# HIPERTANSIYONDA FARMAKOTERAPI

# Hipertansiyon

- sistemik arteriyel kan basıncının devamlı yükselmesi ile kendini gösteren bir kalp-damar hastalığıdır.
- Hipertansiyon, zamanla kalpte ve arterlerde geri dönüşsüz değişiklikler yapar.
- Sistolik kan basıncı (SKB)>140mmhg veya Diyastolik Kan basıncı (DKB)>90mmhg

Kategori	Sistolik		Diyastolik
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85–89
Grade 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Grade 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Grade 3 hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

- Hipertansiyon **esansiyel** (**veya primer**) **ve sekonder** olarak ikiye ayrılır.
- Temel nedeni belli olmayan esansiyel hipertansiyon, olguların yaklaşık % 95' ini oluşturur.
- Olguların geri kalan % 5'inde, hipertansiyon; başta bazı böbrek hastalıkları, renovasküler hastalıklar ve bazı endokrin hastalıklar (bazı tiroid, adrenal, paratiroid ve ön hipofiz hastalıkları gibi) olmak üzere arteriyel kan basıncını yükselttiği bilinen primer patolojik bozukluklara bağlıdır.

• Esansiyel hipertansiyonda kan basıncı yükselmesi **total periferik damar rezistansının** yükselmesine bağlıdır.

• Kan basıncı=K x Kalp debisi x TPDR

# Esansiyel hipertansiyonun patojenezi

- (i)Renin-anjiotensin sisteminin aşırı etkinliği
- (ii) Sempatoadrenal sistemin aşırı etkinliği (çok özel durumlarda rol oynayabilir),
- (iii)Sodyum atılımının (**natriürezis'in**) bozulması (arteriyel kan basıncının yükselmesi ve vücutta sodyumun ve sıvı hacminin artması

- (iv) Baroreseptörlerin basınca duyarlığının azalması sonucu "barostat"in (termostata benzetilerek konulmuş bir addır) yüksek basınç düzeyine ayarlanmış olması (bu durumda kan basıncı fazla yüksek olmayan bir düzeye çıktığında baroreseptör refleks mekanizmayla kontrol altına alınması mümkün olmaz),
- (v) Damar düz kas hücrelerinde intraselüler Na+ ve Ca<sup>2</sup>+ düzeyinin artması:

## Primer (Esansiyel) Hipertansiyon (%95)

- Nedenleri:
  - Genetik yatkınlık
  - Aşırı tuz tüketimi
  - Obezite
  - Sempatik sinir sistemi fazla çalışması
  - Renin-anjiotensin sisteminin rolü
  - Tuz atılımındaki renal bozukluk
  - İntraselüler sodyum ve kalsiyum artışı
  - Düşük doğum ağırlığı
  - stresli kişilik yapısı

Arttıran faktörler: Aşırı alkol alımı, sigara, sedanter hayat, nonsteroidal antiinflamatuvarlar, düşük potasyum alımı

### **Sekonder Hipertansiyon**

### A. Renal nedenler

- Kronik piyelonefrit
- Akut ve kronik glomerülonefrit
- Polikistik böbrek hastalığı
- Renal arter darlığı
- Arteriolar nefroskleroz
- Diyabetik nefropati
- Renin salgılayan tümörler

### B. Endokrin nedenler

- Oral kontraseptifler
- Adrenokortikal Hiperfonksiyon
  - Cushing sendromu
  - Primer hiperaldosteronizm
  - Konjenital adrenal hiperplazi (17 α-hidroksilaz ve 11 β-hidroksilaz eksikliği)
- Feokromositoma
- Miksödem (hipotiroid)
- Akromegali
- Hipotiroidi, hipertiroidi
- Hiperparatiroidi

- C. Uyku- apne sendromu
- D. Nörolojik nedenler
- E. Aorta koarktasyonu (doğumsal anomali)

# **DİKKAT!!**

- KALP
- BÖBREK
- GÖZ
- BEYİN(HEMORAJİ, STROKE)

# • DAMARIN OLDUĞU HER YER

### KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ

- Kan basıncı düzeyi
- Yaş: E >55, K >65
- Fiziksel inaktivite
- Sigara içimi
- Dislipidemi
- Diyabetes mellitus
- Aile öyküsü
- Obezite
- Düşük GFH (<60 ml/dk)</li>
- Mikroalbüminüri (>30 mg/gün)

