

BÖLÜM 4

FARMAKOLOJİK VE FARMAKOLOJİK OLMAYAN MÜDAHALELER: FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Bölüm

84

Vazodilatörler

Gordon T. McInnes

Temel Bulgular

- Vazodilatörler kan basıncını öncelikle vasküler düz kas üzerindeki etkileriyle düşürür.
- Vazodilatörler adrenerjik inhibitörler (ganglion bloke edici ilaçlar ve post-ganglionik adrenerjik inhibitörler) ve doğrudan etkili vasküler düz kas gevşeticiler (hidralazin/endralazin, minoksidil, diazoksit, sodyum nitroprusid ve potasyum kanal agonistleri) olarak sınıflandırılabilir.
- Vazodilatörler etkili antihipertansif ajanlardır ancak ciddi yan etkilerle ilişkilidirler.
- Vazodilatörlerin artık çok kısıtlı bir klinik rolü vardır, özellikle hipertansif acil durumlarda ve diğer ajanlara dirençli şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda.

düşüş, barore-ceptor reflekslerinin aktivasyonuna ve kalp artmasına neden olur.² Ortostatik hipotansiyon görülmez aksine, venöz kapasitans damarlarının gevşemesi kalp dönüşün azalmasına ve kan basıncındaki düşüşle ilişkili olarak debisinin düşmesine neden olur.³ Kardiyovasküler barore tekrar aktive olur.

GİRİŞ

Son otuz yılda, antihipertansif ilaç tedavisi kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan morbidite ve mortalite üzerinde muazzam bir etki yaratmıştır. Sonuçları en üst düzeyde iyileştirmek için kan basıncının sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerektiğinden ve çok az hasta ilk seçenek tedaviyle bunu başarabildiğinden, geniş bir antihipertansif ajan yelpazesi arzu edilmektedir.

Çoğu antihipertansif ilaçla ortaya çıkan düşük kan basıncı, periferik vasküler direncin azalması ile ilişkilidir. Bazı durumlarda bu etki, nöral veya humoral kontrol sistemleri üzerindeki etkilerin bir sonucu olarak veya düşük kan basıncına karşı otoregülatör bir yanıt yoluyla dolaylıdır. Diğer ilaçların vasküler düz kas üzerinde doğrudan etkileri vardır.

En etkili antihipertansif ilaçlar arasında sempatik aktiviteyi inhibe edenler yer almaktadır. Bu, adrenerjik fonksiyonun hemen hemen her anatomik seviyesinde başarılabılır. *Vazodilatör* terimi başlangıçta doğrudan etkili vasküler düz kas gevşeticiler için ayrılmıştır. Bireysel vazodilatörler direnç damarları, büyük arterler veya venöz kapasitans damarları üzerinde etkili olabilir.

Bu bölgelerdeki farklı etkiler ilaçların hemodinamik profilinde önemli bir rol oynamaktadır¹ (Tablo 84-1). Direnç damarları üzerindeki baskın etki kan basıncında ani bir

Büyük arteriyel gevşeme ve direnç damarlarının dilatasyonundan kaynaklanan büyük arteriyel dalga formu modelindeki değişikliklerin aterom gelişimi açısından önemli sonuçları olabilir. Bu değişiklikler, brakiyal arterde geleneksel olarak ölçülen kan basıncına yansımayaabilir.⁴ Bu nedenle, farklı vazodilatör türlerinin kardiyovasküler morbidite açısından farklı sonuçları olması mümkün görünmektedir, ancak özellikle olumlu bir model tanımlamak için herhangi bir son nokta verisi bulunmamaktadır.

Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu dışında vazodilatör tedavinin başka sonuçları da vardır. Parasempatik geri çekilme kardiyak yanıtı katkıda bulunur.⁵ Renin ve aldosteron seviyeleri, kısmen sempatik aktivitenin artması ve kısmen de renal arteriyel perfüzyon basıncının azalması sonucu genellikle artar.⁶ Direnç damarları üzerinde baskın etkisi olan ajanlar, kapiller hidrostatik basıncı artırarak Starling dengesinin bozulmasına neden olarak ödem oluşturur. Bu durum venodilatör ilaçlarda görülmez.

Her doğrudan etkili düz kas vazodilatörü ve çoğu adrenerjik inhibitör, arter basıncının düşürülmesinin ardından telafi edici sodyum ve su retansiyonuna ve hücre dışı sıvı hacmi genişlemesine neden olur.^{7,8} Sıvı hacminin kalıcı ve istikrarlı bir şekilde daralmasını sağlamak için eş zamanlı diüretik tedavisine ihtiyaç vardır. Böbrek fonksiyonları nispeten normal olan hastalar için en iyi seçenek genellikle bir tiaziddir çünkü etki süresi bir loop diüretikten daha fazladır. Diüretik, ekstraselüler ve intraselüler kompartmanların daralmasını sağlayarak antihipertansif etkiyi artırır.

VAZODİLATÖRLERİN ROLÜ HIPERTANSİYONDA

Vazodilatörlerin heterojen etkisi, farklı kullanım endikasyonlarına da yansımaktadır. Daha iyi tolere edilen yeni ilaçların mevcut olması nedeniyle, çoğu gelişmiş ülkede kullanım, diğer ajanlarla kolayca kontrol altına alınamayan şiddetli hipertansiyonu olan hastaların yönetimi, hipertansif acil durumların parenteral tedavisi ve gebelikte hipertansiyonun kontrolü ile sınırlıdır.

Vazodilatörlerin kullanımı, farklı etki mekanizmalarına sahip daha yeni ajanlar lehine büyük ölçüde azalmış olsa da, bu ajanlar dünya çapında yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir. Bu şüphesiz jenerik formülasyonların mevcudiyeti ve daha düşük maliyetle ilgilidir.

DİRENÇ VE KAPASİTANS DAMARLARINDA VAZODİLATÖR İLAÇLARIN GÖRECELİ ETKİNLİĞİNİN DOLAŞIM ETKİLERİ İLE KORELASYONU			
	Arterioselektif	Seçici olmayan	Vezoselektif
Kalp debisi	↓≠	≠	↓ (dik)
Arteriyel basınç	↓	↓	↓ (daha dik)
Santral venöz basınç	Değişiklik yok	Değişiklik yok	↓
Pulmoner arter basıncı	≠		↓

Tablo 84-1. Direnç ve Kapasitans Damarlarında Vazodilatör İlaçların Göreceli Etkinliğinin Dolaşım Etkileri ile Korelasyonu

ETKİ MEKANİZMASI VE FARMAKOKINETİK

Adrenerjik inhibitörler

Merkezi adrenerjik efferent impulslar hipotalamus, medulla ve omuriliğin diğer subkortikal bölgelerindeki ana kardiyovasküler merkezlerden geçerek omuriliğin torakolomber seviyesindeki sempatik ganglionlarda bulunan ikinci nöronlarla sinaps yapar. Bu en distal nöronlar, merkezi nöronların terminallerinden asetilkolin salınmasıyla ganglion seviyesinde uyarılır ve böylece adrenerjik impulsların periferik çıkışını yayar. Sinirsel uyarılar (adrenerjik nöronlar üzerinden distal olarak geçerek) sinir terminallerinden norepinefrinin salındığı kalp veya kan damarlarına ulaşır. Norepinefrin, spesifik bağlanma bölgeleri olan alfa veya beta-adrenerjik reseptörlere bağlanarak efektör organı (kalp, venül veya arteriyol) uyarır. Norepinefrin, mitokondride bulunan monoamin oksidaz tarafından sinir terminali içinde metabolize edilir.

Norepinefrinin efektör reseptöre bağlanması birkaç olası süreçle sonuçlanabilir. Beta-adrenerjik reseptörün uyarılması arteriyol ve venülden vazokonstriksiyona neden olur. Alfa-adrenerjik reseptörün uyarılması periferik vazodilatasyonu teşvik edecek ve kalp hızını, miyokardiyal kontraktileti ve miyokardiyal metabolizmayı artıracaktır.

Antihipertansif ajanların adrenerjik sinir uyarısını inhibe edebileceği, kalpten, damarlardan ve mekanoreseptörlerden gelen efferent duysal yollar; ganglion düzeyinde merkezi olarak veya sinir terminali dahil olmak üzere birçok yer vardır. Bazı antihipertansif ajanlar ayrıca norepinefrin biyosentezini inhibe edebilir veya adrenerjik reseptördeki etkisini bloke edebilir.

