dermatit, ve artrozlu lupus eritematoda benzer durumlara neden olabilir. Bu risk, kadınlarda ve yavaş asetilatör davranışlı hastalarda daha fazladır. Hidralazinin, venöz vazodilatör izosorbid (bir organik nitrat) ile kombine edildiğinde, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda orta derecede faydalı olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisindeki hidralazin ve dihidralazin kullanımı, yerini diğer terapötiklere bırakmıştır.

Minoksidil, rezistans araçlara göre güçlü bir vazodilatördür. Vazodilasyon, en azından kısmen, potasyum kanallarının açılmasının bir sonucudur, bu nedenle, kalsiyum akışının inhibisyonuna ve hiperpolarizasyona yol açar. Minoksidil, vasküler düz kas dokularına bağlandığı için, 3-4 gün kadar uzun bir etkinlik süresine sahiptir. Minoksidil, refleks taşikardi ve sıvı retansiyonunu teşvik eder. Bu nedenle, hipertansiyonda monoterapi olarak kullanılması uygun değildir. Eğer, hipertansiyon tedavisinde minoksidil kullanılacaksa, mutlaka β -blokerler ve diüretiklerle birlikte kullanılmalıdır. Hipertrikoz, özel-

likle kadınlarda görülen istenmeyen bir yan etkidir. Buna karşın, minoksidil bu etkisi nedeniyle, alopesi tedavisinde topikal uygulamayla kullanılabilir.

Diazoksit, intravenöz olarak uygulandıktan sonra hızlı şekilde antihipertensif etkinlik gösteren bir potasyum kanalı açıcıdır. Diazoksit, bulantı ve kusma, kardiyak aritmi ve ketosis gibi yan etkilerle dışavurulan, hiperglisemiye yol açar. Diazoksit, acil hipertansif vakalarda istisnai olarak kullanılır, ancak bu uygulamaya büyük oranda son verilmiştir.

Sodyum nitroprusit (SNP), venöz ve arterel bir vazodilatördür. Vazodilatör etkinliğinin büyük bölümü, organik nitratlarda olduğu gibi, nitrik asit salgısının (NO) bir sonucudur. SNP, sadece intravenöz olarak uygulanabilir. Kısa ve hızlı etkili bir vazodilatördür. Hipertansif aciliyet ve miyokardiyal iskemi durumlarında kullanılmıştır. Hidralazin ve minoksidilin aksine, vazodilatör etkinliğine rağmen kalp hızını düşürmekte başarısızdır. Uygulanan SNP dozu, kandaki siyanid iyon ve tiyosiyanatın artması amacıyla, 48 saat için, 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dak}$. ölçüsünü aşmamalıdır.

VI. ORGANİK NİTRATLAR

[NİTRO BİLEŞİKLER]

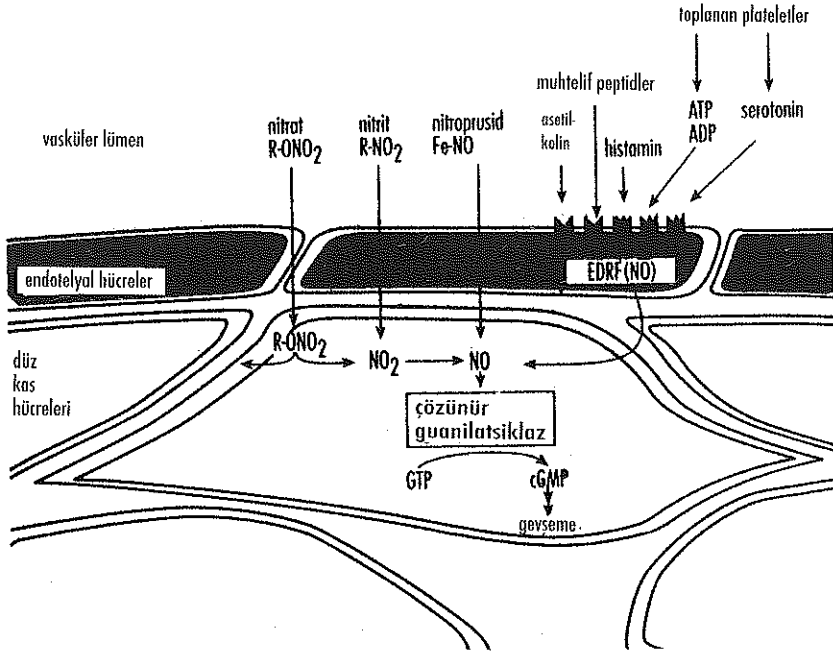
VI.a. Genel Prensipler

Organik nitratlar (nitro bileşikler), yoğunlukla venöz vasküler yatak (kapatitans damarlar) üzerinde etkinlik gösteren ve kardiyak önyüklemeyi azaltan vazodilatörlerdir. Yüksek dozunda, rezistans damarlar (arterioller) düzeyinde arteriyel vazodilasyon gerçekleşebilir ve bunun sonucunda kardiyak ardyükleme azalabilir. Yüksek dozu, koroner arter-

yal dilatasyona da neden olabilir. Kardiyak önyüklemenin ve yüksek dozlarda kardiyak ardyüklemenin azalması, anjina pektoriste bir iyileşmeye neden olabilecek miyokardiyal oksijen tüketiminin azalmasına neden olacaktır. Bununla birlikte, yüksek dozlarda gerçekleşen koroner arteriyal dilatasyon, miyokardiyal oksijen kaynağını güçlendirebilir. Bu etkiden, prinzmetal ya da bu çeşit diğer anjinlerde görülen koroner spazm durumlarında da faydalanabilir. Periferideki hemodinamik değişiklikler (önyükleme ve ardyüklemedeki azalma) ve belli ölçüde kardiyak düzeydeki değişiklikler, iskemik kalp hastalığını belirten kardiyak oksijen tüketimi ve kaynağı arasındaki dengesizliklerin giderilmesine katkıda bulunur.

Klinik uygulamalarda nitratlar, iskemik kalp hastalıklarının tedavisinde, özellikle stabil anjinde, geniş ölçüde kullanılır. Çok etkili bir semptomatik tedavi yolu olmasına rağmen, şimdiye dek, nitrat tedavisiyle stabil anjinli bir hastanın durumunun düzeltilmesi olasılığı netleşmemiştir. Bu soruya yanıt arayan klinik deneyler yapılmaktadır. Nitratların anjin tedavisindeki terapötik etkisi (yukarıya bkz.) ve baş ağrısı, yüzde kızarıklık, refleks taşikardi, ve (yüksek dozunda) hipotansiyon gibi yan etkileri, vazodilatasyon ile açıklanabilir.

Nitratlar (prototipinde nitroglicerinin bulunanlar), yüz yılı aşkın süredir bilinmektedir. Ancak, hücresel düzeydeki etkinlik modları çok yakın zamanda



Şekil 3.1. Vasküler düz kaslardaki EDRF/NO geçiş yolu. Hücresel seviyede nitrat vazodilatasyonu. Nitratlar, nitritler, ve nitroprusid-Na, GTP'nin sıklık guanosin monofosfata (cGMP) dönüşümünde uyarıcı olan nitrik oksit (NO) salgılayarak, vazodilatasyona neden olur. Endotelial hücrelerin EDRF (=NO) salgılaması, birçok endojen bileşik tarafından teşvik edilebilir. Endojen EDRF (=NO), nitrat v.b. tarafından salgılanan NO'ya benzer şekilde, cGMP oluşma yoluyla, vazodilatasyona neden olur.

belirlenmiştir. Nitratlar, canlılarda, endojen vazodilatör siklik guanosin monofosfat oluşumunu arttıran (cGMP; Şekil. 20.1), basit fakat çok reaktif bir bileşik olan nitrik oksit (NO) salgılamalarıyla bilinir. Uygun şekilde uyarıldığında, örneğin endojen asetilkolin tarafından, vasküler endoteliumun, vazodilasyona neden olan, EDRF (endothelium-derived relaxing factor: endotelium türetilmiş gevşetici faktör) salgıladığı gösterilmiştir. Birkaç yıldır, EDRF'nin, canlılarda -arginin tarafından sentezlenen NO'dan oluştuğu bilinmektedir. Nitekim, nitratlar, NO salgılayarak fizyolojik prensipleri taklit etmektedir. Nitratların vazodilatör etkisi, endoteliumu olmayan ya da zarar görmüş olan damarlarda kaldığından, endoteliuma bağlıdır. Nitroglicerinin yüz yılı aşkın süre terapötik olarak kullanılmasının ardından, ilacın faydalı vazodilatör etkisinin temelini oluşturan hücresel mekanizma açıklığa kavuşturulmuştur.

Nitroglicerinin gibi kısa etkili nitratlar, çoğunlukla akut anjinal semptomların bastırılmasında kullanılır. Dil altı (oromukozal) uygulanma şekli, yoğun şekilde vaskülerize olmuş bu bölgedeki hızlı emilimine bağlı olarak, semptomların hızlı bir şekilde giderilmesini sağlar. Dil altı uygulamasının bir diğer avantajı da, (oral alımda olduğu gibi) hepatik sirkülasyona girmemesinden dolayı ani kan basıncı düşüşünü engellemesidir. Uzun etkili nitratlar yavaş süre salımlı ilaçlar şeklinde bulunmaktadır. Spreyler, merhemler ve transdermal ilaçlar şeklinde de bulunabilirler. Nitratlar, anjin tedavisindeki faydası kanıtlanmış kullanımına ek olarak, özellikle sürekli kalp yetmezliği tedavisinde kardiyal önyüklemeyi azaltmak amacıyla da kullanılabilir.

VI.b. İlaçlar

Nitratların prototipi olan nitroglicerinin süratle etkinleşmesi ve etkinliğinin kısa sürmesiyle karak-

terize edilir. Çoğunlukla, oral uygulamalarda oluşan hızlı geçiş etkilerini engellediği ve hızlı ve etkin şekilde emildiği için, dil altı yoluyla (oromukozal yol) uygulanır. Nitroglicerinin; tabletler, kapsüller (dil altı uygulamalar için), transdermal ilaçlar, spreyler ve merhemler şeklinde bulunmaktadır.