### HEDEF ORGAN HASARI Kalp

- Sol ventrikül hipertrofisi
- Anjina
- Miyokart infarktüsü
- Koroner revaskülarizasyon
- Konjestif kalp yetmezliği

### Beyin

- inme
- Geçici iskemik atak
- Demans

Kronik böbrek hastalığı

Periferik arter hastalığı

Retinopati

# Klinik Tablo

- Komplikasyonsuz primer hipertansiyon başlangıçta genellikle asemptomatik
- Sekonder HT; altta yatan hastalığın semptomları
- Feokromositoma; başağrısı, terleme, taşikardi, çarpıntı, ortostatik hipotansiyon
- Cushing; aydede yüz, bufalo hörgücü, hirsutizm, kilo artışı, poliürü, ödem...

# **Tedavi**

- Hedef morbidite ve mortalitenin mümkün olan en az müdahale ile düşürülmesi
- Hedef KB: 140/90 alt1

# ANTİHİPERTANSİF İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

- 1.Diüretikler,
- 2. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri,
- 3. Kalsiyum kanal blokörleri,
- 4. Adrenerjik reseptör blokörleri,
- 5. Adrenerjik nöron blokörleri,
- 6.Santral etkili sempatolitik ilaçlar ve diğer sempatolitikler, (Klonidin, rilmenidin, metildopa, moksonidin)
- 7. Direkt etkili vazodilatörler (Hidralazin, dihidralazin) ve potasyum kanalını açarak vazodilatör etki gösterenler (minoksidil, kromakalim),
- 8. Sadece hipertansif kriz tedavisinde kullanılan ilaçlar (Sodyum nitroprusiat, Diazoksid, Trimetafan)

İlk Sıra ve Diğer Sık Kullanılan Anthipertansif İlaçlar TABLO 10-2 Günlük Uygulama Normal Doz Aralığı Sikliği Alt Grup llac (Ticari Ad) (mg/gün) Grup 1 veya 2 Benazepril (Lotensin) 10-40 ADE 12.5-150 2 veya 3 Kaptopril (Capoten) 1 veya 2 Enalapril (Vasotec) 5-40 10-40 Fosinopril (Monopril) Lizinopril (Prinivil, Zestril) 10-40 1 veya 2 Moeksipril (Univasc) 7.5-30 4-16 Perindopril (Aceon) Kinapril (Accupril) 10-80 1 veya 2 Ramipril (Altace) 2.5-10 1 veya 2 Trandolapril (Mavik) 1-4 40-80 Azilsartan (Edarbi) ARB 1 veya 2 Kandesartan (Atacand) 8-32 600-800 1 veya 2 Eprosartan (Teveten) Irbesartan (Avapro) 150-300 50-100 1 veya 2 Losartan (Cozaar) Olmesartan (Benicar) 20-40 20-80 Telmisartan (Micardis) 80-320 Valsartan (Diovan) Dihidropiridin 2.5-10 Amlodipin (Norvasc) KKB Felodipin (Plendil) 5-20 2 Isradipin (DynaCirc) 5-10 Isradipin (SR) 5-20 (DynaCirc SR) 2 Nikardipin sürekli salım 60-120 (Cardene SR) Nifedipin uzun etkili Adalat 30-90 CC, Nifedical XL, Procardia XL) 10-40 Nisoldipin (Sular) Diltiazem sürekli salım 180-360 Nonhidropiridin (Cardizern SR) Diltiazem sürekli salım 120-480 (Cardizem CD, Cartia XT, Dilacir XR, Diltia XT, Tiazac, Taztia XT) 1 (sabah yeya Diltiazem uzatılmış salım 120-540 (Cardizem LA) aksam) Verapamil sürekli salım 180-480 1 veya 2 (Calan SR, Isoptin SR, Verelan) Verapamil kontrollü etki 180-420 1 (akşam) başlangıcı, uzatılmış salım (Covera-HS) Verapamil kronoterapötik 100-400 1 (aksam) oral ilaç absorpsiyon sistemi (Verelan PM)