Gangliyon bloke edici ilaçlar

Gangliyon bloke ediciler, asetilkolin uyarımına karşı membranı stabilize etmek için post-gangliyonik akson üzerindeki reseptör bölgelerini işgal ederek etki gösterir. Bu ilaçların pre-gangliyonik asetilkolin salınımı, kolinesteraz aktivitesi, post-gangliyonik nöronal katekolamin salınımı veya vasküler düz kas kontraktileti üzerinde hiçbir etkisi yoktur.⁹

Kalp ve damarlara adrenerjik iletim bozulur ve bunun sonucunda kalp hızı, miyokardiyal kontraktileti ve toplam periferik direnç azalır. Arteriyel basınç ve vasküler dirençteki düşüş, aşağıdaki durumlarda o kadar büyük değildir

Çünkü adrenerjik venomotor etki, hasta dik pozisyondayken biriken kanın yerçekimi etkisiyle artar. Örnekler arasında heksametonyum, pentolinium, mekamilamin, pempidin, klorisondamin ve trimetafan bulunur. Bu sınıfta yaygın olarak kullanılan tek ajan olan trimetafan, glomerüler filtrasyon ve aktif sekresyon yoluyla atılır (%30'u idrarda değişmeden kalır).

Post-gangliyonik adrenerjik inhibitörler

Asetilkolin gangliyonik seviyelerde post-gangliyonik aksonu uyardığında, impuls yayılır ve vasküler düz kas membranındaki adrenerjik reseptörlerin uyarılmasıyla sinir terminalinde norepinefrin salınımıyla sonuçlanır. Sinir terminalindeki nörohumoral depoların tükenmesi, sinir terminali tarafından norepinefrin alımının engellenmesi, katekolamin biyosentezinin inhibisyonu ve vasküler düz kas üzerindeki adrenerjik reseptörleri bloke eden sahte nörotransmitterlerin terapötik olarak verilmesi gibi çeşitli mekanizmalarla impuls farmakolojik olarak kesilebilir.

Rawolfia alkaloidleri

Reserpin ve 20'den fazla ilgili bileşik miyokard, kan damarları, adrenerjik sinir terminalleri, adrenal medulla ve beyindeki katekolamin ve sero- tonini tüketir.¹⁰ Norepinefrin depolarının sinir terminalini tüketerek ve norepinefrinin yeniden alımını inhibe ederek, adrenerjik iletim değişir ve böylece vasküler direnç düşer. Uzun süreli tedavide, kalıcı arteriyel hipotensiyon, renal kan akışında ve glomerüler filtrasyon hızında hafif düşüşlerle ilişkilidir. Bu durum kalp debisindeki azalmayla ya da gangliyon bloke edici ilaçlarınkine benzer bir venodilatör etkiyle ilişkili olabilir.¹⁰ Reserpinin oral biyoyararlanımı %30'dur. Plazma yarılanma ömrü uzundur (bir ila iki hafta). Plazma proteinine bağlanma oranı %96'dır.

Adrenerjik nöron bloke edici ajanlar

Bu ajanlar post-gangliyonik sinir terminallerinde adrenerjik nörotransmisyonu müdahale eder. Reserpin gibi sinir terminalleri, kan damarları ve miyokarddaki katekolamin depolarında azalma olur, ancak reserpinden farklı olarak adrenal bezler veya beyindeki katekolamin depoları üzerinde çok az etkisi vardır.

Yutulduktan sonra, kalp atış hızı ve kalp debisinde artış ile ilişkili geçici bir basınç fazı vardır.

katekolamin salınımına neden olur. Sistemik arter basıncında (vasküler dirençteki azalma ile açıklanır) ilerleyici azalma ile ilişkili olarak uzun süreli bir kardiyak, vasküler ve sinir terminali katekolamin tükenmesi dönemi izler. Hipotansiyon, yatar pozisyonda veya aynı anda plazma hacmini daraltan veya yeniden genişlemesini önleyen ajanlarla daha az belirgindir.^{7,8}

65 ila %90).¹¹ Karaciğer, hidralazinin başlıca metabolizma bölgesidir. Uygulanan dozun %80'i neredeyse tamamen metabolit olarak idrarla atılır. Başlıca metabolik yollar N-asetilasyon ve hidroksilasyon ile bunları izleyen glukuronidasyondur. Plazma yarılanma ömrü iki ila dört saattir.¹¹ Plazma proteinlerine bağlanma oranı %87'dir.

Asetilasyon yolu genetik polimorfizme tabidir. Eliminasyon "hızlı asetilatörlerde" "yavaş asetilatörlere" göre daha hızlıdır. "Yavaş asetilatörler", "hızlı asetilatörlerin" neredeyse iki katı plazma konsantrasyonuna sahiptir. Bu durum "yavaş asetilatörlerde" daha fazla antihipertansif etkiye ve daha fazla yan etki riskine yol açar.

Endralazin

Endralazin kimyasal olarak hidralazine benzeyen bir vazodilatördür. Asetilasyon önemli bir metabolizma yolu değildir ve bu nedenle yanıt asetilatör fenotipi ile ilişkili değildir.¹³

Minoksidil

Tedavi direnç damarlarının dilatasyonu ile ilişkilidir.¹⁴ Venöz yatak üzerinde çok az etkisi vardır ya da hiç yoktur. Minoksidil, arteriyel düz kastaki adenosin trifosfat (ATP) duyarlı potasyum kanallarını aktive ederek etki eder.¹⁵ Sonuç olarak, düz kas membranı hiperpolarize olur ve voltaj kapılı kalsiyum kanalları yoluyla kalsiyum akışı inhibe edilir. Sitolitik kalsiyum konsantrasyonu azalır.

Oral emilimi %100'dür. Plazma yarılanma ömrü 2.8 ila 4.2 saattir ve plazma proteinlerine bağlanma ihmal edilebilir düzeydedir. Minoksidil karaciğerde geniş ölçüde metabolize olur, sülfatlanmış bir metaboliti farmakolojik olarak aktiftir ve muhtemelen ana ilacın aktivitesinin çoğunu oluşturur.

Diazoksit

Diazoksit, natriüretik olmayan bir tiyazid konjeneridir ve direnç damarları üzerinde etkili olan ve venöz yatak üzerinde etkisi olmayan son derece güçlü bir vazodilatördür.¹⁷ Etki şekli, vasküler düz kas hücrelerinde ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının açılmasıdır.

Ağızdan emilimi %85 ila 95'tir. Plazma yarılanma ömrü 28 saattir. Diazoksidin %90'ından fazlası protein kanıdır. Eliminasyon esas olarak glomerüler filtrasyon ile olur, yaklaşık %20'si karaciğerde inaktif metabolitlere metabolize olur.

Sodyum nitroprussid

Sodyum nitroprussid yavaş intravenöz infüzyon şeklinde uygulanarak kan basıncında hızla geri dönüşümlü bir düşüş sağlar.¹⁸ Etki şekli, damar düz kası içinde GMP'yi artırarak vazorelaksasyonu aktive etmektir. Bu etkiye muhtemelen nitrik oksidin enzimatik olmayan bozunması aracılık eder. Sonuç, siklik adenosin monofosfat (AMP) üretimi ile vasküler düz kas çözünebilir guanilat siklazın aktivasyonudur.¹⁹

Sodyum nitroprussid esas olarak böbrek yoluyla atılır. Klirens son derece hızlıdır. Kan basıncını düşürmek için yarılanma ömrü 32 ila 40 saniyedir. Antihipertansif etki böbrek yetmezliğinde güçlenir, ancak doz titrasyon rejimi kullanıldığından doz ayarlaması gereksizdir. İlaç enzimatik olmayan bir şekilde siyanüre metabolize olur, bu da tiyosülfatlarla

reaksiyona girerek tiyo-siyanat oluşturur (bu da böbrek yoluyla atılır).²⁰

Sodyum nitroprussidin metabolik ürünleri kardiyovasküler sistemde aktif değildir.

Diğer potasyum kanalı agonistleri

Minoksidil ve diazoksidin düz kas potasyum kanalları yoluyla etki ettiğinin fark edilmesi, benzer etki tarzına sahip ve aynı ciddi yan etkilere yol açmayabilecek diğer ajanlara olan ilgiyi artırmıştır.^{15,21} Vasküler düz kas membranının hiperpolarizasyonu voltajla çalışan kalsiyum kanallarının açılmasını engeller ve sodyum-kalsiyum değişimi yoluyla kalsiyum atılımını artırır, hücre içi kalsiyum salınımını engeller ve norepinefrinin ekstrasöronal katekolamin taşıyıcısı tarafından alımını artırır. Ayrıca potasyum kanal aktivatörleri küçük ve büyük arterlerde vazodilatasyona neden olur ancak venöz dolaşım üzerinde çok az etkisi vardır.

Pinacidil yüksek oral emilime sahiptir. Yarılanma ömrü 1.6 ila

2,9 saat. Plazma proteinine bağlanma oranı %40'tır. Metabolizma ve eliminasyon, sitokrom P-450 aracılığıyla karaciğerde biyotransformasyon ve ardından renal eliminasyon ile gerçekleşir. Nikorandil, moleküle dahil edilmiş bir nitrat parçasına sahiptir. Bu durum farmakolojik vazodilatör profilini önemli ölçüde değiştirir.²² Böylece nikorandil düz kas siklik GMP'sini artırır.²³ Taşikardi geçicidir ve kalp debisi genellikle artmaz.