İzosorbid, di- ve mononitrat şeklinde bulunur. Aktif form olarak bilinen mononitratlar, dinitratın biyolojik bozunumu yoluyla üretilmektedir. Bu nedenle, teorik olarak, mononitratlar tercih edilebilir, ancak mononitratın klinik faydasının kanıtlanması gerekmektedir. Bu nedenle, her iki ilaç da kullanılabilir. İzosorbid, nitroglicerinden daha yavaş etkinleşir ve etkinlik süresi daha uzundur. İzosorbidler, tüm akut anjin ataklarını bastırmakta kullanılabilirler; ancak, oldukça hızlı etkinleşen nitroglicerinin tercih edilmesi daha mantıklıdır. İzosorbid, miyokardiyal iskemi durumunda, kardiyak önyüklemenin uzun vade azaltılmasında, ilk tedavi tercihi olarak kullanılmaktadır.

VI.c. Tolerans

Nitrat toleransı, kısa aralıklarla tekrar edilerek kullanıldığında gözlenebilir. Bu nedenle gözlenen terapötik etkinlik kaybı, iki farklı mekanizmaya bağlanabilir:

- SH-gruplarının inaktivasyonu;
- Nitrat teşvikli vazodilasyondan kaynaklanan, merkezi sinir sistemi refleksi aktivasyonu. Bu nedenle tetiklenen taşikardi, nitratların faydalı etkilerine karşı etkinlik gösterir ve miyokardiyal oksijen tüketimi/kaynak oranı dengesinin bozulmasına yol açar.

Nitrat toleransını bastırmak ya da ortadan kaldırmak için bazı girişimlerde bulunulmuştur:

- Terapötik rejime, *N*-asetilsistein gibi SH-grup donörler eklenmesi;
- Bu ilaçların nitratsız aralıklarda kesintili olarak uygulanması.

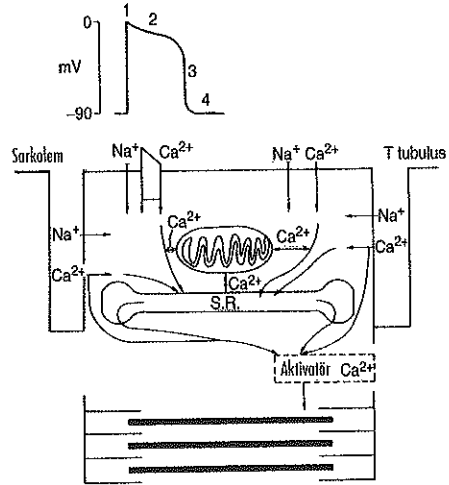
Şimdiye dek, bu soruna etkin bir çözüm üretilmiş değildir.

VII. KALSİYUM ANTAGONİSTLER

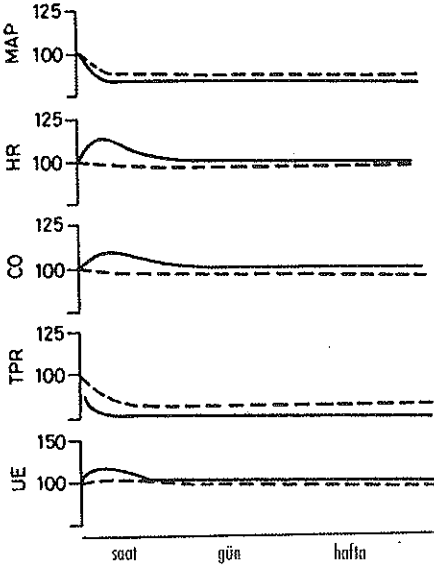
VII.a. Genel Prensipler

Kalsiyum girişi blokerleri ya da kalsiyum kanalı blokerleri olarak da bilinen kalsiyum antagonistler (CA), özellikle hipertansiyon, anjina pectoris ve supraventriküler taşı-aritmi (sadece verapamil) gibi kardiyovasküler hastalıkların ilaç tedavisinde önemli bir yer edinmiş ve bu yeri korumuştur. Çeşitli ilaçların kimyasal yapısı büyük oranda heterojendir. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan en önemli kalsiyum antagonistler fenilalkilaminler (verapamil ve ilgili vasıtalar), dihidropiridinler (nifedipin ve ilgili vasıtalar), ve benzotiazepinlerin (diltiazem) alt gruplarına aittir. Bu kimyasal heterojenliğe rağmen, tüm kalsiyum antagonistlerin hücresel düzeydeki ortak etkinlik modu, hücre membranlarındaki L-tipi spesifik kalsiyum kanalları yoluyla ekstraselüler iyon akışının kompetitif engellenmesi şeklindedir (Şekil 20.2). Bununla birlikte, intraselüler yapı ve partiküllerdeki kalsiyum iyonu etkinliği azalarak, vasküler düz kasların gevşemesine ve kalp hızı, kardiyak kontraktıl basınç, A-V kodüksiyonu ve benzerinin azalmasına neden olacaktır. Kalsiyum antagonistlerin hemodinamik değişiklik oluşturma davranışları, Şekil 20.3'te de gösterildiği gibi, üç temel bileşik grubu arasında büyük farklılık gösterir. Bu davranışlar şöyle özetlenebilir:

Verapamil ve bu kategoriye dahil birkaç yeni ilaç, vazodilatör etkilerine ek olarak, A-V kondüksiyonunu bozar ve kalp hızı ile kardiyak kontraktıl basıncı azaltır. Verapamil başlangıçta supraventriküler taşikardi tedavisinde kullanılmak için geliştirilmiştir, halen bu durumun tedavisi için ve aynı zamanda postoperatif olarak kullanılmaktadır. Verapamil, hipertrofik kardiyomiyopati tedavisinde tercih edilen tedavidir. Verapamil, stabil anjin ve daha az sıklıkla da temel hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır.



Şekil 3.2 Kalsiyum antagonistlerin (CA) kardiyak hücre üzerindeki etkileri. Doruk nokta: tipik kardiyak etkinlik potansiyeli. Etkinlik potansiyelinin karakteristik plato (düz) aşaması (aşama 2) boyunca içeriye doğru (yavaş) kalsiyum akışı. Bu kalsiyum akışı, selektif bir şekilde CA tarafından inhibe edilir. Sarkoplazmik (SA) retikulum ve diğer selüler kalsiyum havuzları, hücreye akan Na^+ ve Ca^{2+} yoluyla, aktive edilir. SR ve diğer kalsiyum havuzları, kontraktıl proteinleri uyaran aktivatör Ca^{2+} iyonlarını verirler. Kardiyak dokularının bir özelliği olan tübül sistem (invajinasyon), selüler yüzeyi önemli ölçüde genişleterek Na^+ ve Ca^{2+} iyonlarının etkin şekilde akmasını sağlar. Bir kalsiyum antagonist tarafından, kalsiyumun içe akışının inhibe edilmesi, kontraktıl proteinlerin etkinliğini azaltır.



Şekil 3.3 Farklı tiplerdeki kalsiyum antagonistlerin hemodinamik etkileri. Düz çizgiler: nifedipin ve diğer hızlı ve kısa etkili dihidropiridinler. Kesik çizgiler: verapamil ve diltiazem. MAP, ortalama arteriyel basınç; HR, kalp atışı; CO, kardiyak çıktı; TPR, total periferel rezistans; UE, Na⁺ ve H₂O'nun üriner atılımı. Nifedipinin, refleks taşikardiyi tetiklediği ne dikkat edilmelidir.

Dihidropiridinler, rezistans damarlar (prekapiller arterioller) düzeyinde ve koroner spazm varsa, belirli ölçüde koroner sistem düzeyinde vazodilatörlerdir. Terapötik dozunun, venöz sistem (kapasitans damarlar) üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur. Benzer şekilde, kalpteki nodal sistemler üzerinde de, en azından terapötik dozunun, doğrudan bir etkisi yoktur. Dihidropiridin-CA tarafından oluşturulan hafif ve genellikle geçici taşikardi, baroreseptörler aracılığıyla (refleks taşikardi), sempatik sinir sisteminin refleks etkinliğine ikincildir.

Dihidropiridinler, böbreklerdeki direkt tübüler etkinlikleri nedeniyle, zayıf bir natriüretik etkinliğe sahiptirler. Bu etkinlik, dihidropiridin-CA'nın, güçlü

bir vazodilatör olmasına karşın, neden sistemik sıvı retansiyonuna neden olmadığını açıklamaktadır. Dihidropiridin-CA ile ters etkileşiminin olması da vazodilatör etkisine işaret etmektedir. Bu ters etkileşimin sonuçları baş ağrısı, kızarıklık ve palpasyondur. Bu bileşiklerin kullanımı esnasında, muhtemelen lenf damarları ya da bölgesel mikrosirkülasyon üzerindeki direkt etkilerine bağlı olarak ankle ödemi gözlenir. Ankle ödemi, sistemik sıvı retansiyonunun bir yansıması değildir; nitekim, diüretiklerle yapılan tedaviye yanıt vermez ya da zayıf şekilde yanıt verir. Dihidropiridin-CA temel hipertansiyon ya da stabil anjina pektoris tedavisinde yaygınlıkla kullanılır. Hızlı ve kısa etkinlik gösteren bileşikler (nikardipin, nifedipin), hipertansiyonun perioperatif tedavisinde ya da hipertansif acil durumlarda kullanılabilir. Daha yeni dihidropiridinlerden ayrıca söz edilecektir.

Bir benzotiyazepin olan diltiazemin farmakodinamik ve yan etki profili, nifedipin ve verapamilin bu türlü profilleri arasında bir yerdedir. Diltiazem en çok stabil anjinin tedavisinde kullanılır. Antihipertansiyon tedavisinde yaygın şekilde kullanılsa da, antihipertansif etkinliği de bulunmaktadır. Belirli ülkelerde, diltiazem, antiaritmik bir vasıta olarak, verapamilin uygulanma şekliyle kullanılmaktadır.