	Alt Grup	naç (ricari Ad)	(mg/gün)
Grup	Grup Tivazit Klortalidon		(mg/gün) A
Diüretik		(Hygroton) Hidroklorotiyazit (Esidrix, HydroDiuril, Microzide, Oretic)	12.5-25 12.5-150
		Indapamit (Lozol) Metolazon (Zaroxolyn)	1.25-2.5 2.5-10
	Kıvrım	Bumetanit (Bumex) Furosemit (Lasix) Torsemit (Demadex)	0.5-4 20-80 5-10
	Potasyum tutuc	Amilorit (Midamor) Amilorit/hidroklorotiyazit (Muduretic)	5-10 5-10/50-100
		Triamteren (Dyrenium) Triamteren/hidroklorotiyaz (Dyazide)	50-100 sit 37.5-75/25-50
	Aldosteron antagonisti	Eplerenon (Inspra) Spironolakton (Aldacton) Spironolakton/ hidroklorotiyazit (Aldactazide)	50-100 25-50 25-50/25-50
β-blokör	Kardiyoselektif	Atenolol (Tenormin) Betaksolol (Kerlone) Bisoprolol (Zebeta) Metoprolol tartarat (Lopressor) Metoprolol süksinat uzatılmış salım (Toprol XL)	25-100 5-20 2.5-10 100-400 50-200
	Selektif olmayan	Nadolol (Corgard) Propranolol (Inderal) Propranolol uzun etkili (Inderal LA, Inderal XL, InnoPan XL) Timolol (Biocadren)	40-120 160-480 80-320
	Intrinsik empatomimetik aktivite	Asebutolol (Sectral) Karteolol (Cartrol) Pindolol (Visken)	200-800 2.5-10 10-60
	Karma α- ve β-blokörler	Karvedilol (Coreg) Karvedilol fosfat (Coreg CR) Labetalol (Normodyne, Trandate)	12.5-50 20-80 200-800
	Kardiyoselektif ve l vazodilatör	Nebivolol (Bystolic)	5-20

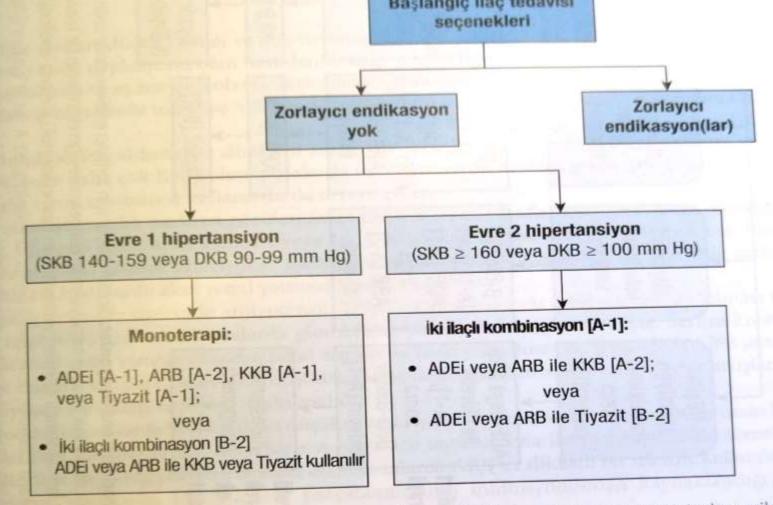
a

- İlk sıra seçenekler; ADE inhibitörleri, ARB'ler, kalsiyum kanal blokörleri, tiyazit diüretikleri
- Beta blokörler; zorlayıcı bir endikasyon tedavisinde veya zorlayıcı endikasyon olmayan hastalarda ilk sıra ilaçlarla kombine kullanılır
- Evre 1 HT'de : ilk sıra ilaç veya iki ilaç kombine
- Evre 2 HT: iki ilk sıra ilaç ile kombine

# Zorlayıcı Endikasyonlar

- Düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF)
  - ADEi veya ARB ile diüretik sonra beta-blokör eklenir gerekirse + Aldosteron antagonisti
- Myokard enfarktüsü
  - B-blokör sonra + ADEi(1) veya ARB(2)
- Koroner Arter hastalığı
  - B-blokör sonra + ADEi(1) veya ARB(2) gerekirse + KKB→Tiyazit