ENDİKASYONLAR/KONTRENDİKASYONLAR VE HEDEFLER

Adrenerjik inhibisyon *Gangliyon bloke edici ilaçlar*

Otonomik dürtülerin gangliyon seviyesinde iletilmesine müdahale edilmesi adrenerjik ve parasempatik dürtü iletimini bozduğundan, gangliyon blokerlerinin klinik kullanımı ciddi yan etkiler ve istenmeyen parasempatik inhibisyon ile ilişkilidir. Yeni ajanların ortaya çıkmasıyla, ganglion blokerleri çoğunlukla akademik ilgi alanı haline gelmiştir.

Bunun istisnası, antihipertansif bir ajan olarak hala yararlı olan trimetaphandır. Trimetaphan yavaş intravenöz infüzyonla verilir.²⁴ Başlangıç dozu 0,5 ila 2 mg/dk'dır ve yeterli doz genellikle 0,5 ila 6 mg/dk'dır. Arteriyel basınçta

azalma hemen gerçekleşir. Bireyler arası belirgin değişkenlik, doğrudan arteriyel kan basıncı takibini gerektirir. İnfüzyon kesildiğinde, arteriyel basıncın infüzyon öncesi seviyelere dönmesi hızlıdır. Bu nedenle, şiddetli hipertansiyonda uygulandığında, infüzyon kesilmeden önce uzun etkili antihipertansif tedavi başlatılmalıdır. Trimetaphan, ilacın ven trikülör ejeksiyon hızını ve dolayısıyla kesme kuvvetini azalttığı disekan aort anevrizması ile birlikte hipertansiyonda kullanılabilir. Akut aort

diseksiyonunda, ameliyat sırasında ve arteriyografide hipertansiyonun kontrolünde trimetaphan, daha uzun süreli etkiye sahip ajanlardan daha yönetilebilir olabilir.

Bu koşullar altında, ganglion blokajı kalbin ikincil refleksif uyarımı ile ilişkili olmayacaktır. diğer vazodilatörlerle birlikte bulunur.

Trimetaphan için, ateromatöz vasküler hastalık da dahil olmak üzere çeşitli kontrendikasyonlar vardır, çünkü azalmış

kan akımı, gangliyonik blokaj yoluyla gastrik çıkışın tehlikeye girmesi nedeniyle pilor stenozu ve yenidoğanda paralitik veya mekonyum ileus riski nedeniyle gebelikte. Suxamethonium'un etki süresi psödokolinesteraz inhibisyonu ile uzar. Trimetafanın nöro-müsküler blokaj etkisi depolarize edici olmayan kas gevşeticileri güçlendirir.

Rawolfia alkaloidleri

Reserpin ve benzeri alkaloidler bir diüretikle birlikte kullanıldığında arter basıncını düşürmede etkilidir.^{25,26} Reserpin genellikle bir tiazid (veya tiazid benzeri) diüretiğe yanıt yetersizse tedavi rejimine eklenir. Reserpin hipertansif acil durumların tedavisinde de faydalıdır.²⁷ Reserpinin idame dozu günde 0,1 mg'a kadardır. Reserpin uzun bir yarılanma ömrüne sahip olduğundan, makul ölçüde hızlı bir kararlı durum konsantrasyonu elde etmek için bir yükleme dozu kullanılır.

Reserpin depresyonda ve depresyon öyküsü olanlarda kesinlikle kontrendikedir. İlaç ayrıca şiddetli böbrek yetmezliğinde kontrendikedir ve peptik ülserasyon, ülseratif kolit veya astımda kullanılmasından kaçınılmalıdır. Reserpin hamilelikte kullanılırsa yenidoğanda komplikasyonlara neden olabilir. Bunlar arasında burun tıkanıklığı (anosmi), bradikardi ve hipotermi yer alır. Bu nedenle, reserpin artık gebelikte hipertansif acil durumlarda tercih edilen bir ilaç değildir ve yaşlılarda azaltılmış doz önerilmektedir.

Çeşitli ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. Alkol ile artmış periferik vazodilatasyon ve hipotansiyon vardır. Gliseril trinitrat, L-dopa, fenfluramin ve fenotiyazinler ile de kan basıncında artmış düşüşler görülür. Fenilefrin ve katekolaminlerin pressör etkileri artarken, direkt etkili aminlerin (efedrin gibi) etkisi azalır. Monomin oksidaz inhibitörleri ile aşırı merkezi sinir sistemi uyarılması vardır. Reserpin epilepside konvülsif eşiği düşürür. Digoksinin bradikardik etkisi ve disopiramid ve kinidin gibi antiaritmik ajanların negatif izotropik etkileri artar. Halotan ile artmış miyokardiyal depresyon ve oral kontraseptif steroidler ile artmış prolaktin/göğüs büyümesi vardır.

Adrenerjik nöron bloke edici ajanlar

Guanethidine

Uzun süreli etki ve sempatik inhibisyonun genellikle geceleri maksimal olması nedeniyle guanetidin günde sadece bir kez uygulanması gerekir. Başlangıç dozu olan 10 mg, genellikle günde 25 ila 75 mg olan gerekli doza titre edilir, ancak günde 200 ila 300 mg'a kadar ihtiyaç duyulabilir. Antihipertansif etki, bir yükleme dozu ile başlanarak hızlandırılabilir.

Sıvı retansiyonu ve genişlemiş intravasküler ve ekstraselüler sıvı hacimleri belirgin olduğundan, hastaların hipokalemi ve bozulmuş böbrek boşaltım fonksiyonu açısından dikkatle izlenmesi gerektiği uyarısıyla birlikte bir diüretik endikedir. Bu fenomen sıvı genişlemesine bağlıdır çünkü zaman içinde ilaç emiliminin bozulması olası görünmemektedir. Bununla birlikte, diyarenin yaygın yan etkisi emilimi azaltabilir. Ani kesilmesi, uzun yarılanma ömrü nedeniyle rebound hipertansiyon ile ilişkili değildir. Etki mekanizması postural hipotansiyona yol açar,

Özellikle egzersizden sonra veya vazodilatasyonu destekleyen durumlarda (sıcak, alkol veya pireksi gibi) bu durum yaşlılarda ve diüretik eklendiğinde özellikle risklidir.

Kan basıncının acil olarak düşürülmesi gerektiğinde, guanetidin parenteral olarak (kas içi veya damar içi) verilebilir. Yavaş bir damar içi infüzyon veya kas içi enjeksiyon, kat-kolamin salınımına bağlı başlangıçtaki presör yanıtı önler. Kas içi kullanımdan sonra maksimum etki bir ila iki saat içinde görülür. Guanetidin gebelikte güvenlidir. Kan basıncı kontrolünün kaybı ilaç etkileşimlerine bağlı olabilir. Adrenerjik sinir uçlarına alım, eşlik eden trisiklik antidepressan tedavisi ile azalır.

Bethanidine

Günde üç kez 5 ila 10 mg'lık başlangıç dozu, günde maksimum 200 mg'a kadar gerektiği şekilde titre edilir. Bethanidin, bir tiazid ve bir beta bloker ile birlikte üçüncü ilaç olarak yaygın şekilde kullanılmıştır. İlaç böbrek yetmezliğinde birikir, böylece antihipertansif etkiler artabilir.

Debrisoquine

Doz aralığı günde 20 ila 400 mg olup, günde iki veya üç kez dozlama rejimleriyle uygulanır. Debrizokin, sıvı retansiyonunu önlemek için bir beta bloker ve diüretik ile birlikte kullanılır. Zayıf metabolize ediciler günde iki kez 10 mg'a yanıt verirler, bu nedenle metabolik fenotip bilinmediği sürece olağan başlangıç dozu budur.

Adrenerjik nöron bloke edici ajanlar feokromositomada kontrendikedir. Nöral olarak salınan norepinefrinin geri çekilmesi dolaşımdaki katekolaminlere karşı aşırı duyarlılığa neden olur. Bu ilaçlar tümörden ani katekolamin salınımına bağlı hipertansiyonu abartabilir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri

Monamin oksidaz inhibitörleri, norepinefrin metabolizmasını inhibe ederek hipertansiyonu şiddetlendirebilir. Post-ganglionik sinir terminalinde monoamin oksidaz inhibe edildiğinden, bu bölgede birkaç zayıf presör amin birikir. Bu maddelerin kan basıncını yükseltme eğiliminde olan sahte nörohumoral iletiler olarak hareket ettiğine inanılmaktadır. Kullanımla ilişkili olabilecek potansiyel olarak ciddi hipertansif kriz nedeniyle, bu ilaçlar hipertansiyon tedavisinde öncelikle akademik ilgi alanı olarak görülmelidir.

Veratrum alkaloidleri

Klinik kullanımı yan etkiler nedeniyle ciddi şekilde kısıtlanmıştır.