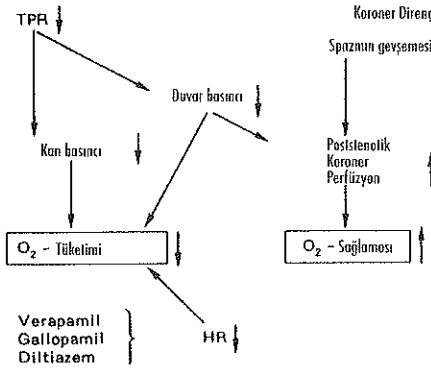
Kalsiyum antagonistlerin faydalı etkilerinin altında yatan çeşitli hemodinamik değişiklikler şöyle özetlenebilir:

1. Antihipertansif etkinlik: Rezistans arterlerin vazodilasyonu (prekapiller arterioller).
2. Anti-iskemik etkinlik (Şekil 20.4):

Dihidropiridin-CA: kardiyak ardyüklemenin azalması → koroner spazm ve koroner vazodilasyonun azalması: iyileşen miyokardiyal oksijen kaynağı.

Verapamil ve diltiazem: dihidropiridinlerde olduğu gibi. Buna ek olarak: kalp hızında azalma → miyokardiyal oksijen tüketiminin azalması.

3. Antiaritmik etkinlik (verapamil, muhtemelen diltiazem): A-V kondüksiyonunu ve, buna kıyasla daha az oranda, sinüs düğümü aktivitesini azaltır.
4. Verapamilin faydalı etkisinin altında yatan, sol ventriküler çıkış (outflow) obstrüksiyonunun ve antiaritmik etkinliğin azalması.



Şekil 3.4 Kalsiyum antagonist etkinlik mekanizmalarının, anjina pektoristeki faydalı etkilerine göre şematik gösterimi. Nihai sonuç, miyokardiyal oksijen tüketimi ve kaynağı arasındaki dengesizliğin düzeltilmesidir. TPR, total periferel rezistans; HR, kalp hızı.

VII.b. Ters Reaksiyonlar

Kalsiyum antagonistlere gösterilen ters reaksiyonlar, bu vasıtaların hemodinamik etkinlikleri temelinde açıklanabilir.

Nifedipin ve diğer dihidropiridinler:

- Kızamıklık, baş ağrısı ve refleks taşikardi (palpitasyon) tarafından yansıtıldığı gibi, vazodilatasyon;
- Negatif inotropik aktivite (vazodilatasyonla zayıflaştırılıp azaltılmış);

- Sistemik sıvı retansiyonundan değil, ancak lokal mikrosirkülasyona karışmasından kaynaklanan ankle ödemi;
- Daha yeni dihidropiridinler, refleks taşikardiye neden olmaz ya da çok az ölçüde neden olur ve negatif inotropik etkileri zayıftır ya da böyle bir etki göstermezler.

Verapamil ve ilgili ilaçlar:

- Konstipasyon;
- A-V kondüksiyon bozukluğu, A-V engelleme riski;
- Nifedipinlerde gözlenenenden daha az olmakla birlikte kızamıklık ve baş ağrısı ile kendini gösteren vazodilatasyon;
- Refleks taşikardi görülmemesine karşın kalp hızında düşme;
- Ankle ödemi yoktur.

Diltiazem: verapamilde görülen ters reaksiyonlar ve bunlara ek olarak; vertigo, baş ağrısı, bradikardi ve bulanık görme.

VII.c. Diğer İlaçlarla İlgili Etkileşimler

- Nifedipin: β -blokerler, refleks taşikardiyi bastırırlar (istenen etki), fakat negatif inotropik aktiviteyi artırırlar.
- Verapamil: β -blokerlerle kombine edildiği zaman aditif kardiodepresan etki söz konusudur; Digoksinle kombine edilmesinde A-V iletişiminde bozuma görülür.
- Diltiazem: Verapamilde bahsedildiği gibidir.

VII.d. Yeni Kalsiyum Antagonistler

Geçen on yılda birçok yeni kalsiyum antagonist (CA) kayda geçilmiştir. Dikkate değer yönelimler şunlardır:

1. Yeni bulunan kalsiyum antagonistlerin çoğu dihidropiridindir.
2. Yeni kalsiyum antagonistlerin çoğu, klasik nifedipin bileşiklere kıyasla geliştirilmiş farmakokinetik profilleriyle karakterize edilirler. Bu nedenle, yeni bileşikler yavaş etkinlik gösteren ve etkisini uzun süre koruyan bileşikler olarak tanımlanır. Yavaş etkinliğe geçmelerinin anlamı, nifedipinlere kıyasla, daha az taşikardiye neden olmaları ya da böyle bir etkilerinin olmamasıdır. Etkilerinin kalıcı olması nedeniyle, kan basıncının düşürülmesi ya da anjin tedavisinde günde bir kez uygulanmaları yeterlidir. Bu bileşikler arasında, amlodipin, lasidipin, lerkandipin ve manidipin bulunmaktadır. Kısa sürede etkinleşen ve etkisini uzun süre koruyan bileşikler geliştirmek için, basit hallerinde hızla etkinleşen ve etkisi kısa süren çok yönlü farmakotik preparasyonlar kullanılabilir. Bu preparasyonlara, felodipin, isradipin, nifedipin (nifedipin-GITS), nikardipin ve nizoldipinin kısa süre salınımlı formları örnek olarak verilebilir.
3. Dihidropiridin-CA, bu tip bileşiklerin terapötik dozunun kardiyak kontraktıl basınç üzerindeki negatif etkisinin çok az olduğunu ya da böyle bir etkisinin olmadığını ifade eden belirli ölçüde bir vasküler hassasiyetle geliştirilmiştir. Nitekim, bu tip bileşiklerden sadece birkaç tanesi kardiyodepresan (negatif inotropik) etkiden yoksundur. Bu bileşikler arasında, amlodipin, felodipin, isradipin, lasidipin, lerkadipin ve manidipin bulunmaktadır.
4. Birkaç bileşiğin, belirli bir vasküler yatak için selektif olabileceği de öne sürülmektedir. Bu tip bileşikler, nimodipin (serebral damarlar), nisoldipin (koroner arterler), ve manidipindir (renal vasküler yatak). Bu potansiyel etki ilgi çekici olmakla birlikte, şimdiye dek öne sürülen klinik kanıtlar ikna edici değildir.
5. Mibefradil, ilgi çekici hemodinamik profiliyle verapamil benzeri bir ajandır. Kalp hızını azaltan bir vazodilatör olan bu vasitanın, negatif inotropik etkinliği yoktur. Bazı özellikleri, N ve J tipi kalsiyum kanalları üzerindeki etkisine bağlanmaktadır. Ancak bu bileşik, çeşitli diğer ilaçlarla çoklu etkileşime girmesi nedeniyle, geri çekilmiştir.
6. Hayvanlarda ve biyokimyasal deneylerde gözlenen kalsiyum antagonistlerin antiaterojenik etkinliği, CA tedavisinden etkilenmeyen lipid plazma profiliyle açıklanamaz. Hastalar üzerine CA antiaterojenik etkinliğin kanıtlanması son derece zordur ve şimdiye dek ileri sürülen deneyler yeterli değildir. Konuya ilişkin, halen sürmekte olan birkaç deney vardır.

VIII. POTASYUM KANAL AÇICILAR

Potasyum kanalı açıcılar (PCO), en azından hücre düzeyinde kalsiyum antagonistlere benzer farmakolojik özellikleri bulunan, yeni bir vazodilatör-anti-iskemik ilaç grubudur. PCO, terminolojide de geçtiği gibi, hücresel potasyum iyonlarının dışarı akışını artırarak hücre membranlarının hiperpolarizasyonuna neden olur. Bunun sonucunda, kalsiyum antagonistlerin etkinlik mekanizmasına benzer bir mekanizmayla, ekstraselüler kalsiyum iyon akışı bozular. Buna ek olarak, PCO'nun güçlü bir anti-iskemik etkisi de vardır. PCOlar, güçlü vazodilatör ilaçlar olmalarına rağmen, hipertansiyon ya da anjin tedavisinde, şiddetli refleks taşikardiye teşvik etmesi nedeniyle, monoterapi olarak kullanılmaz. Bu istenmeyen etki, tedaviye β -blokerlerin eklenmesiyle bastırılabilir. Şimdiye dek, PCO deneysel bir aşamayı geçebilmiş değildir. Miyokardiyal iskemi tedavisinde kullanılabilir. Kardiyopulmoner operasyonlarda kardiyoplajik solüsyonlara PCO eklenmesinin faydalı olup olmayacağı halen araştırılmaktadır.

VIII.a. Bilinen Potasyum Kanalı Açıcılar

Nikorandil, şimdiki dek sadece birkaç ülkede stabil anjina pektoris tedavisi için onaylanmıştır. Bununla birlikte, bu vasıta, aynı zamanda hem PCO hem de nitrat olduğu için, hibrid bir ilaçtır (nitroglicerinin ve ilgili ilaçlarla kıyaslanabilir). Nikorandil, β -blokerler, nitratlar ve kalsiyum antagonistler gibi geleneksel ilaçlara direnç gösterilmesi durumunda, anjin tedavisinde kullanılabilir. Kromakalim, aprakalim ve bimakalim deneysel PCO örnekleridir.

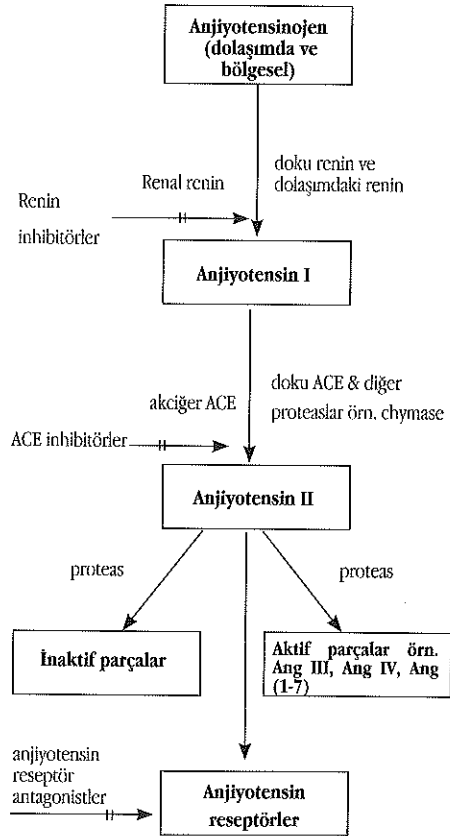
IX. ACE İNHİBİTÖRLERİ

IX.a. Genel Prensipler

Anjiyotensin I-dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörler), özellikle hipertansiyon ve CHF tedavisinde kullanılmak üzere, kardiyovasküler tıba girmiştir. ACE enzim inhibitörü olan bu ilaçlar, genellikle akciğerlerde bulunmakla birlikte, kan damarları ve merkezi sinir sisteminde de bulunmaktadır. Sonuç olarak, inaktif dekaeptid anjiyotensin I'in biyolojik olarak aktif anjiyotensin II'ye dönüştürülmesi azaltılır. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemin temel etkileyicisidir (Şekil 20.5). Anjiyotensin II, organizma için faydalı olmayan bir dizi etkiyi teşvik eder: vazokonstriksiyon ve kan basıncının artması; adrenal korteksten aldosteron salgılanması; sempatik uyarımın güçlenmesi; artan hücre büyümesine bağlı olarak vasküler ve miyokardiyal hipertrofinin uyarılması. Tüm bu etkiler, anjiyotensin II (AT)-reseptörler olarak adlandırılan spesifik reseptörler tarafından giderilir.