- Diyabet
  - ADEi veya ARB gerekirse + KKB (1) veya Tiyazit(1) → b-blokör (2)
- Kronik böbrek hastalığı
  - ADEi veya ARB
- İnme nüksünün önlenmesi
  - Tiyazit veya tiyazit +ADE



EKİL 10-1. Hipertansiyon tedavi algoritması. İlaç tedavisi önerileri parantez içinde verilen önerinin gücü ve kanıt kalitesi ile derecelendirilmiştir. Önerilerin gücü: Öneriyi destekleyen kanıtların A "iyi", B "orta" ve zayıf" nitelikte olduğunu ifade eder. Kanıtın kalitesi: (1) kanıtlar birden fazla iyi randomize edilmiş kontrollü klinik çalışmalardan elde edilmiştir; (2) kanıtlar en az bir iyi dizayn edilmiş randomize klinik çalışmadan, kontrolsüz çalışmalar veya alt grup analizlerinden kaynaklanan ehde edilmiştir. (3) kanıtlar saygın otoritelerin görüşlerine, klinik deneyime, deskriptif tanımlayıcı) araştırmalara veya uzman toplulukların raporlarına dayanır.

- ADE inhibitörleri anjiotensin I'in vazokonstriktör ve aldosteron sekresyonu stimülatörü olan anjiotensin II'ye dönüşmesini bloke eder.
- Ayrıca bradikinin yıkılmasını bloke eder, prostoglandin E2 ve prostasiklin gibi diğer vazodilatörlerin sentezini stimule eder.
- Başlangıç dozları düşük olmalı doz titrasyonu yavaş olmalı

- ADEi ; aldosteron düzeyini azaltır, serum potasyum konsantrasyonunu yükseltir.
- Hastaların %20 sinde bradikinin parçalanmasının inhibisyonundan kaynaklı inatçı öksürük görülür.
- ADEi gibi renal yetmezlik, hiperkalemi, ortostatik hipotansiyon oluşturabilirler.

- β blokörler sadece spesifik zorlayıcı endikasyonlarda ilk sıra ilaç ; MI sonrası, koroner arter hastalığı gibi
- Negatif kronotropik, negatif inotropik etkileri ile kalp debisinde düşüş oluşturur ve böbreklerden renin salınımını inhibe eder.
- Atenolol, betaksolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol düşük dozlarda kardiyoselektif ve βı'e daha güçlü bağlanır.
- Tedavi hemen kesilmemeli, stabil olmayan anjinaya,
   MI ve koroner hastalığı olanlarda ölüme neden olur.

- ARB'ler: bradikinin yıkılmasını bloke etmez yan etki insidansları düşüktür.
- En önemli yan etkileri ortostatik hipotansiyondur.
- Adrenerjik sinir ucunda sentez edilen katekolaminleri vezikül içine pompalayan veziküler amin pompasını bloke ederler

### Kalsiyum kanal blokörleri;

 Volataja duyarlı Ca kanallarını bloke ederler, ekstrasellüler kalsiyumun hücre içine girmesini azaltarak kalpte ve damar düz kaslarında gevşeme oluştururlar.

# Kalsiyum kanal blokörleri

- 1,4 dihidropiridin türevleri (nifedipin vb) (Vazoselektif Cakanal blokörleri)
  - nifedipin
  - nikardipin
  - nitrendipin
  - nizoldipin
  - amlodipinbezilat
  - felodipin
- Fenilalkilamin türevleri (verapamil,gallopamil)
- Benzodizepin türevleri (diltiazem vb)

- 1,4 dihidropiridin türevleri vazodilatör etkileri arteriyollerde belirgin derecede ortaya çıkar, ayrıca zayıf natriüretik ve diüretik etkileri de vardır.
- Yüzde ve bacaklarda vazodilatasyona bağlı kızarma ve yanma hissi ,başağrısı,burun tıkanıklığı ve ayak bileği ödemi yaparlar.

## Diüretikler

- Tiyazitler ilk tercih edilen (orta derecede natriüretik ve diüretik etkinlik)
- Kıvrım diüretikler; diürezi güçlü şekilde indüklerler.
   Ödemin de giderilmesi gerekli durumlarda dışında ideal antihipertansif değil.
- Potasyum tutucu; tek başına kullanılınca zayıf etki
- Diüretikler; kan basıncını ani diürez ile düşürürler.
   Diürez ile plazma ve atım hacminde oluşan azalma kalp debisi ve kan basıncını düşürür.