Doğrudan etkili düz kas gevşeticiler

Total periferik direnç ve arter basıncındaki düşüşle birlikte kalpte refleks stimülasyon meydana gelir, böylece kardiyak refleks yanıtları bir adrenerjik inhibitör (genellikle bir beta bloker) ile dengelenmedikçe sıklıkla taşikardi ve çarpıntı ortaya çıkar. Bu ajanlar kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, anjina veya aort diseksiyonu olan hipertansif hastalara uygulanmamalıdır çünkü refleksif kardiyak etkiler altta yatan kardiyak durumu kötüleştirecektir.

Hidralazin

Hidralazin, ganglian bloke edici ajanlardan kısa bir süre sonra terapötik armamentaryuma girmiş ve 1950'lerde en etkili ilaçlardan biri olmuştur.²⁸ 1960'larda kullanımı hızla azalmış ancak hidralazin, 1960'ların sonlarında bir beta bloker ve diüretik ile birlikte kademeli bakım rejimlerinde düzenli kullanıma geri dönmüştür. Hidralazinin yerini büyük ölçüde diğer periferik etkili ilaçlar almıştır ve ilaç uzman ellerde etkili ve güvenli olmaya devam etse de artık yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Hidralazin genellikle günde üç veya dört kez, tercihen 12,5 ila 25 mg'lık bireysel bir dozla başlanarak uygulanır. Yan etkiler varsa daha düşük bir doz (10 mg) kullanılabilir. Doz daha sonra günde maksimum 200 ila 300 mg'a kadar gerektiği kadar artırılır. Yavaş asetilatörler kan basıncını daha fazla düşürmektedir.¹¹ Günlük doz 200 mg'ı geçmemelidir. Yüksek dozların anti-nükleer antikor (ANA) gelişimi ve lupus benzeri bir sendromla ilişkili olma olasılığı daha yüksektir.¹¹ Asetilatör fenotipi, basit bir idrar sülfonamid asetilasyon testi ile kolayca belirlenebilir.²⁹ Kronik hidralazin tedavisi sırasında periyodik tam kan sayımı ve ANA titreleri önerilir. Hidralazin hepatik metabolizmaya uğradığından, böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gereksizdir.

Bir beta bloker ile ön tedavi sempatik aktivasyonu önler, yan etkileri azaltır ve anti-hipertansif etkiyi güçlendirir.³⁰ Hidralazin, orta ila şiddetli hipertansiyonu kontrol etmek için bir beta bloker ve diüretik ile birlikte kullanılır. Böbrek fonksiyonlarının ciddi şekilde bozulduğu durumlarda, ödemden kaçınmak için tiyazid yerine bir loop diüretik gereklidir. Çok merkezli bir çalışmada³¹ hidralazin, labetalol, metildopa, prazosin ve plasebo, devam eden beta-bloker ve diüretik tedavisine eklendiğinde üçüncü bir ilaç olarak değer açısından değerlendirilmiştir. Genel olarak, hidralazin en uygun üçüncü ilaç olmuştur.

Anti hipertansif tedavinin morbidite ve mortaliteyi azaltabileceğini gösteren ilk bilgilerin çoğu hidralazin ile tedavi edilen hastaları kapsamaktadır.^{25,26,32,33} Sadece şiddetli değil orta dereceli hipertansiyonda da antihipertansif tedavinin yararlarını kesin olarak ortaya koyan dönüm noktası niteliğindeki Veterans Administration Cooperative Study Group Çalışmalarında²⁵ reserprin, hidroklorotiyazid ve hidralazin kombinasyonu kullanılmıştır.

Kan basıncının acil kontrolü için hidralazin parenteral olarak verilebilir. Etki başlangıcı 15 dakikadır,² ancak kan basıncı kontrolü için gereken doz ve uygulama sıklığı oldukça değişkendir, uzun etki süresi doz titrasyonunu zorlaştırır ve birçok hasta herhangi bir hidralazin dozuna yeterli yanıt vermez. Bu nedenle, hidralazin hipertansif acil durumlar için ideal bir ilaç değildir. Sodyum nitroprussid, bir yoğun tedavi ünitesinde sürekli izleme mevcutsa daha etkilidir.

Gebelikte resmi bir çalışma olmamasına ve ilacın bazı hayvanlarda teratojenik olmasına rağmen, hidralazin gebe kadınlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.³⁴ Ana kontrendikasyon koroner arter hastalığıdır çünkü artan kalp debisi kalp işini artırır ve anjina ve miyokardiyal iskemi veya enfarktüse neden olabilir. Bununla birlikte, hipertansiyon şiddetli ise kan basıncında ve kalp işinde azalma bunu fazlasıyla telafi edecektir. İçinde

mitral kapak hastalığı, hidralazin pulmoner arter basıncını artırabilir ve konjestif kalp yetmezliğine neden olabilir. Endralazin, günde bir kez dozlama ile kan basıncını 24 saat boyunca düşürür.³⁵

Minoxidil

Yan etkilerinin ciddiyeti nedeniyle, kullanımı diğer tedavilere yanıt vermeyen şiddetli hipertansiyon ile sınırlıdır.³⁶ Minoksidil genellikle 2,5 ila 5 mg başlangıç dozu ile günde iki kez uygulanır. Günde bir kez dozlama bazen kullanılır. Maksimum günlük doz genellikle 50 mg'dır, ancak 100 mg'a kadar olan dozlar da kullanılmıştır.

Beta bloker ile ön tedavi sempatik aktivasyonu sınırlar.³⁷ Sodyum retansiyonu çoğu hastada eş zamanlı diüretik tedavisi gerektirir. Genellikle bir loop diüretik gereklidir. Minoksidil anne sütüne geçer ve bu nedenle emziren annelerde kullanımından kaçınılmalıdır. Gebelikte güvenliliği belirlenmemiştir.

Diazoksit

Oral diazoksit dirençli hipertansiyonda günde iki kez kullanılabilir, ancak uzun yarılanma ömrü günde bir kez tedavinin yeterli olabileceğini düşündürmektedir. Kan basıncında genellikle kademeli ve sürekli bir düşüş sağlanır. Başlangıç dozu günde iki kez 50 ila 100 mg'dır ve gerektiğinde günlük toplam doz 1 g'a kadar artırılır.³⁸ Yan etkilerin ciddiyeti bu kullanımı büyük ölçüde geçersiz hale getirmiştir.

İntravenöz diazoksit hala zaman zaman hipertansif acil durumların tedavisinde kullanılmaktadır. Diazoksit, hipertansif ensefalopatisi olan hastalarda ve arter basıncının hızlı ve derhal düşürülmesinin zorunlu olduğu şiddetli, kötü huylu veya hızlandırılmış hiper tansiyonu olanlarda (kalp yetmezliği olmayan) yararlı olmuştur. Kan basıncı hızla ve sürekli olarak düşürülür ancak nadiren normalin altına iner. İlk doz genellikle etkilidir ve etki birkaç saat boyunca devam eder. Maksimum günlük doz 150 mg'dır. Daha önce kullanılan daha yüksek dozlar kabul edilemez hipotansiyon ve iskemik kalp hastalığının alevlenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Aynı nedenle, hızlı infüzyon artık önerilmemektedir ve bolus yaklaşık 10 dakika boyunca uygulanmalıdır.³⁹ Hedef kan basıncına ulaşılan kadar her 5 ila 15 dakikada bir tekrarlanan dozlar uygulanabilir. Her dozdan sonra hasta yatar pozisyonda kalmalı ve 30 dakika boyunca yakından izlenmelidir.

Diazoksit çocuklarda şiddetli hipertansiyonda başarılı olmuştur, olağan etkili doz 5 mg/kg'dır. Feokromositoma veya monoamin oksidaz inhibitörü tedavisine bağlı hipertansif krizler diazoksit ile tedavi edilmemelidir çünkü kan basıncı alfa blokerlere daha spesifik olarak yanıt verir. Gebelikte güvenlilik kesin olarak gösterilmemiştir.

Kontrendikasyonlar arasında subaraknoid kanama, intraserebral kanama, postoperatif kanama, fonksiyonel hipoglisemi ve tiazidlere karşı aşırı duyarlılık yer alır. Aort anevrizmalarının diseksiyonu durumunda, diazoksidin refleks olarak indüklediği atım hacmi ve sol ventrikül ejeksiyon hızındaki artış aort duvarındaki stresleri artırır. Diazoksidin antidiüretik özellikleri, kardiyak rezervi bozulmuş hastalarda konjestif kalp yetmezliğini presipite edebilen önemli sıvı retansiyonuna yol açabilir.

Sodyum nitroprussid

Sodyum nitroprussid, yüksek risk altındaki ciddi hipertansif hastaların kısa süreli tedavisinde, renal arter stenoza veya feokromositoma için ameliyat öncesi ve sırasında kan basıncını normalleştirmek için, hipotansif anestezi ve aort anevrizması diseksiyonunda kullanılır. Sodyum nitroprussid, hızlı etki başlangıcı, titre edilebilirliği ve aşırı kan basıncı düşüşünün hızlı tersine çevrilebilirliği nedeniyle hipertansif acil durumlarda yararlıdır.