Buna karşın, ACE inhibisyonu aracılığıyla, anjiyotensin II biyosentezinin baskılanması; vazodilasyon, aldosteron salgısında azalma, sempatik uyarımın düzeltilmesi ve miyokardiyal ve vasküler

hipertrofinin bozulması gibi sonuçlar doğurur. ACE inhibitörlerin antihipertansif etkisi, çoğunlukla rezistans damarların (arterioller) ve daha az miktarda da venöz sistemde bulunan damarların vazodilasyonu temelinde açıklanır. ACE inhibisyonu ile gerçekleşen vazodilasyon, kalp yetmezliği olan hastalarda önyüklenme ve ardyüklemenin azalmasına neden olabilir. Bunun yanında, ACE inhibitörlerin, kronik kalp yetmezliğine bağlı nöroendokrin aktivasyon süreci üzerinde olumlu bir etkisi vardır. Bu inhibitörler, hidralazin ve izosorbid gibi nöroendokrin mekanizmasını olumlu şekilde etkilemeyen klasik vazodilatörlerden daha etkilidir.



Şekil 3.5 Renin-anjiyotensin sistemi. Renin enzimi tarafından katalize edilen inaktif dekaeptid anjiyotensin I, subs-

trat anjiyotensinojenden ayrılır. Anjiyotensin I, anjiyotensin I-dönüştürücü enzim ACE tarafından, aktif oktapeptid anjiyotensine dönüştürülür. İnsan kalbinde, kimaz enzimi de anjiyotensin I oluşumunu katalizler. Anjiyotensin II, renin-anjiyotensin sistemin temel etkileyicisidir. Renin anjiyotensin sisteme etkileşen ilaçların çeşitli yönleri de gösterilmiştir. Erken aşamada, renin inhibitörleri, anjiyotensin II biosentezini inhibe eder. Anjiyotensin I-dönüştürücü sistem inhibitörleri (ACE inhibitörler) anjiyotensin oluşumunu baskılar. Buna rağmen, kimaz enzimi, ACE inhibitörlerden etkilenmez. Bu nedenle, kimaz geçiş yolu aracılığıyla gerçekleşen anjiyotensin II oluşumu, ACE inhibitörler tarafından baskılanmaz. Anjiyotensin II-reseptör antagonistler, anjiyotensin II'nin reseptör seviyedeki çeşitli etkilerini inhibe eder.

ACE inhibitörler, sol ventriküler ve vasküler hipertrofinin gerilemesine neden olur. Bu olgu, kardiyak hipertrofinin önemli ve nadiren bağımsız bir risk faktörü olarak görüldüğü hipertansiyonun uzun vade tedavisi için önemlidir. Ulaşmaya başlayan veriler, postenfarkt hastalarda, özellikle kalp yetmezliği belirtileri varsa, ikincil korunum amacıyla ACE inhibitörlerin kullanılmasının faydalı olduğunu göstermektedir. ACE inhibitörlerin faydalı etkisi, hemodinamik etkilerinin, yani nöroendokrin mekanizmaları ve MI'ya ikincil, kalbin yeniden şekillenmesi süreci üzerine etkilerinin bir sonucu olabilir.

ACE inhibitörleriyle uzun vade tedavide, plazma anjiyotensin II aktivitesinde değil, plazma renin aktivitesinde (PRA) önemli bir artış gözlenmiştir. PRA'daki artışın nedeni açık değildir. ACE enzimi, kininaz II ile özdeş olduğundan, endojen vazodilatör bradikinin birikimi gerçekleşmektedir. Bazı araştırmacılar, tartışmaya açık olmakla birlikte, bradikininin, ACE inhibitörlerin etkinliğine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu düşünmektedirler. ACE inhibitörler, hem plazma anjiyotensin I hem de doku anjiyotensin I üzerinde dönüştürücü etkiye sahiptir ve faydalı etkisinin altında yatanın bu olduğu düşünülmektedir. Yakın zamanda, ACE inhibitörlerin diyabetik nöfropatiyi önlediği kabul edilmiştir. Bu ilaçların antihipertansif etkinliği bu faydalarına katkıda bulunmaktadır, ancak glomerular yapılarıdaki vasküler yeniden şekillenmenin geriletilmesine katkıda bulunmaları da olasıdır. Diüretiklerle birlikte

kalp yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında ACE inhibitörlere verilen ters tepkilerden biri hipotansiyondur. Muhtemelen bradikinin birikiminden kaynaklanan kuru öksürük, ACE inhibitörlerle tedavi edilen hastaların %5-15'inde gözlenen bir yan etkidir. ACE inhibitörler renal fonksiyon bozukluklarını kötüleştirebilir. Nadiren, zaman zaman görece yoğun olan, alerjik tepkiler gözlenir. Nadiren, anjiyotörötik ödem bildirilir.

Gözlenen ilaç etkileşimleri şunlardır:

- ACE inhibitörler, potasyum-ayırıcı diüretiklerle kullanıldığında hiperkalemi;
- Klasik diüretikler (tiyazidler, loop diüretikler), ACE inhibitörlerin hipotansif etkisini güçlendirilebilir, bu nedenle bu kombinasyon dikkatle uygulanmalıdır;
- NSAID ile birlikte kullanımında, ACE inhibitörlerin hipotansif etkinliği azalabilir, ancak bu kombinasyon renal disfonksiyonu arttırabilir.

IX.b. Farmakokinetik Özellikler

Şimdiye dek ulaşılabilen ACE inhibitörlerin, kaptopril ve lisinopril dışında çoğu, karaciğerde aktif metabolitlerine dönüştürülen prodrug şeklinde bulunmaktadır. ACE inhibitörlerin plazma seviyeleriyle etkinlik süreleri arasındaki ilişki, ACE inhibitörün hedef enzime (ACE) bağlanmasının önemli bir rolü olduğundan, nadiren ilgilidir. Doku ACE, ACE inhibitörler için olası uygun bir hedefdir. ACE inhibitörlerin çoğu, değişmeden (ya da bir parça değişiklikle) aktif metabolite halinde böbreklerde elimine edilir. Fosinopril, kuinapril ve trandolapril hem böbrek hem de karaciğer yoluyla elimine edilir.

IX.c. ACE İnhibitör Seçimi

Kaptopril ve enalapril, ACE inhibitörlerin en az on yıldır kullanılan standart örnekleridir. İki pre-

parasyon arasındaki fark, büyük oranda farmakokinetik parametrelere dayanmaktadır. Enalapril, oral alımından sonra aktif metabolitesi olan enalaprilata dönüştürülen bir prodrug iken, kaptopril aktif halde bulunur. Enalapril günde bir kez verilirken, kaptopril iki ya da üç kez verilir. Konudaki spekülasyonların aksine, kaptopril molekülünde bulunan SH-parçası toksikolojik bir probleme işaret etmez. Özetle, iki ilaç arasındaki pratik farklar, doz uygulaması dışında, önemsizdir.

Yeni ACE inhibitörler arasındaki farkların marjinal düzeyde olmasına ve kaptopril ve enalapril kullanımına ilişkin deneyimlerin çok olmasına bağlı olarak, halen bu ilaçlar tercih edilmektedir.

X. ANJİYOTENSİN II-RESEPTÖR

ANTAGONİSTLERİ [AT₁-BLOKERLER]

X.a. Genel Prensipler

Saralasin gibi anjiyotensin II- reseptörlerin peptiderjik antagonistleri 1970'lerde kullanıma sunulmuştur. Bu tip bileşikler, düşük biyoelverişlilikleri nedeniyle, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinin uzun vade tedavisinde kullanılamamıştır.

Anjiyotensin II- reseptörlerin peptiderjik olmayan antagonistleri yakın zamanda hipertansiyon tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu bileşikler, Ang-II reseptörlerin, vazokonstriksiyon, aldosteron salgısının artması, vasküler hipertrofi, v.b. tüm zararlı etkilerini reseptör seviyede inhibe eder. Anjiyotensin II- reseptörler, AT₁- ve AT₂-reseptörler olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. ACE inhibitörlere ilişkin paragrafta bahsedilen anjiyotensin-II'nin tüm zararlı etkileri, AT₁-reseptör alt tipi tarafından azaltılmaktadır. Buna, AT-reseptör blokerlerin faydalı etkilerinin, AT₁-reseptör ablukası tarafından azaltılması eşlik eder. Şimdiye dek kullanılan AT₁-

blokerlerin hemodinamik etkileri ACE inhibitörlerin bu türlü etkilerine çok benzer. Bu blokerler, hem arteral vasküler yatakta (rezistans damarlar), hem de, daha az olmakla birlikte, venöz yatakta (kapasitans damarlar) vazodilatördür. Kalp hızı değişmez. AT₁-blokerlerle uygulanan uzun vade tedavi, plazma renin aktivitesindeki artış ve anjiyotensin II yoğunlaşmasıyla ilişkilendirilmektedir.

Dolaşımdaki anjiyotensin II'nin yüksek seviyede olması, AT₂- reseptörleri uyarır, ve bu mekanizma tehlikeli vasküler ve miyokardiyal yeniden şekillenme sürecine karşı etkinlikle cevap verir. AT-reseptör blokerlerin ACE inhibitörlere kıyasla potansiyel teorik bir avantajı, AT-reseptör seviyesinde tüm anjiyotensin II etkilerini inhibe etmesi olabilir. ACE inhibitörler anjiyotensin II sentezinin büyük bölümünü inhibe eder, ancak chymase geçiş yolu (özellikle insan kalbinde; bkz. Şekil 3.5) aracılığıyla oluşturulan anjiyotensin II, chymase geçiş yolu ACE inhibitör tedavisinden etkilenmediği için, bu etkiye maruz kalmaz. ACE inhibitör ve AT₁-reseptör antagonistin birlikte uygulanması potansiyel fayda sağlayabilir.