- Diüretikler ile beraber diğer antihipertansif ilaçlar birlikte kullanılınca genellikle aditif hipotansif etki oluşur.
- Ayrıca diğer antihipertansifler tarafından oluşturulan sodyum ve tuz retansiyonu birlikte kullanılan diüretikler tarafından giderilir.

### Tiyazitlerin yan etkisi;

- hipokalemi, hipomagnezemi, hiperkalsemi, hiperürisemi, hiperglisemi, dislipidemi, seksüel disfonksiyon.
- Kıvrım diüretikler daha belirgin hipokalemi, hipokalsemi oluşturur.

# Diüretikler

#### 1.Tiazidler:

-hidroklorotiazid -hidroflumetiazid

-metiklorotiazid -politiazid

-siklopentiazid -bendrofluazid

#### 2. Tiazid benzerleri:

-klortalidon -indapamid

### 3. Furosemid (kıvrım diüretikleri)

### 4.Potasyum kaybı yapmayan(potasyum tutucu) diüretikler:

-triamteren -spironolakton

-amilorid

### **OLGU**

• 68 yaşında hipertansiyon hastası olan G.O. (erkek) 152 cm boyunda ve 78 kg ağırlığındadır. Hasta 10 yıldır hipertansiyon ve diyabet hastasıdır. 2 ay önce geçirmiş olduğu serebrovasküler olay (SVO) nedeniyle şu an felçli olan G.O. geçen ay hastanedeki rutin kontrolünde hiperlipidemi teşhisi almıştır. Hasta hipertansiyon tanısı aldığından beri irbesartan/hidroklorotiyazid (300 mg/12,5 mg, oral) ilacını kullanmaktaymış. Son 6 ay içinde yaşadığı şiddetli baş ağrıları ve tansiyonun yüksek seyretmesi üzerine doktora götürülen G.O.'ya tansiyon ilacı olarak ramipril/hidroklorotiyazid (2,5 mg/12,5 mg, oral) reçete edilmiştir. Hastanın yakını eczaneye son zamanlarda hastanın yaşadığı inatçı öksürük şikayeti için bir ilaç almak üzere gelmiştir.

 Hastanın son zamanlarda baş dönmesi ve ani tansiyon düşüşleri yaşadığını öğreniyorsunuz. Yakınının doktora hastanın daha önceden tansiyon hastası olduğunu söylememiş olduğunu ve hastanın iki ilacı birlikte kullandığını fark ediyorsunuz. Son yaptığı tetkiklerde hastanızın potasyum değerleri 6 mEq/L, total kolesterolü 240 mg/dL, HDL kolesterolü 40 mg/dL, LDL kolesterol ise 190 mg/dL olarak ölçülmüştür. Ayrıca hastanın 30 paket yıl sigara öyküsü olduğu bilinmektedir. Hastanın kan basıncı değeri <90/60 mmHg ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değeri ise 33 mL/dk/1.73m2'dır.

- Hastanın kullanmakta olduğu ilaçlar:
- Ramipril/hidroklorotiyazid 2,5 mg/12,5 mg, 1x1 oral (1 aydır) (akşam tok)
- Ketiapin fumarat 25 mg, 1x1 oral (1 aydır) (akşam tok)
- Diltiazem HCI 90 mg, 1x1 oral (1 aydır) (akşam tok)
- Hidroklorotiyazid/irbesartan 12,5 mg/300 mg, 1x1 oral (10 yıldır) (sabah tok)
- Sitalopram hidrobromür 20 mg, 1x1 oral (1 aydır) (sabah tok)
- Lansoprazol 30 mg, 1x1 oral (10 yıldır) çok fazla ilaç kullandığı gerekçesiyle
- Dipiridamol 75 mg, 2x1 oral (1 aydır) (tok)
- Aspirin- enterik kaplı 100 mg, 1x1 oral (5 yıldır) (tok)
- Atorvastatin 20 mg, 1x1 oral (1 aydır) (sabah tok)
- Metformin 1000 mg, 2x1 oral (10 yıldır) (sabah ve akşam tok)