Çoğu hastada taşikardi olmaması, sodyum nitroprussidin diğer bazı vazodilatörlerin neden olduğu kardiyak semptomlardan arınmış olduğu anlamına gelir. İlaç, bir infüzyon pompası veya damla düzenleyici kullanılarak intravenöz infüzyon şeklinde suda %5 dekstroza içinde çözülerek uygulanır. İnfüzyon alüminyum folyo kullanılarak ışıktan korunmalıdır.

Damla hızı kan basıncına göre titre edilir. Ortalama doz 0,5 ila 8,0 µg/kg/dk'dır. Telif edici reaksiyonları (katekolaminler ve renin, taşikardi ve taşiflaksiye ani yükselmeler) önlemek veya azaltmak için hız yavaşça artırılmalıdır. Kan basıncında aşırı geri tepmeyi önlemek için infüzyon aniden sonlandırılmamalıdır. Başlangıç dozu 0,3 ila 1,0 µg/kg/dk'dır ve istenen kan basıncı düşüşü elde edilene kadar, tercihen intra-arteriyel kan basıncı izlenirken kademeli olarak artırılır. Aşırı siyanür seviyelerinden kaçınılmalı ve ani kan basıncı düşüşü olasılığını azaltmak için önerilen maksimum doz 8 µg/kg/dk'dır. Bu doz yetersiz kalırsa, başka bir yaklaşım denenmelidir.

Tiyosiyanat zehirlenmesi riski nedeniyle uzun süreli infüzyonlar istenmez, ancak birkaç gün boyunca sürekli tedavi gerekiyorsa plazma bikarbonat, laktat ve laktat/piruvat oranı ölçülerek asit/baz dengesi değerlendirilmelidir. Bu, bu koşullar altında tiyosiyanat veya siyanürün plazma konsantrasyonundan daha hassas bir zehirlenme ölçüsüdür çünkü toksisite asidoz gelişimiyle ilişkilidir.

Sodyum nitroprussid şiddetli karaciğer yetmezliği, Leber optik atrofi ve bütün ambliyopisinde kontrendikedir. Kan basıncının çok hızlı düşmesi riski nedeniyle serebral kan akışının bozulduğu durumlarda dikkatli olunmalıdır. Hipotiroidizmde de dikkatli olunmalıdır çünkü tiyo-siyanat tiroid tarafından iyot alımını ve bağlanmasını inhibe eder. Tiyosiyanat atılımı azaldığı için böbrek yetmezliğinde dikkatli olunmalıdır.

Diğer potasyum kanalı agonistleri**Pinacidil**

Hipertansiyonda en büyük deneyim bu ajanla elde edilmiştir.⁴⁰ Pinasidil genellikle sürekli salınlı bir preparat olarak uygulanır. Günde iki kez 12,5 ila 37,5 mg arasında değişen dozlarda pinasidil yararlı bir kan basıncı düşürücü etkiye sahiptir. Doza bağlı ödem antihipertansif etkiyi dengeler. Bu durum eşzamanlı diüretik ile giderilebilir. Pinasidil konjestif kalp yetmezliğinde kontrendikedir ve taşikardi eğilimi nedeniyle koroner veya serebrovasküler hastalıklarda ve taşiaritmilerde dikkatle kullanılmalıdır. Pinasidil hepatik metabolizmaya uğradığından, metabolitin renal klirensi azaldığından, şiddetli hepatik disfonksiyonda ve yaşlılarda dozun azaltılması tavsiye edilir. Bununla birlikte, pinasidil başarı ile kullanılmıştır

renal hipertansiyonda. İntravenöz pinasidil acil durumlarda kullanılabilir. Taşikardi nedeniyle pinasidilin diğer ilaçlara göre avantajı yoktur.

Nicarandil

İntravenöz kullanım kan basıncında düşüşe neden olur, ancak egzersiz sırasında normotansif deneklerde oral tedavi (günde 20 ila 40 mg) kan basıncı üzerinde çok az etki yaratır.

Kromakalim

Bu ajan çok daha az kapsamlı olarak araştırılmıştır, ancak kromakalim hem hipertansif hem de normotansif deneklerde 0,75 ila 0,75 oral dozu takiben kan basıncını düşürür. 1,5 mg.⁴¹

KOMPLİKASYONLAR

Başlıca komplikasyonlar Tablo 84-2 ila 84-5'te listelenmiştir.

**Adrenerjik inhibitörler
Gangliyon bloke edici ilaçlar**

Vazomotor tonustaki azalmanın bir sonucu olarak, tedavi edilen hastalar bağımlı kapasitans damarlarında kan biriktirecektir. Bu etki, senkopla ilişkilendirilebilen ortostatik hipotansiyon fenomenini açıklar.⁴² Yatar pozisyonda antihipertansif etkiyi artırmak için intravasküler (ve ekstraselüler) sıvı hacmini azaltmak ve kan hacminin genişlemesini önlemek gerekir.^{7,8} Trimetafan ile 48 ila 72 saat boyunca uzun süreli tedavi, refrakter yanıtlarla (taşiflaksi) ilişkilidir.⁴³

Kalp debisindeki azalma, böbrek kan akışında en azından orantılı bir azalmaya sonuçlanır ve bazen kreatinin klirensinin azalmasıyla ilişkilendirilir.⁴⁴ Parasempatik inhibisyon gangliyonik blokajdan da kaynaklandığından, tonik aktivite paralitik ileus ve akut üriner retansiyon riskine yol açar. Bu nedenle, aort diseksiyonu olan bir hastada bağırsak seslerinde azalma, konstipasyon veya idrar çıkışında azalma ile birlikte görülen karın ağrısı, diseksiyonun mezenterik veya renal arterlere uzanımını yansıtmayabilir, bunun yerine tedavinin bir yan etkisi olabilir. Trimetafan ile görülen diğer advers ilaç reaksiyonları histamin salınımına bağlı astım ataklarını içerir. Yüksek dozlar kalp durmasına yol açan kas gevşemesine neden olabilir.

Rawolfia alkaloidleri

Parasempatik aktivite engellenmeden kalır ve birçok yaygın yan etkiyi açıklar (bradikardi, uzamış atriyoventriküler iletim, olası ikincil peptik ülserasyon ile artmış gastrik asit atılımı ve bağırsak hareketlerinin sıklığı dahil). Bu yan etkiler parasempatik inhibitörler ile önlenebilir.

Artan kan akışıyla birlikte arteriyel dilatasyonun en fazla deride görüldüğü düşünülse de, diğer damar yatakları da etkilenmektedir.⁴⁵ Burun mukozasında sık görülen tıkanıklık ve sancılı şikayeti, nazal yolla uygulanan vazokonstriktörlerle düzeltilmektedir.⁴⁶ Ancak uzun süreli kullanım kimyasal rinitle sonuçlanabilir.

Beyin katekolaminlerinin ve serotoninin tükenmesinin bir sonucu olarak, davranışsal değişiklikler ve hafif

ADRENERJİK İNHİBİTÖRLERE BAĞLI ADVERS REAKSIYONLAR: GANGLION BLOKERLERİ VE RAWOLFIA ALKALOIDLERİ		
İlaç	Yaygın Yan Etkiler	Diğer Yan Etkiler
Gangliyon blokerleri	<ul style="list-style-type: none"> Ortostatik hipotansiyon Taşiflaksi Kreatinin klirensinde azalma 	<ul style="list-style-type: none"> Paralitik ileus İdrar retansiyonu Astım Solunum durması
Rawolfia alkaloidleri	<ul style="list-style-type: none"> Bradikardi Uzamış AV iletim Burun tıkanıklığı Depresyon 	<ul style="list-style-type: none"> Peptik ülserasyon İshal Bronkospazm İştah artışı Sıvı tutulumu, kilo alımı Libido kaybı, iktidarsızlık Adet düzensizlikleri Amenore Galaktore Oküler felçler Ekstrapiramidal semptomlar

Tablo 84-2. Adrenerjik İnhibitörlere Bağlı Advers Reaksiyonlar: Gangliyon Engelleyiciler ve Rawolfia Alkaloidleri

ADRENERJİK İNHİBİTÖRLERE BAĞLI ADVERS REAKSIYONLAR: ADRENERJİK NÖRON BLOKE EDİCİ AJANLAR, MONOAMİN OKSIDAZ İNHİBİTÖRLERİ VE VERATRIUM ALKALOIDLERİ		
İlaç	Yaygın Yan Etkiler	Diğer Yan Etkiler
Adrenerjik nöron blokerleri	<ul style="list-style-type: none"> Ortostatik hipotansiyon Kas zayıflığı Bradikardi İshal Retrograd ejakülasyon Sıvı retansiyonu Baş dönmesi Burun tıkanıklığı Uyuşukluk 	<ul style="list-style-type: none"> Mide bulantısı ve kusma Trombositopeni Saçlı deride saç dökülmesi Ağız kuruluğu Bulanık görme Anoreksiya Epigastrik rahatsızlık Kaşıntı, döküntü ve ürtiker
Monoamin oksidaz inhibitörleri	<ul style="list-style-type: none"> Euphoria Uykusuzluk Akut psikoz Belirli gıdalarla şiddetli hipertansiyon 	<ul style="list-style-type: none"> Hepatoselüler nekroz Kan diskrazileri
Veratrium alkaloidleri	<ul style="list-style-type: none"> Mide bulantısı ve kusma Aşırı tükürük salgısı Diyaforez Bulanık görme Zihinsel karışıklık 	

Tablo 84-3. Adrenerjik İnhibitörlere Bağlı Advers Reaksiyonlar: Adrenerjik Nöron Bloke Edici Ajanlar, Monoamin Oksidaz İnhibitörleri ve Veratrium Alkaloidleri

veya açık depresyon (bazen intihara yol açar).⁴⁶ Daha az şiddetli merkezi komplikasyonlar arasında uyuşukluk ve kabuslar bulunur. Parkinsonizm, diskinezi ve distoni, bazal ganglionlardaki dopamin tükenmesinden kaynaklanabilir. Konjestif kalp yetmezliği presipite olabilir veya kötüleşebilir.