AT₁-reseptör blokerlerin hipertensif hastalıklardaki terapötik etkililiği yeterli biçimde kanıtlanmıştır. AT₁-blokerlerin; β -blokerler, diüretikler, ACE inhibitörler ve kalsiyum antagonistler gibi bilindik antihipertansifler kadar etkili olduğu düşünülmektedir. AT₁-blokerlerin en büyük avantajı, yan etkilerinin, plasebonun kullandığı durumdan fazla olmamasıdır. AT₁-blokerlerin, ACE inhibitörlerin aksine, öksürüğe neden olmaması da bir avantaj olarak nitelendirilebilir.

Hipertensif hastalığın sekeller (koroner kalp hastalığı, inme, renal hastalık) AT₁-bloker tedavisinin protektif etkisine ilişkin epidemiyolojik veri yoktur, ancak, yakın zamanda konuya ilişkin deneyler yapılmaya başlanacaktır.

Losartan, peptiderjik olmayan AT_1 -reseptör antagonistlerin prototipidir. Losartan, prodrug halinde bulunur ve antihipertansif etkinliğe önemli ölçüde katkıda bulunan aktif metabolitesine dönüştürülür. Birçok yeni AT_1 -bloker antihipertansif olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kandesartan, eprosartan, telmisartan, irbesartan ve valderstan bu yeni bileşiklere verilebilecek örneklerdir. Hipertansiyon tedavisindeki konumlarının belirlenmesi gereklidir. Şimdiye dek kullanıma sunulmuş AT_1 -blokerlerin tümü, antihipertansif tedavide, günde bir kez uygulanarak kullanılabilir.

Bildirilmeye başlanan veriler, AT_1 -blokerlerin, özellikle ACE inhibitörleri tolere edemeyen (çoğunlukla öksürük nedeniyle) CHF hastalarının tedavisinde kullanılmasının fayda sağlayabileceğini göstermektedir.

X.b. AT_1 -Reseptör Blokeri ve ACE İnhibitörü Arasındaki Farklar

AT_1 -blokerlerin, ACE inhibitörler karşısındaki üstünlüklerine ilişkin soru, oldukça önemli bir sorudur. ACE inhibitörlerin anjiyotensin oluşumunu yalnızca kısmen baskılayabildiği düşünüldüğünde, anjiyotensin II'nin hedefi olan AT_1 -reseptörlerin direkt olarak engellenmesi, mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir. Buna rağmen, AT_1 -blokerlerin antihipertansif etkinliği, ACE inhibitörlerin bu türlü etkinliklerinden üstün değildir. Hemodinamik profilleri bağlamında, AT_1 -blokerlerle ACE inhibitörler arasında çok fark bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu iki ilaç arasındaki temel farkın, iki ilacın ters reaksiyon profilleri olduğu; AT_1 -blokerlerin, özellikle öksürüğe neden olmaması nedeniyle, avantajlı olduğu söylenebilir.

XI. POZİTİF İNOTROPİK AJANLAR

XI.a. Katekolaminler ve İlgili Ajanlar [Sempatomimetik İlaçlar]

Bu türlü ilaçlar sadece intravenöz uygulamayla kullanılabilir. Kardiyak β_1 -adrenoseptör uyarımına dayalı görece kısa etkisini, hızlı şekilde geliştirir, bu nedenle sürekli intravenöz uygulamayı gerektirir. Bu tip vasıtaların, kalp hızının artması ve taşıyıcı riski gibi, β -adrenoseptör uyarımının aracılık ettiği makul yan etkileri vardır.

Bu kategoriye dahil ilaçlardan en sık kullanılanı dobutamindir. Dobutaminin, zayıf β_2 - ve α_1 -adrenoseptör uyarıcı etkisinin bulunmasına rağmen, selektif bir β_1 -adrenoseptör uyarıcı olduğu düşünülmektedir. CHF'nin ileri aşamalarında, inotropik bir vasıta olarak kullanılabilir. β -adrenoseptörlerin daha da azalmasını önlemek için, uygulamayı yinelemek için 3 haftadan uzun beklenmemelidir. Dobutamin, CHF'de palyatif tedaviden öte bir fayda sağlamaz. Dobutaminin yüksek dozu, özellikle hipertansiyon hastalarında, kan basıncını arttırıcı bir etki yapar.

Dopamin, dopaminerjik (DA_1), β_1 - ve α -adrenoseptörleri uyarır. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonunu uyarın inotropik bir vasıta. Dopaminin yüksek dozu, α_1 -adrenoseptör uyarımına bağlı olarak, vazokonstriksiyona neden olabilir. Dobutamin ve dopamin birlikte uygulanabilir, ancak bu kombinasyon rasyonel değildir.

Bir kardiyak β_2 -adrenoseptör ve renal DA_1 -reseptör olan dopeksamin, ek renal ve periferel vazodilatör etkinliği olan, inotropik bir ilaç olarak düşünülebilir. Etkinlik süresi kısadır ve bu ilaç şimdilerde nadiren kullanılmaktadır.

Noradrenalin ve adrenalin, sempatik sinir sistemindeki klasik katekolamin ve trasmitterlerdir. Noradrenalin β_1 , α_1 ve α_2 adrenoseptör alt tiplerini uyarır. β_1 -reseptör uyarımı sonucunda, pozitif inotropik ve kronotropik etkinlik gösterir. Buna ek olarak, her iki α -adrenoseptör (α_1 , α_2) alt tipini de uyararak vazokonstriktör bir ajandır. İntravenöz infüzyonunu takiben birkaç dakika içinde etkisini gösterir, ve bu etki infüzyonun durdurulmasından sonra 1-2 dakika sürer. Akut hipotansiyon ve şok durumunda, özellikle çok düşük vasküler rezistanslı hastalara uygulanabilir. Adrenalin, β_1 , β_2 , α_1 ve α_2 adrenoseptör alt tiplerini uyarır. Hipotansiyon ve şok durumundaki potansiyel kullanımının yanı sıra, farmakolojik profili, noradrenalinin farmakolojik profiline (yukarıya bakınız) benzemektedir. Noradrenalin gibi, etkinliğe geçme süresi ve etkinlik süresi, canlı içinde hızla inaktif hale getirilmesi nedeniyle, çok kısadır. Kardiyak stimülasyon amacıyla, hem adrenalin hem de noradrenalin kullanılabilir. Vazokonstriktör etkileri dikkate alınmalıdır. Kalp yetmezliğinin bir karakteristiği olan β -adrenoseptör down-regülasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan taşifilaksi, β -adrenoseptör uyarıcıların kullanımına ilişkin bir problemidir.

Bir $\beta_1 + \beta_2$ -reseptör agonist olan izoprenalin, zaman zaman pediatrik kardiyak cerrahide kullanılır. Kardiyak kontraktıl basıncın ve kalp hızının artmasına (β_1 yoluyla) ve vazodilasyona (β_2 -etkisi) neden olur.

XI.b. Fosfodiesteraz [PDE] İnhibitörleri

Enzim fosfodiesteraz (tip III) siklik AMP'nin (cAMP) biyolojik bozunumunu katalize eder. Bu enzim inhibisyonu nükleotid cAMP birikimine neden olur ve bu nedenle kardiyak kontraktıl basıncın artmasına neden olur. Bu etkiyle kardiyak

β -adrenoseptörler dahil değildir, bu nedenle bu reseptörlerin kalp yetmezliğine ilişkin downregülasyonunun ardından etki sürmeye devam eder.

Milrinon ve enoksimon akut kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan PDE III- inhibitörlerdir.

Akut kalp yetmezliğinin tedavisinde istendik bir durum olmayan periferel vazodilasyon, inotropik etkiyle ilişkilidir. *Kronik* CHF tedavisinde uzun vade milrinon tedavisinden alınan sonuç, PROMISE çalışmasında milrinonla tedavi edilen hastaların (plasebo karşısında) ölüm oranının arttığını bildirmesiyle, hayal kırıklığı yaratmıştır. Milrinonla tedavi edilen hastaların ölüm oranının artmasından hareketle, PDE III-inhibitörlerin kronik CHF tedavisinde kontrendike olduğu sonucuna varılmıştır. Milrinon ve enoksimonun akut kalp yetmezliği tedavisindeki faydalı etkisi, kardiyak cerrahi ve anesteziyolojide de gözlemlendiği gibi, kabul edilmiştir ve bu konuda mantıklı bir şüphe yoktur. PDE III enzimi, çeşitli organ ve dokularda, değişik dağılım düzenleriyle, çeşitli alt tip ve izozimler halinde bulunur. Bu alt tiplerin bazılarının az ya da çok selektif inhibitörü olan çeşitli bileşikler araştırılmış ve geliştirilmiştir. Orta derecede selektif PDE III-inhibitörler milrinon ve enoksimonun bulunması dışında, bu geliştirme sürecinde yerinde bir klinik buluş yapılmamıştır.

Orta derecede selektif PDE tip V-inhibitör sildenafil (Viagra®) erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılır. İlacın, siklik GMP birikimi temelinde, penisteki erektil dokuda PDE tip V-inhibitörlerin yüksek yoğunluğu nedeniyle, selektif bir vazodilatör olduğu iddia edilmektedir. Çeşitli ters reaksiyonlar (baş ağrısı, kızamıklık, hipotansiyon), ilacın penisteki vasküler yataktan çok diğer vasküler yataklardaki vazodilatör etkinliğine işaret etmektedir. Bu ilaç, burada ayrıntılı şekilde tartışılmayacaktır.

XI.c. Kardiyak Glikositler

XI.c.1. Genel Prensipler

Kardiyak glikositler, kalsiyum iyonlarının intraselüler yoğunluğundaki artışın tetiklediği pozitif inotropik etkinliğini, miyokardiyal hücreler üzerinde direkt bir etkiyle gösterir. İntraselüler kalsiyum yoğunluğundaki artışın, kardiyak glikositlerle NA^+/K^+-ATP -ase enzim arasındaki karmaşık bir etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu enzimin inhibe edilmesi etkinlik potansiyelinin genişletildiğini de belirtmektedir. Bu nedenle, nodal dokulardaki, özellikle A-V-düğümündeki, uyan konduksiyonu bozulmaktadır.