Adrenerjik nöron bloke edici ilaçlar

Venöz tonusun tesadüfi inhibisyonu nedeniyle,⁴⁵ dik duruşla birlikte vücudun bağımlı bölgelerinde periferik kan göllenmesi ile kalbe venöz dönüş azalır. Sonuç olarak ortostatik hipertansiyon ortaya çıkar.⁴⁷

Kalp debisinde ortaya çıkan düşüşle bağlantılı olarak organ kan akışında da orantılı bir azalma olur. Şiddetli hipotansiyon anjinayı şiddetlendirebilir ve miyokard enfarktüsüne, senkopla birlikte serebrovasküler yetmezliğe ve hatta felce yol açabilir. Böbrek ve splanknik bölgeler toplam kalp debisinin daha küçük bir kısmını alabilir, ancak glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek fonksiyonu zamanla normale dönüyor gibi görünmektedir.⁴⁸ İskelet kası kan akışının azalması ve iskelet kasının adrenerjik innervasyonu ile güçsüzlük ortaya çıkabilir. Bu durum diüretik tedavisi ile daha da kötüleşebilir.⁴⁹ Kas güçsüzlüğü egzersiz sırasında ve hemen sonrasında daha da kötüleşebilir.⁵⁰

DOĞRUDAN ETKİLİ VASKÜLER DÜZ KAS GEVŞETİCİLERE BAĞLI ADVERS REAKSIYONLAR: HIDRALAZİN VE MINOKSIDİL		
İlaçlar	Yaygın Yan Etkiler	Diğer Yan Etkiler
Hidralalzin	<ul style="list-style-type: none"> ■ Baş ağrısı ■ Burun tıkanıklığı ■ Taşikardi ■ Çarpıntı ■ Flushing ■ Terleme ■ Periferik nöropati ■ Lupus reaksiyonu 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sıvı retansiyonu, ödem ■ İlaç ateşi ■ Deri döküntüleri ■ Kan diskrazileri ■ Purpura
Minoxidil	<ul style="list-style-type: none"> ■ EKG değişiklikleri ■ Sıvı retansiyonu, ödem ■ Hirsutizm ■ Flushing ■ Çarpıntı ■ Baş ağrısı 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Burun tıkanıklığı ■ Mide bulantısı ■ Göğüs hassasiyeti ■ Cilt reaksiyonları

Tablo 84-4. Doğrudan Etkili Vasküler Düz Kas Gevşeticilere Bağlı Advers Reaksiyonlar: Hidralazin ve Minoxidil

DOĞRUDAN ETKİLİ VASKÜLER DÜZ KAS GEVŞETİCİLERE BAĞLI ADVERS REAKSIYONLAR: DIAZOKSİT, SODYUM NİTROPRUSSİD VE DİĞER POTASYUM KANALI AGONİSTLERİ		
İlaç	Yaygın Yan Etkiler	Diğer Yan Etkiler
Diazoksit	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hiperglisemi ■ Taşikardi ■ Çarpıntı ■ Sıvı retansiyonu, ödem ■ Hipertrikoz ■ Baş ağrısı 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Göğüs ağrısı ■ Ekstrapirimal reaksiyonlar ■ Deri döküntüleri ■ Hipotansiyon ■ Akut pankreatit ■ Ateş ■ Lenfadenopati ■ Gut hastalığı ■ Kan diskrazileri/purpura ■ Mide bulantısı ve kusma ■ Karın ağrısı, ileus ve ishal
Sodyum nitroprussid	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hipotiroidizm ■ Methemoglobinemi ■ Mide bulantısı ve kusma ■ Baş ağrısı 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Huzursuzluk ■ Kas seğirmesi ■ Siyanür zehirlenmesi
Diğer potasyum kanal agonistleri	<ul style="list-style-type: none"> ■ Baş ağrısı ■ Baş dönmesi ■ Çarpıntı ■ Taşikardi ■ Ödem 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hipertrikoz ■ Mide bulantısı dispepsi ■ Döküntüler ■ ANA titrelerinde artış

Tablo 84-5. Doğrudan Etkili Vasküler Düz Kas Gevşeticilere Bağlı Advers Reaksiyonlar: Diazoksit, Sodyum Nitroprussid ve Diğer Potasyum Kanal Agonistleri

Bazı yan etkiler (ortostatik hipotansiyon, aşırı hipotansiyon, bradikardi, artmış gastrik atılım) karşı konulmamış parasempatik aktivite ve bozulmuş adrenerjik fonksiyondan kaynaklanır. Benzer şekilde, diyare, retrograd ejakulyasyon ve sıvı retansiyonu adrenerjik iletimin azalmasıyla açıklanabilir. Bu yan etkilerin çoğu doza bağlı olarak azaltılabilir veya parasempatolitik bir ajan veya diüretik eklenmesiyle önlenir.

Bu ajanlar sinir terminaline girerek etki gösterdiğinden, bunu engelleyen herhangi bir ajan etkiyi bloke edecektir. Bu da

trisiklik antidepresanların etki ettiği yollardır⁵¹ ve bu nedenle bu ilaç sınıfları birlikte reçete edilmemelidir. Efferent sempatik çıkışı azaltan ilaçlar postural hipotansiyon ve bradikardiyi artırır. Örnekler arasında alfa blokerler, beta blokerler ve ganglion blokerleri yer almaktadır. Kardiyak glikozitler de bradikardiyi artırabilir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri

Başlıca yan etkiler, öfori, uykusuzluk ve öfke gibi merkezi olarak aracılık edilen zihinsel ve duygusal reaksiyonlardır.

akut psikoz. Daha da önemlisi, yıllanmış peynirler, bira, şeri, Chianti ve ringa balığı gibi tiramin içeren gıdaların alımını takiben ortaya çıkan şiddetli hiper-tansif krizdir.⁵²

Veratrium alkaloidleri

Dar terapötik indeks nedeniyle, arteriyel basıncın etkili kontrolü nadiren yan etkilerle ilişkili değildir.

Doğrudan etkili vasküler düz kas gevşeticiler

Bu ajanlarda sık görülen yan etkiler arasında lokal vazodilatasyona bağlı baş ağrısı ve burun tıkanıklığı, sıvı retansiyonu ve ödem sayılabilir. Son etkiler psödotolerans ile sonuçlanabilir.

Hidralazin

Periferik nöropati doza bağlıdır ve günde 200 mg'a kadar olan dozlarda nadir görülür.⁵³ Bu komplikasyon yavaş asetilatörlerde daha yaygındır. Nöropati ilk olarak ekstremitelerde parestezi, uyuşma ve karıncalanma ile kendini gösterir. Piridoksin eksikliği muhtemel nedendir ve piridoksin verilerek düzeltilebilir.¹¹

Lupus reaksiyonu halsizlik, miyalji ve artralji/artrite yol açar ve yüksek ANA titreleri ile ilişkilidir.⁵⁴ Yüksek titreler genellikle asemptomatik hastalarda görülür ve lupus sendromu olmasına rağmen tedaviye devam etmek için bir kontrendikasyon değildir. Hidralazin idiyopatik sistemik lupus eritematozu kötüleştirmez.

Kilo kaybı, splenomegali ve seröz boşluklarda efüzyon gibi daha ciddi sistemik hastalık belirtileri olabilir. Döküntüler de görülebilir. Zamanında teşhis edilmezse, geçici sakatlık derecesi ciddi olabilir. Hidralazin lupus reaksiyonu genellikle günde 400 mg'ın üzerindeki dozlarda altı aylık tedaviden sonra ortaya çıkar ve neredeyse her zaman yavaş asetilatörlerde görülür. HLA DR4 fenotipine sahip hastalar özellikle hassastır.⁵⁵ İlaç kesildiğinde sendrom düzeler, ancak tamamen temizlenmesi için aylar veya yıllar gerekebilir.¹¹ Hidralazin kesildikten sonra, ANA için pozitif testler yıllarca devam edebilir.