Özetle, kardiyak glikositler, kontraktıl basıncı arttırıp kalp hızı ve A-V konduksiyonunu azaltırlar. Bunun yanı sıra, konjestif kalp yetmezliğinin ileri aşamalarında merkezi sinir sisteminin de dahil olduğu kompleks bir mekanizma yoluyla gerçekleşen sempatik hiperaktiviteyi bastırır.

Digoksin ve ouabain, tanımlanan birçok glikosit olmasına rağmen, mevcut durumda klinik olarak kullanılan tek glikositir. Digoksin, uzun vade CHF tedavisinde kullanılır. Sinüs ritmi olan hastalarda kullanımından elde edilecek faydaya ilişkin şüpheler vardır. Digoksinin CHF tedavisindeki terapötik etkisi, β -adrenoseptör agonistler ve PDE inhibitörlerde olduğu gibi, kalp hızını arttırmadan gösterdiği hafif pozitif inotropik etkinliğiyle açıklanmaktadır. Digoksinin negatif kronotropik etkinliğinin CHF hastalarında faydalı olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, daha önce belirtilen CHF hastalarında sempatik hiperaktiviteyi bastırıcı etkinliğinin, digoksinin faydalı etkisine büyük katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Digoksin kullanımı için önemli bir diğer endikasyon da, özellikle kardiyak cerrahiden sonra gö-

rüldüğü durumda, atrial fibrilasyondur. Digoksinin faydalı etkisi, atria ve ventriküller arasındaki elektiriksel bağlantının kopmasına yol açan, A-V konduksiyonun bozulmasından kaynaklanmaktadır. İnotropik etkinliği zayıf olmasına rağmen faydalıdır.

Ouabain, oral alımdaki biyoelverişliliğinin çok düşük olması nedeniyle, sadece intravenöz yolla uygulanır. Ouabain, yoğun bakım durumlarında, nadiren kardiyotonik (kardiyositümülan) olarak kullanılır.

Kardiyak glikositlerin yan etkileri, çoğunlukla elektrofizyolojik-nöronal olguya bağlı olarak görülür. Gastrointestinal ters tepkilerin, merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin bir sonucu olması muhtemeldir. Kullanımları sonucunda görülen kardiyak aritminin çeşitli türleri, kalbin nodal dokuları üzerindeki etkilerine bağlıdır. Düşük plazma potasyum konsantrasyonları, aritmi riskini belirgin şekilde arttırmaktadır.

Bozuk akomodasyon, fotosensitivite, ksantopsi..., v.b. oftalmolojik problemler, muhtemelen merkezi sinir sisteminde başlatılan, elektrofizyolojik olgudan kaynaklanmaktadır.

Kardiyak glikositleinr, terapötik aralıklarının dar olduğu; yani, orta derece dozaşımında ters reaksiyonlar oluştuğu bilinmektedir. Digoksinin plazma seviyesinin gözetilmesi doz aşımının engellenmesine yardımcı olabilir, ancak bu, terapötik etkililiğinin değerlendirilmesi için uygun bir yol değildir.

XI.c.2. Farmakokinetik Özellikler

Digoksin, oral alımdan sonraki, %55-75 oranındaki biyoelverişliliğiyle kabul edilebilir. Daha önce de belirtildiği gibi ouabain sadece intravenöz uygulanabilir. Digoksin farmakodinamik olarak

yavaş bir şekilde etkinleşir ve 60 saat, hatta renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha uzun süre, etkisini korur. Oubain görece hızlı bir şekilde etkinleşir (30 dak.) ve etkisini 6-10 saat içinde kaybetmeye başlar. Digoksin sadece böbrek yoluyla elimine edilir. Bu nedenle, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda digoksin dozu uygun şekilde ayarlanmalıdır. Bu önlemin alınması, özellikle yaşlı hastalar için önemlidir. Ouabain hiçbir değişikliğe uğramadan böbrekten atılır.

XI.c.3. Doz Aşımı

Digoksin doz aşımının gerçekleşmesi, ilacın terapötik aralığının dar olması nedeniyle, özellikle plazma potasyum seviyesi düşük hastalarda, oldukça kolaydır. Bu nedenle, digoksin, diüretikler gibi hipokalemiye neden olan ilaçlarla birlikte kullanılırken çok dikkatli olunmalıdır. Digoksin doz aşımı durumunda uygulanacak tedavi, aritmiyi yakalamak amacıyla kardiyak ritmin sürekli olarak gözetilmesi gerekir.

Intravenöz fenitoinle antiaritmik tedavi ve elektrolit dengesinin (K^+ , Ca^+ , Na^+) düzeltilmesi tedavisi uygulanmalıdır. A-V bloğu geçici bir kalp pili gerektirebilir. Digitalis antikorlar spesifik panzehir olarak kullanılabilir.

XII. ANTIARİTMİK İLAÇLAR

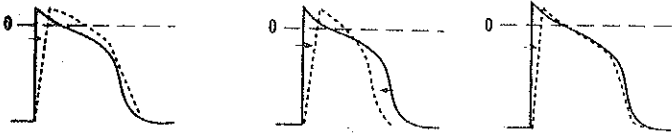
XII.a. Genel Prensipler

Antiaritmik ilaçlar, kardiyak aritminin zararlı etkilerinin olduğu, ya da hastaya subjektif rahatsızlık

verdiği durumda, bu etkileri bastırma ya da önleme amacıyla kullanılır. Benzer şekilde, bu ajanların klinik endikasyonları, özellikle CAST çalışmasının bir sonucu olarak, on yıl öncesine kıyasla önemli ölçüde daraltılmıştır. Bu çalışmada, supraventriküler aritminin bir karakteristiği olan ECG anormalliklerinin önemli ölçüde düzeldiği, ancak sınıf Ic antiaritmili hastalarda (detaylar için yukarıya bakınız) ölüm oranının arttığı gözlenmiştir.

Çeşitli antiaritmik ilaçların terapötik etkinliği, Na^+ , K^+ ve Ca^+ iyonlarının kalpteki nodal dokuların hücre membranlarına geçişindeki değişikliklere bağlı olarak gerçekleşir. Antiaritmik ilaçların alt gruplara ayrılması ve sınıflandırılması konusu önemli bir tartışma konusudur. Vaughan Williams'a göre, sıklıkla kullanılan sınıflandırma mükemmellikten uzaktır, ancak, klinik bir bakışla, önerilen alternatiflerin hiç biri bu sınıflandırmaya tercih edilebilir değildir. Bu nedenle, bu gruba dahil ilaçların elektrofizyolojik özelliklerine göre yapılmış olan sınıflandırma kullanılacaktır. Çeşitli elektrofizyolojik özellikler, her sınıfın en bilinen temsilcileri Şekil 20.6'da gösterilmiş ve Tablo 20.2'de listelenmiştir.

Sınıf I ajanların en belirgin elektrofizyolojik özelliği, sodyum iyonlarının hızlı içeriye akışının inhibe edilmesidir. Sınıf I ajanların sayısı, yeni bulunan preparasyonların sayısının azlığına rağmen, artmaktadır. Sınıf I ajanların I_A , I_B ve I_C ajanlar şeklinde sınıflandırılmasıyla ince bir ayrıma gidilmiştir. Sınıf I ajanların çoğu, en bilinen örnekleri kuinidin ve disopiramid olan I_A alt tipine dahildir. Akut miyokardiyal enfarktüse bağlı aritmi tedavisinde kullanılan lidokain, I_B ajanların prototipidir. Flekainid, I_C ajanların bilindik bir örneğidir. CAST çalışmasının yayımlanan sonuçlarına göre I_C ajanlar büyük bir isteksizlikle kullanılmaktadır.

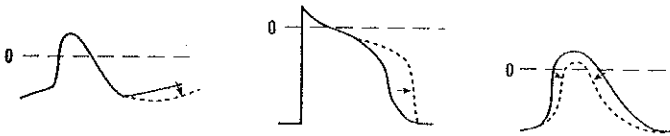


Sınıf Ia ajanlar:
aksiyon potansiyelini genişletir
Kinidin
Disopiramid
Prokainamid

Sınıf Ib ajanlar:
aksiyon potansiyelini kısaltır
lidokain
meksiletin
tokainid

Sınıf Ic ajanlar:
aksiyon potansiyel süresini değiştirmez
ajmalin
aprindin
flekainid
propafenon
lorkainid

Bütün sınıf II ajanlar hızlı sodyum kanalını inhibe eder ve faz 0 maksimal yükselme oranını düşürür.



Sınıf II ajanlar:
β-bloker ajanlar:
Asebutolol pindolol
Alprenolol proktolol
Atenolol pindolol
propranolol Nadolol
Eksprenolol timolol

Sınıf III ajanlar:
aksiyon potansiyelini genişletir
amiodaron
bretilyum
stolol
sotalol

sınıf IV ajanlar:
kalsiyum kanal blokerleri
verapamil
diltiazem
Metoprolol

Şekil 3.6 Farklı tip antiaritmik ajanların (Vaughan William'ın sınıflandırmasına göre) etkilerinin, kardiyak aksiyon potansiyeli şekli üzerinde gösterimi. İlk sıra: Sınıf-I ajanlar; ventriküler hücrelerin aksiyon potansiyeli; İkinci sıra (soldan sağa): SA-node hücrelerin aksiyon potansiyeli; bir β-bloker etkisi (sınıf II); ventriküler miyokardiyal hücrelerin aksiyon potansiyeli; sınıf-III antiaritmik etkisi; A-V nodal hücrelerin aksiyon potansiyelleri; sınıf IV antiaritmik etkisi (verapamil, diltiazem)

Tablo 3.2 Antiaritmik ajan örnekleri (Vaughan William'ın sınıflandırmasına göre)

Sınıf Ia (aksiyon potansiyeli geniş)	Prokainamid Disopiramid Sibenzolin Kinidin
Sınıf Ib (aksiyon potansiyeli dar)	Lidokain Meksiletin Tokainid
Sınıf Ic (aksiyon potansiyeli, upstroke dışında, değişmez)	Flekainid Propafenon
Sınıf II	β-bloker (örn. metoprolol, propranolol)
Sınıf III	Amiodaron D, L-Sotalol
Sınıf IV	Verapamil Diltiazem

β -Adrenoseptörler, (β -blokerler), Vaughan Williams'ın şemasında, sınıf II ajanlara dahil edilmiştir. Antiaritmik etkinlikleri kalp hızının ve A-V kondüksiyonunun bozulması temeline dayanır, bu nedenle sempatik sinir uçlarından salgılanan noradrenalinin potansiyel proaritmijenik etkisine işaret etmektedir.