Günlük 200 mg veya daha az dozlarda lupus reaksiyonu önemli ölçüde azalsa da, yine de önemli bir insidans vardır. Bir çalışmada,⁵⁶ insidans üç yıl boyunca %6,7 olarak bulunmuştur. Günde 50 mg'da hiç vaka görülmezken, günde 100 mg'da %5,4 ve günde 200 mg'da %10,4 vaka görülmüştür. İnsidans kadınlarda (%11,6) erkeklerden (%2,8) daha yüksekti. Günde 200 mg alan kadınlarda üç yıllık insidans %19,4'tür. Dolayısıyla, lupus sendromunun gerçek insidansı kabul edilemeyecek kadar yüksektir.

Beyaz hücre sayısında azalma siyahlarda daha yaygındır. Hafif gastrointestinal yan etkiler bazen ortaya çıkar ancak geleneksel dozlarda klinik sorun oluşturmaz. Endralazin lupus sendromu ile ilişkili değildir.

Minoxidil

Kardiyak işteki artış, tedavinin ilk birkaç gününde sıklıkla gözlenen elektrokardiyo grafik (EKG) değişikliklerini açıklayabilir. EKG değişiklikleri ST depres-

siyonu ve T dalgası ^{inversiyonu}⁵⁷ ile ilişkilidir ancak kardiyak enzim yükselmesi ile ilişkili değildir. Bununla birlikte, refleks taşikardi iskemik kalp hastalığı olanlarda anjinaya neden olabilir. Pulmoner ödem artmış kalp debisinin bir sonucu olabilir.

Nadir görülen bir kardiyak advers olay, nadiren tamponad ile ilişkili olan perikardiyal efüzyondur.⁵⁸ Ölümler bildirilmiştir. Bağımlı ödem ve asit son derece yaygındır.

Minoksidilin çok yaygın bir yan etkisi, özellikle kadınlarda rahatsız edici olan hirsutizmdir. Hipertrikoz çoğunlukla alın ve yüzü etkiler ve en çok koyu saçlı bireylerde görülür. Aşırı kıllanma için farmakolojik bir tedavi yoktur ve tek çare kılların alınması veya ilacın kesilmesidir. İlacın kesilmesinden sonra kıllanma birkaç ay içinde tersine döner.

Diazoksit

Diazoksit, minoksidilin yan etkilerini paylaşmaktadır. Ek olarak, diazoksit hastaların çoğunda glukoz toleransında bozulmaya neden olur. Hiperglisemi insülin salgılanmasının inhibisyonuna bağlıdır, bu etki muhtemelen pankreatik adacık hücresi potasyum kanalları üzerindeki etki ile gerçekleşir ve sülfanilüre ilaçları ile tersine çevrilebilir.³⁸ Diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar ketonik olmayan koma seyrek görülür ancak çok hızlı gelişebilir. İnsülin ile konvansiyonel tedavi ve sıvı ve elektrolit dengesinin yeniden sağlanması genellikle etkilidir.

Hepatik enzimlerde artış, üremi, kreatinin klirensinde azalma, reversibl nefrotik sendrom, idrar çıkışında azalma, hematüri ve albüminüri çok nadiren görülür. Purpura ile birlikte olan ya da olmayan trombositopeni ilacın kesilmesini gerektirebilir. İlaç etkileşimleri arasında antikoagülanlar ile kanama ve beta blokerler ile hipotansiyon yer alır. Diüretikler ürik asidin tübüler sekresyonunu inhibe ederek hiperürisemiye güçlendirir.

Sodyum nitroprussid

Kan basıncının çok hızlı düşmesi durumunda retrosternal rahatsızlık, çarpıntı, baş dönmesi ve abdominal rahatsızlık oluşabilir. Önerilen doz aşılmadığı sürece siyanür zehirlenmesi nadirdir. Metabolik asidozu hipoksi ve tetanik spazmlar izleyebilir.

Diğer potasyum kanalı agonistleri

Monoterapi olarak kullanıldığında pinasidilin yan etkileri dozla ilişkilidir. Tedavinin başlangıç aşamasında EKG T dalgası değişiklikleri bildirilmiştir.⁴⁰ Bazen hipertrikoz görülür.⁵⁹

ÖZET

Vazodilatörler, 1950'lerde ve 1960'larda hipertansiyon tedavisine hakim olan oldukça etkili antihipertansif ajanlardır. Bununla birlikte, bu ajanlarla tedavi kabul edilemez düzeyde advers reaksiyonlarla ilişkilidir. Daha yeni ve daha iyi tolere edilen antihipertansif ajanların ortaya çıkmasıyla, kullanımları önemli ölçüde azalmıştır. Birçok vazodilatör artık sadece tarihsel ilgi alanı olarak kabul edilebilir.

Gelişmiş ülkelerde vazodilatörlerin sınırlı bir klinik rolü vardır. Bazı doğrudan etkili vasküler düz kas gevşeticiler, hiper tansif acil durumların (özellikle sodyum nitroprussid) ve diğer antihipertansif ajanlara dirençli şiddetli hipertansiyonun (özellikle minoksidil) tedavisinde faydalı olmaya devam etmektedir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde (yeni ajanların maliyetinin engelleyici olabileceği yerlerde),

vazodilatörler daha yaygın olarak reçete edilmeye devam etmektedir. Bu ilaçların güvenli ve etkili uzun süreli kullanımı, refleks kardiyak stimülasyon ve tuz ve su retansiyonu sonuçlarından kaçınmak için beta bloker ve diüretiklerin birlikte uygulanmasıyla advers reaksiyonlara dikkat edilmesini gerektirir.