Klinik olarak kullanılan sınıf III ajanlar nadirdir ve en bilindik örneği amiodaronur. Çeşitli deneylerin, klinik olarak araştırılması gerekmektedir. Amiodaronun, çeşitli ventriküler taşikardilerin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. En önemli avantajı, diğer antiaritmik ajanların çoğunda görülen negatif inotropik etkinliğin görünürdeki yokluğudur. Buna rağmen, amiodaron birçok yan etkiyle ilişkilendirilmektedir. Amiodaron, aynı zamanda bir kalsiyum antagonist ve sodyum kanalı blokleri olduğu için, faydalı etkisinin sadece sınıf III ajan etkinliğinden (aksiyon potansiyelinin genişlemesi) kaynaklandığına dair kesin bir bilgi yoktur. Amiodaron, az sayıda ülkede stabil anjin tedavisinde kullanılmaktadır. Bunun da ötesinde, amiodaron miyokardiyal enfarktüsü takiben ikincil korunum amacıyla kullanılması düşünülen potansiyel bir ilaçtır (EMİAT ve CAMİAT çalışmaları). Amiodaronun kinetik özelliklerine dikkat edilmelidir. Lipofilitesinin bir sonucu olarak, organizmadaki çeşitli lipid yapılar tarafından yavaş fakat sürekli olarak emilir. İlaçın bu özelliği nedeniyle, kullanımına son verilmesinin ardından, lipid depolardan çok yavaş kaybolduğu için, etki ve yan etkileri haftalar hatta aylarca sürebilir.

Sotalol, bir rasemat (1: 1 D - ve L - enantiomer karışımı) olarak, kanıtlanmış bir sınıf III etkinlik profiline sahiptir ve amiodaron gibi çeşitli yan etkileri yoktur. Buna rağmen, β -adrenoseptör ablukası, kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılması engeldir. Dofetilid, yeni ve diğer farmakolojik

özelliklerden arındırılmış görece 'saf' bir sınıf III antiaritmiktir.

Sınıf III antiaritmiklerin gösterdiği temel elektrofizyolojik etki, K^+ -iyonlarının hücre membranları yoluyla dışarıya akışını inhibe etmektir. Bundan dolayı, aksiyon potansiyelinin devam süresini genişletip refraktuar periyodu uzatırlar. Sınıf IV antiaritmikler kalsiyum antagonistlerdir, ancak verapamil ve muhtemelen, diltiazem ile sınırlıdır. Dihidropiridinler (nifedipin ve ilgili bileşikler) antiaritmik tedavi için uygun değildir. Verapamil ve diltiazemin antiaritmik etkinliği, A-V kondüksiyonunun ve kalp hızının bozulması temeline gerçekleşir. Bunların dışında antiaritmik etkinliği olan, ancak Vaughan Williams'ın sınıflandırmasına dahil edilmeyen birkaç bileşik daha vardır.

Kardiyak glikositin prototipi olan digoksin, atrial fibrilasyonun postoperatif tedavisinde sıklıkla kullanılır. Bu etkisi, A-V kondüksiyonunun bozulmasına bağlıdır ve digoksinin pozitif inotropik etkinliğiyle bir ilgisi yoktur. Postoperatif atrial fibrilasyon tedavisinde, digoksin ve kalsiyum antagonist verapamil birlikte kullanılabilir.

Klasik bir parasempatolitik (vagolitik ajan) olan atropin, klinik uygulamalarda sık kullanılmamakta birlikte, farmakolojik mekanizmalar yoluyla kalp hızını artırmak için kullanılabilir. Atropin, aynı amaçla kullanılan β -adrenoseptör uyarıcıdan daha az zararlıdır.

Adenozin, bir kalsiyum antagonist olmamasına rağmen, A-V kondüksiyonunu ve kalp hızını azaltır. Paroksimal supraventriküler taşikardinin akut tedavisinde intravenöz uygulamayla kullanılır. Adenozin etkisini hızlı bir şekilde gösterir ve kısa bir etkinlik süresi vardır. Antiaritmik etkinliğinin yanı sıra, özellikle koroner sistemde, bir vazodilatördür.

XII.b. Antiaritmik İlaç Seçimi

Antiaritmik ilaçlar, her ne kadar kardiyak aritminin semptomatik tedavisinde olumlu hatta iyi sonuçlar verse de, en uygun ilacın belirlenmesi sorununa bir çözüm üretilememiştir. Elektrofizyolojik özelliklerine dair sofistike bilgiye rağmen, bu verilerin klinik uygulamalara uyarlanması konusu netlik kazanmamıştır. Belirli bir ilacın belirli bir durumda kullanılmasına dair tavsiyeler büyük oranda deneyeldir ve küresel deneyelcilik kastaslarının gereklerini taşımamaktadır (Tablo 20.3). Uyarı: *Hemen tüm antiaritmik ajanlar, belirli koşullar altında, proaritmojenik etkinlik gösterebilir.*

Tablo 3.3 Antiaritmik ilaçların uygulanışı

Sınıf Ia	Supraventriküler taşiaritmi Belirli ventriküler taşiaritmi
Sınıf Ib	Ventriküler aritmi (özellikle miyokardiyal enfeksiyon tedavisinde: lidokain)
Sınıf Ic	Ventriküler taşikardi Wolff-Parkinson-White (WPW) sendromuna ilişkin taşikardi A-V-nodal re-entry taşikardi
Sınıf II	Ventriküler taşikardi WPW sendromu Postoperatif arterial fibrilasyon (amiodaron gibi)
Sınıf IV	Supraventriküler taşikardi Atrial fibrilasyon srasınca ventriküler sıklığın azaltılması WPW sendromu

XIII. DİÜRETİK AJANLAR

XIII.a. Genel Prensipler

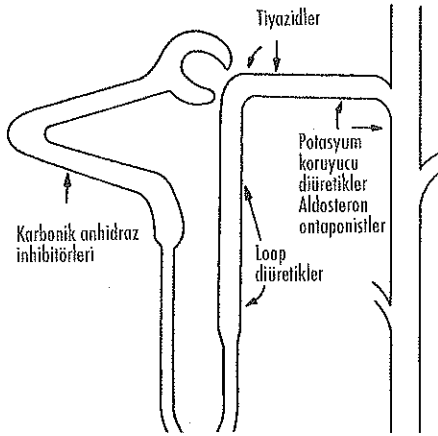
Modern diüretikler (natriüretikler, salüretikler), hipertansiyon ve kalp yetmezliğinde kullanıldığı gibi, sodyum iyonlarının ve suyun renal atılımını arttırmak amacıyla kullanılır. Ozmotik diüretik ajanlar gibi daha eski diüretikler, daha önce belirtilen kardiyovasküler bozukluklarla sınırlı ölçüde ilgilidir, ancak beyin ödemeine bağlı intrakranial basıncın azaltılmasında kullanılabilir.

Potasyum koruyucu diüretikler, daha önce belirtilen diüretiklerin teşvik ettiği hipokalemiye karşı etkinlik göstermesi amacıyla, tiazidler ve loop diüretiklerle birlikte kullanılır. Tiazidler ve loop diüretikler tarafından artırılan natriürezin sağladığı terapötik faydalar şunlardır:

1. Sodyum iyonu ve su atılımının artırılmasına ikincil olarak, su ve potasyum iyonlarının plazma hacimlerinin ve, olduğu durumda, ödemin küçültülmesi. Bu etkilere kardiyak önyüklemenin azalması eşlik eder. Uzun vade tedavide bu etkilerin çoğuna, plazma renin ve aldosteronun yüksek kalması gibi, çeşitli düzenleyici mekanizmalar tarafından karşı etkinlik başlatılır.
2. Periferel vasküler rezistansın ve kardiyak ardyüklemenin azalması, muhtemelen artan sodyum iyonu kaybına bağlı olarak, endojen katekolaminlere verilen vazokonstriktör reaksiyonun kesilmesine neden olur. Bu etki, temel hipertansiyonun uzun vade tedavisinde tiazid diüretik kullanımında görülmür.

XIII.b. Tiyazid Diüretikler

Bu ajanlar, distal tübülüs seviyesinde sodyum reabsorpsiyonunu (geri emilim) inhibe eder (Şekil 20.7). Çoğunlukla, temel hipertansiyonun uzun vade tedavisinde kullanılan, görece hafif ve yavaş etkili bir diüretiktir. Bu prensiple etkinlik gösteren birçok başka bileşik bulunmaktadır. Aralarında, etkinliğin oluşması ve etkinlik süresi bağlamında farklar bulunmaktadır. Uygulamada, yeterli olan ilaç sayısı çok azdır ve bunlardan biri hidroklorotiyazid-dir.



Şekil 3.7 Sıvı retansiyonu ve hipertansiyon durumunda kullanılan temel diüretik ilaç sınıflarının etkinlik yerleri

Tiyazid diüretiklerin yan etkilerinin büyük bölümü, hipokalemiplazma ürik asit, glikosid ve lipid seviyelerinin değişmesi gibi (total kolesterol ve trigliseridler), metabolik değişimlerden oluşur. Bu metabolik değişiklikler, tiyazidin düşük dozlarında daha az görülür. Nitekim yetişkinlerde günlük 12.5 ya da 25 mg hidroklorotiyazid, kan basıncı kontrolünün sağlanması için yeterlidir. Bu bağlamda, tiyazid diüretiklerin antihipertensif etkinlik eğrisinin ol-

dukça düz bir doz-tepki eğrisi olduğunu; yani, doz artırımının kayda değer bir ek fayda sağlamadığını belirtmekte fayda vardır. Çeşitli metabolik yan etkilerin doz-tepki eğrisinin daha dik olduğu; yani, doz artırımının yan etkileri antihipertensif faydadan daha çok artırdığı sonucu çıkarılabilir.