REFERANSLAR

1. Van Zwieten PA. Düz kas üzerine doğrudan etkili vazodilatör ilaçlar. PA Van Zweiten (ed) içinde. *Hipertansiyon El Kitabı, Cilt III*. Amsterdam: Elsevier 1984;307-46.
2. Ablad B. İnsanda hidralazinin hemodinamik etkilerinin mekanizması üzerine bir çalışma. *Acta Pharmacol Toxicol* 1963;20(Suppl 1):1-53.
3. Christensson B, Nordenvelt I, Westling H, White T. Sirtüstü ve oturarak yapılan egzersiz sırasında nitrogliserinin normal deneklerde hemodinamik etkileri. *Br Heart J* 1969;31:80-82.
4. O'Rourke M. Vazodilatasyon ve arteriyel kompiyans. Beta blokajda son yenilikler: Vazodilatasyonun rolü. *RSM Yuvarlak Masa Serisi* 1990;17:94-104.
5. Man in t'Veld AJ, Wenting GJ, Boomsma F, Verhoeven RP, Schalekamp MADH. Hipertansiyonun vazodilatör tedavisi sırasında refleks kardiyostimülasyonun sempatik ve parasempatik bileşenleri. *Br J Clin Pharmacol* 1980;9:547-51.
6. Koch-Weser J. Hipertansiyon tedavisinde vazodilatör ilaçlar. *Arch Intern Med* 1974;133:1017-27.
7. Dustan HP, Cumming GR, Corcoran AC, et al. Antihipertansif ganglioplejik ilaçların klorotiyazid ile artırılmış etkinliğinin bir mekanizması. *Circulation* 1959;19:360-65.
8. Dustan HP, Tarazi RC, Bravo EL. Tedavi edilen hipertansif hastalarda arteriyel basıncın intravasküler hacme bağımlılığı. *N Engl J Med* 1972;286:861-66.
9. Patton WDM. Otonom gangliyonlarda iletim ve blok. *Pharmacol Rev* 1954;6:59-67.
10. Brest AN, Onesti G, Swartz C, et al. Antihipertansif ilaç tedavisinin mekanizmaları. *JAMA* 1970;211:480-84.
11. Koch-Weser J. İlaç tedavisi: Hidralazin. *N Engl J Med* 1976;295:320-23.
12. Rapaport RM, Draznin MB, Muirad F. Endotel bağımlı vazodilatör ve nitrovazodilatör kaynaklı gevsemeye sıklık GMP oluşumu ve sıklık GMP bağımlı protein fosforilasyonu aracılık edebilir. *Trans Assoc Am Phys* 1983;96:19-30.
13. Holmes DG, Bogers WA, Wideroe JE, Huunan-Seppola A, Wideroe B. Endralazin, yeni bir periferik vazodilatör: Antihipertansif etki üzerinde asetilatörlerin durumunun etkisinin olmaması. *Lancet* 1983;1:670-71.
14. Bryan RK, Hoobler SW, Rosenzweig J, Weller JM, Purdy JM. Minoksidilin şiddetli hipertansiyonda kan basıncı ve hemodinami üzerine etkisi. *Am J Cardiol* 1977;39:796-801.
15. Andersson KE. Potasyum kanal açıcıların klinik farmakolojisi. *Pharmacol Toxicol* 1992;70:244-54.
16. Koch-Weser J. Diazoxide. *N Engl J Med* 1976;294:1271-73.
17. Standen NB, Quayle JM, Davies NW, Brayden JE, Huang Y, Nelson MT. Hiperpolarize edici vazodilatörler arteriyel düz kasta ATP'ye duyarlı K^+ kanallarını aktive eder. *Bilim* 1989;245:177-80.
18. Cohn N, Burke P. Nitroprusside. *Ann Intern Med* 1979;91:752-57.
19. Schroder H, Noack E, Muller R. Organik nitratların bölünmesi ile nitrik oksit oluşumu ve guanilat sıklaz aktivasyonu arasında bir korelasyon olduğuna dair kanıt. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:931-34.
20. Verdier IR. Sodyum nitroprussid: Teori ve uygulama. *Postgrad Med J* 1974;50:576-81.
21. Richer C, Pratz J, Mulder P, Mondot S, Giudicelli JF, Caverio I. K^+ kanal açıcıların kardiyovasküler ve biyolojik etkileri: Vazorelaksan ve kardiyoprotektif özelliklere sahip bir ilaç sınıfı. *Life Sci* 1990;47:1693-1705.
22. Frampton J, Buckley MM, Filton A. Nicorandil: Anjina pektoris farmakolojisi ve terapötik etkileri üzerine bir inceleme. *Drugs* 1992;44:625-55.
23. Kinoshita M, Sakai K. Nikorandilin farmakolojisi ve terapötik etkileri. *Cardiovasc Drug Ther* 1990;4:1075-88.
24. Bhatia S, Frohlich ED. Hipertansif acil durumlarda yararlı olan ajanların hemodinamik karşılaştırması. *Am Heart J* 1973;85:367-73.
25. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Hipertansiyonda tedavinin morbidite üzerine etkileri. II. Diyastolik kan basıncı ortalama 90 ila 114 mmHg olan hastalarda sonuçlar. *JAMA* 1970;213:1143-52.
26. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Hipertansiyonda tedavinin morbidite üzerine etkileri. I. Diyastolik kan basıncı ortalama 115 ila 129 mmHg olan hastalarda sonuçlar. *JAMA* 1967;202:116-22.
27. Canary JJ, Schaaf M, Duffy BJ, et al. Tirotoksikozda oral ve intramüsküler reserpin uygulamasının etkileri. *N Engl J Med* 1957;257:435-42.
28. Freis ED, Rose JC, Higgins TF, Finnerty FA, Kelly RT. İnsanda hipotansif ilaçların hemodinamik etkileri: 41 - hidrazinofthalazin. *Circulation* 1953;8:197-204.
29. Schroder H. Asetilatör fenotipini belirlemek için basitleştirilmiş yöntem. *BMJ* 1972;3:506-07.
30. Zacest R, Gilmore E, Koch-Weser J. Esansiyel hipertansiyonun kombine vazodilatasyon ve beta adrenerejik blokaj ile tedavisi. *N Engl J Med* 1972;286:617-22.
31. McAraevy D, Ramsey LE, Latham L, ve diğerleri. "Üçüncü ilaç" denemesi: Karşılaştırmalı beta-bloker ve tiyazid diüretikler ile kan basıncı kontrol altına alınmadığında tedaviye eklenen antihipertansif ajanlar üzerine bir çalışma. *BMJ* 1984;288:106-11.
32. Hafif Hipertansiyonda Avustralya Terapötik Deneme Yönetim Komitesi. Hafif Hipertansiyonda Avustralya Terapötik Denemesi. *Lancet* 1980;i:1261-67.
33. Hipertansiyon Tespit ve Takip Programı Kooperatif Grubu: Hipertansiyon Tespit ve Takip Programı'nın beş yıllık bulguları. 1. Hafif hipertansiyon da dahil olmak üzere yüksek kan basıncı olan kişilerde ölüm oranında azalma. *JAMA* 1979;242:2562-71.
34. Liedholm H, Melander A. Gebelik hipertansiyonu tedavisinde ilaç seçimi. *Obstet Gynaecol* 1984;118:49-55.
35. McGourty JC, Silas JH, Pidgeon J. Bir ilaçla kontrol altına alınamayan hipertansiyon tedavisinde günde bir kez endralazinin plasebo ile karşılaştırılması beta-bloker ve diüretik. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;29:401-03.
36. Swales JD, Bing RF, Heagerty AM, Pohl JF, Russell GI, Thurston H. Refrakter hipertansiyon tedavisi. *Lancet* 1982;1:894-96.
37. Brunner HR, Jaeger P, Ferguson RK, Jequier E, Turini G, Gavras H. Hipertansiyonda beta blokaj ihtiyacı uzun süreli minoksidil ile azalır. *BMJ* 1978;2:385-88.
38. Pohl JEF, Thurston H, Swales JD. Böbrek yetmezliği ile birlikte hipertansiyon: Yoğun tedavinin etkisi. *QJ Med* 1974;43:569-81.
39. Garrett BN, Kaplan NM. Organ hiperperfüzyonu olmaksızın şiddetli hipertansiyon tedavisinde diazoksidin yavaş infüzyonunun etkinliği. *Am Heart J* 1982;103:390-94.
40. Friedel HA, Brogden RN. Pinacidil: Hipertansiyon tedavisinde farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri ve terapötik potansiyeli üzerine bir inceleme. *Drugs* 1990;39:929-67.
41. Donnelly R, Elliott HL, Meredith PA, Reid JL. Normotansif ve hipertansif deneklerde potasyum kanal aktivatörü kromakalim ile klinik çalışmaları. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:790-95.
42. Freis ED, Rose JC, Partenope EA, et al. İnsanda hipotansif ilaçların hemodinamik

43. Finnerty FA, Witkin L, Fazekas JF. Akut hipotansiyonda serebral hemodinami. *J Clin Invest* 1954;33:933.
44. Ullmann TD, Menczel J. Gangliyon bloke edici bir ajanın (hekzametonyum) hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinde böbrek fonksiyonu ile su ve elektrolit atılımı üzerine etkisi. *Am Heart J* 1956;52:106-20.
45. Gaffney FE, Bryant WM, Braunwald E. Reserpin ve guanetidin venöz refleksler üzerine etkisi. *Circ Res* 1962;11:889-94.
46. Freis ED. Yüksek dozda reserpin ile uzun süre tedavi edilen hipertansif hastalarda ruhsal depresyon. *N Engl J Med* 1954;251:1006-08.
47. Cohn JD, Liptak TE, Freis ED. İnsanda guanetidin hemodinamik etkisi. *Circ Res* 1963;12:298-307.
48. Villareal H, Exaire JB, Rubio V, et al. Esansiyel hipertansiyonda guanetidin ve bretylium tosilatın sistemik ve renal hemodinamikler üzerine etkileri. *Am J Cardiol* 1964;14:633-40.
49. Bowman WC, Notts MW. Sempatomimetik aminlerin ve antagonistlerinin iskelet kası üzerindeki etkileri. *Pharmacol Rev* 1969;21:27-72.
50. Khatri IM, Cohn HN. Sempatik blokaj sonrası egzersiz hipotansiyonunun mekanizması. *Am J Cardiol* 1970;25:329-38.
51. Mitchell JR, Cavanaugh JH, Arias L, ve ark. Guanetidin ve ilgili ajanlar III İnsanda norepinefrin pompasını inhibe eden ilaçlarla antagonizma. *J Clin Invest* 1970;49:1596-1604.
52. Goldberg LI. Monoamin oksidaz inhibitörleri: Advers reaksiyonlar ve olası mekanizmalar. *JAMA* 1964;190:456-62.
53. Raskin NH, Fishman RA. Hidralazine bağlı piridoksin eksikliği nöropatisi. *N Engl J Med* 1965;273:1182-85.
54. Perry HM, Tan EM, Karmody S, Sakamoto A. Hidralazin ile tedavi edilen hipertansif hastalarda asetil transferaz aktivitesinin anti-nükleer antikorlar ve toksik semptomlarla ilişkisi. *J Lab Clin Med* 1970;76:114-25.
55. Batchelor JR, Welsh KI, Tinoco RM, Dollery CT, Hughes GRV, Bernstein R, et al. Hidralazine bağlı sistemik lupus eritematozus: HLA DR ve cinsiyetin duyarlılık üzerindeki etkisi. *Lancet* 1980;1:1107-09.
56. Cameron HA, Ramsay LE. Hidralazin tarafından indüklenen lupus sendromu: Düşük doz tedavinin yaygın bir komplikasyonu. *BMJ* 1984;289:408-09.
57. Hall D, Froer KL, Rudolph W. Şiddetli hipertansiyonun minoksidil ile uzun süreli tedavisi sırasında seri elektrokardiyografik değişiklikler. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980;2(2):S200-05.
58. Reichgott MJ. Minoksidil ve perikardiyal efüzyon: İdiyosenkratik bir reaksiyon. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:64-70.
59. Goldberg MR. Pinacidil'i n klinik farmakolojisi: Potasyum kanallarını etkileyen ilaçlar için bir prototip. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12(2):S41-47.