XIII.c. Loop Diüretikler

Bu güçlü diüretik ajanlar, Henle kulpu dahil, hemen tüm nefronlarla etkileşir (Şekil 20.7). Temel etkileri, klorid iyonlarının aktif reabsorpsiyonunu inhibe ederek sodyum iyonları ve suyun atılımını arttırmaktır. Bu etkilerin sonucunda plazma hacmi azaltılırken, uzun vade kardiyak önyükleme ve ardyükleme azalır. Loop diüretiklerin metabolik yan etkileri, istisnai farklar dışında, tiyazidin yan etkileriyle aynıdır. Loop diüretik tedavisi plazma renin etkinliğini düşürür, bu nedenle bu etkinin kalp yetmezliğinin uzun vade tedavisinde zararlı olacağı öngörülmektedir. Loop diüretikler, natriürezis, tiyazidlere kıyasla daha yoğun ve hızlı biçimde tesvik eder. Kullanım kolaylığı bağlamında tercih edilen loop diüretik furosemiddir, ve buna alternatif olarak bumetanid düşünülebilir. Her iki ilaç da çoğunlukla oral olarak uygulanır, ancak gerekli olduğunda, özellikle konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda geri emilim yetmezliği nedeniyle gastrointestinal emilimin bozulduğu durumda, intravenöz olarak da uygulanabilir. Bu kategorinin yeni preparasyonlarından torasemid, daha önce belirtilen diğer iki diüretiğe kıyasla, daha uzun bir etkinlik süresine sahiptir, bu nedenle günde bir kez uygulanması yeterlidir.

XIII.d. Potasyum Koruyucu Diüretikler

Klinik uygulamada kullanılabilecek potasyum koruyucu diüretikler şunlardır:

- (1) Aldosteron reseptör antagonistler. Bu ilaçlar, endojen aldosteronun hücresel seviyedeki etkinliğini inhibe eder. Bununla birlikte, zayıf natriüretik etkiyi teşvik ederken, plazma potasyum seviyesini artırır. Bu tip ajanların prototipi olan spironolakton, eşlik eden potasyum iyonu kaybını engellemek için loop diüretiklere eklenebilir. Spironolakton ve ilgili ilaçların monoterapi olarak kullanılması, son zamanlarda yapılmış çalışmalarda kalp yetmezliği ve hipertansiyonda faydalı etkisinin olduğu gösterilmişse de, zayıf natriüretik etkisi nedeniyle pek uygun değildir. Bu ilaçların erkeklerle bilinen bir yan etkisi jinekomastidir.
- (2) Amilorid ve triamteren gibi potasyum koruyucu diüretikler. Bu ajanlar, sodyum ve suyun tübüler seviyede reabsorpsiyonunu azaltırken, potasyum atılımını da azaltır. Temel etkileri aldosterondan bağımsızdır. Yavaş etkinleşen zayıf vasıtalar olmaları nedeniyle, hipertansiyon ve kalp yetmezliğinde monoterapi olarak kullanılması uygun değildir. Bu nedenle, her zaman loop diüretikler ya da tiyazidle birlikte kullanılmaktadır. Birçok kombine preparasyona ticari erişim vardır.

XIII.e. Ozmotik Diüretikler

Mannitol gibi ozmotik diüretikler, glomerulid tamamen emilir, ancak tübüler reabsorpsiyonu çok sınırlı ölçüde gerçekleşir. Bu nedenle, suyun ozmotik reabsorpsiyonu bozularak, artan su atılımıyla ozmotik diürez meydana gelir, ancak sodyum iyonları sınırlı ölçüde artar. Bu nedenle, mannitol ve ilgili ajanlar plazma ozmolalitesini artırarak intrakraniyal ve intraoküler basıncı azaltır. Mannitol, serebral ödemi olan hastalarda intrakraniyal basıncı azaltmak amacıyla kullanılabilir. Akut glikoma durumunda nadiren kullanılır.

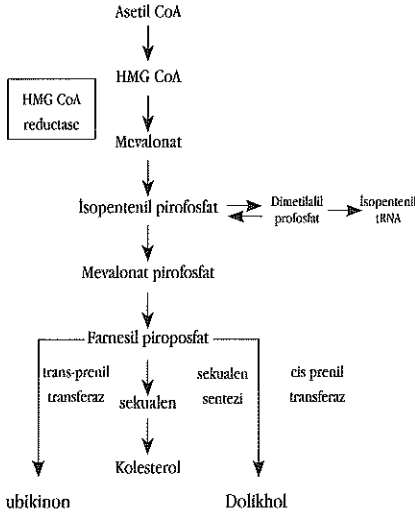
XIV. LİPİD DÜŞÜRÜCÜ

[HİPOLİPEMİK] İLAÇLAR

Yükselmiş plazma lipidlerinin diyetin yanı sıra uygulanacak ilaç tedavisiyle düşürülmesinin, koroner kalp hastalığı riskini düşürmekte faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Hiperlipidemi tedavisinin en önemli unsuru, halen, uygun bir diyet uygulanmasıdır. Bu girişim, lipid düşürücü ilaçlarla desteklenebilir, nitekim bazı yeni lipid düşürücü ilaçların, iskemik kalp hastalığı bağlamında faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Fibratlar, resinler, nikotinic asit ve türevleri, ve daha yakın zamanda bulunan 3-hidroksi-3 metilglutaril-koenzim A (HMG-coA) redüktaz inhibitörler en önemli hipolipemik ilaçlardır. Çeşitli plazma lipid kesitleri üzerindeki etkileri Tablo 20.4'te gösterilmiştir. Plazma trigliseridlerin azalmasına bağlı olarak HDL-kolesterolde gözlenen faydalı artış, özellikle fibrat ve nikotinic asit benzeri ilaçların kullanımında görülür. Plazma HDL ters bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Diğer bir deyişle, yüksek HDL seviyesi faydalı görünmektedir.

Statinler, hipolipemik ilaçların geliştirilmesinde bir devrim olarak kabul edilmektedir. Bu vasıtalar, kolesterol biyosentezini inhibe ederken (Şekil 20.8) LDL reseptör yoğunluğunu da artırırlar. Total kolesterolün, LDL, önemli ölçüde düşürülmesini sağlarken, trigliseridler üzerinde zayıf bir düşürücü etkisi vardır. Plazma HDL-kolesterol seviyesi de orta derecede artırırlar.

Bu ajanların, lipid düşürücü etkinliklerinin dışında, çeşitli kardiyovasküler hastalıkların endotelial disfonksiyonunu geliştirdiği düşünülmektedir.



Şekil 3.8 Kolesterol biyosentezinin en önemli aşamaları. 3-hidroksi-3 metilglutaril-koenzim A'nın (HMG-coA) mevalonik asite indirgenmesi önemli bir hız-sınırdayıcı basamaktır, ve aynı zamanda HMG-coA-redüktaz inhibitörlerin (statinler) saldırıya geçtikleri aşamadır.

Bu ajanların yan etkileri marjinaldir, bu nedenle çoğunlukla çok iyi tolere edilir. Çeşitli çalışmalarda, yükselmiş plazma lipidlerinin azaltılması yönündeki etkisinin yanısıra, hem ikincil post-MI korunumu hem de yüksek risk grubundaki hastaların temel korunumu gibi, akut koroner vakalarda koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin ve serivastatin gibi, çeşitli bu tip bileşikler halihazırda bulunmaktadır. Bu bileşiklerin yüksek maliyeti bir problemdir.

Tablo 3.4 Şu anda kullanılabilen en önemli lipid düşürücü ilaçlar. Bu ajanlar tarafından plazma lipoprotein kesitlerinde oluşturulan en önemli değişiklikler belirtilmiştir.

Grup	İlaç	Plazma lipoprotein kesitlerin değişimi				
		Total Kolesterol	LDL	VLDL	HDL	Trigliseridler
Fibratlar	Klofibrat	↓	↓	↓	↑	↓
	Bezafibrat					
	Fenofibrat					
	Gemfibrozil					
Reninler	Kolestramin	↓	↓	↑	=	↑
	Kolestipol					
Nikotinik asit ve türevleri	Nikotinik asit	↓	↓	↓	↑	↓
	Nikotinik alkol					
	Asipimoks					
HMG-CoA-redüktaz inhibitörler (statinler)	Simvastatin	↓↓	↓↓	↓	↑	↓
	Pravastatin					
	Fluvastatin					
	Lovastatin					
	Atorvastatin					
	Serivastatin					
Probukol	↓	↓	=	↓	=	

İLERİ OKUMA

- Cohn J (1996) The management of chronic heart failure. *New Engl J Med* **335**, 490-8. Hardman JG vd. (eds) (1996) Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 2nd edition.
- McGraw Hill, New York. Miiscri A (1990) Medical therapy of chronic stable angina pectoris. *Circulation* **82**,2258-62.
- MtAreavey D, Robertson JIS (1990) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and moderate hypertension. *Drugs* **40** (Suppl. 3), 326-45.
- Oliver MF, Pyorala K, Shepherd J (1997) Management of hyperlipidemia. Why, when and how to treat. *Eur Heart J* **18**, 371-5.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA (1997) Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* **349** 747-52.
- Reyes AJ (1995) Diuretics in hypertension and heart failure. *Progr Pharmacol Clin Pharmacol* **10**,1-63.
- Schwartz PJ, Bayes de Luna A, Camm AJ (1992) Back to basis in the management of arrhythmias - new approaches and rational therapy. *Eur Heart J* **13** (Suppl. F), 1-55.
- The Digitalis Investigation Group (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *New Engl J Med* **336**, 525-33.
- Van Zwieten PA (1995) Alpha-adrenoceptor blocking agents in the treatment of hypertension. In: *Hypertension. Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 2nd edition, editors Laragh JH, Brenner BM. Raven Press New York, pp. 2917-36.
- Van Zwieten PA (1996) Clinical pharmacology of calcium antagonists as antihypertensive and anti-anginal drugs. *J Hypertext* **14** (Suppl. 3), S3-S9.
- Van Zwieten PA (1999) The renaissance of centrally acting antihypertensive drugs. *J Hypertens* **17** (Suppl. 3), S15-S21.