

ASH ÖZEL KONU  
İNCELEME MAKALESİ

## Doğrudan Etkili Vazodilatörler

Jay N. Cohn, MD;<sup>1</sup> Gordon T. McInnes, MD;<sup>2</sup> Alexander M. Shepherd, MD<sup>3</sup>

Minnesota Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyovasküler Bölümünden, Minneapolis, MN;<sup>1</sup> Kardiyovasküler ve Tıbbi Bilimler Enstitüsü, Glasgow Üniversitesi, İskoçya;<sup>2</sup> ve Biyomedikal Bilimler Enstitüsü, UT Sağlık Bilimleri Merkezi, San Antonio, TX<sup>3</sup>

### Önemli Noktalar ve Pratik Öneriler

- Hidralazin ve minoksidil direnç arterlerini genişleterek periferik direnci azaltır, dolaşımın venöz tarafında genişletici etkisi yoktur.
- Kalbin doğrudan katekolamin aracılı pozitif inotropik ve kronotropik uyarımı ile birlikte kalbe venöz dönüşte artışa neden olan barorefleksi aracılı bir venokonstriksiyon vardır.
- Hidralazin tedavisi genellikle bu refleksin ekspresyonunu önlemek için bir sempatik inhibitör ile ve sodyum retansiyonunu önlemek için bir diüretik ajan ile kombine edilir
- renal perfüzyon basıncında azalmaya neden olur.
- Hidralazin, esansiyel hipertansiyonun uzun süreli tedavisinde, gebeliğe bağlı hipertansiyon ve eklampsinin kısa süreli tedavisinde ve hipertansif kriz tedavisinde endikedir.
- Yan etkiler arasında beklenen taşikardi, sıvı özellikle tedavinin ilk günlerinde vazodilatasyonun neden olduğu retansiyon ve baş ağrısı, ancak eşzamanlı bir b-bloker kullanımı ile önenebilir.

- *N-asetillenmiş* diğer ilaçlarda olduğu gibi, yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımda düşük bir lupus benzeri sendrom riski vardır.
- Minoksidil ile yan etkilerin ciddiyeti nedeniyle, Kullanımı, diğer tedavilere yanıt vermeyen şiddetli hipertansiyonu olan kişilerle sınırlıdır.
- Minoksidilin yaygın bir yan etkisi olan hirsutizm, özellikle Kadınlarda çok rahatsız edici olup kesildikten sonra birkaç ay içinde düzelir.
- Sodyum nitroprussid yoğun bakım ortamında kullanılır Hipertansif krizde basıncı düşürmek veya ciddi sol ventrikül yetmezliğini tedavi etmek için, özellikle yüksek basınç veya ciddi sol ventrikül yetmezliği hastanın hayatta kalmasını tehdit ettiğinde değerlidir.
  - Nitratlar yaygın olarak kullanılmamasına rağmen antihipertansif ajanlar, diğer antihipertansif rejimlere eklendiklerinde sürekli kan basıncı (KB) düşüşleri sağlar ve etkilidirler. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:690-692. ©2011 Wiley Periodicals, A.Ş.

Biz dikkatimizi sık kullanılanlarla sınırlayacağız.

Birçok ilaç, bilinen sistemik veya lokal konstriktör mekanizmalara müdahale etmeden veya konstriksiyona aracılık eden kalsiyum kanallarına müdahale etmeden arteriyel gevşetici etki gösterir. Bu ilaçlar genellikle klinik olarak ilk basamak tedaviden ziyade diğer ajanların basınç düşürücü etkisini artırmak için kullanılır. Büyük kondüit arterler, küçük dal arterler, arterioller ve venler üzerindeki vazodilatör güçleri farklılık gösterir. Kondüit arterlerin gevşemesi kompianslarını artırır ve sistolik ve nabız basıncını düşürme eğilimindedir. Küçük arterlerin ve arteriyollerin gevşemesi dalga yansımaları azaltır ve sistemik vasküler direnci düşürür. Venlerin gevşetilmesi sistemik kapasitansı artırır ve santral venöz basıncı düşürür. Bu etkilerin tek tek ilaçlarla dengelenmesi, refleks nörohormonal yanıtla birleştiğinde, uygulamalarının genel hemo-dinamik etkisini etkiler.

Bu ilaçlardan sadece birkaçı hipertansiyonun farmakolojik tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Yazışma Adresi: Jay N. Cohn, MD, Kardiyovasküler Bölüm, Minnesota Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mayo Posta Kodu 508, 420 Delaware Street Southeast, Minneapolis, MN 55455  
E-posta: [cohnj001@umn.edu](mailto:cohnj001@umn.edu)  
DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00507.x

## HİDRALAZİN

### Etki Mekanizması

Hidralazin direnç arteriyollerini genişleterek etki eder, böylece periferik direnci azaltır. Dolaşımın venöz tarafında dilatasyon etkisi olmadığından, barorefleks aracılı bir venokonstriksiyon meydana gelir ve bu da kalbe venöz dönüşte artışa neden olur.<sup>1</sup> Bu etki, kalbin doğrudan katekolamin aracılı pozitif inotropik ve kronotropik stimülasyonu ile birlikte, KB düşürücü etkiye karşı çıkan kalp debisinde bir artışla sonuçlanır. Hidralazin tedavisi genellikle bu refleksin ortaya çıkmasını önlemek için bir sempatik inhibitör ve böbrek perfüzyon basıncındaki azalmanın neden olduğu sodyum re t a n s i y o n u n u önlemek için bir diüretik ajan ile kombine edilir.

**Farmakokinetik ve Farmakodinamik** Hidralazin karaciğerde başlıca *N-asetilasyon* yoluyla metabolize olur ve ayrıca kan basıncını düşürmede bir miktar etkinliği olabilecek hidrazonlar (örn. pirüvik asit hidrazon ve aseton h i d r a z o n ) oluşturur. Bu N-asetilasyon adımının oranı trimodal bir dağılıma sahiptir ve genetik olarak belirlenir. Bu "asetilatör durumu", oral yoldan uygulanan ilacın sistemik biyoyararlanımını belirler ve yanıt belirlendiği için

önemli ölçüde kandaki ilaç seviyelerine bağlı olarak ilaca verilen yanıtı da belirler.<sup>2</sup> Asetilatör durumuna bağlı olarak oral kullanılabilirliğin %10 ila %30 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Plazma yarılanma ömrü kısadır, yaklaşık 90 dakikadır, ancak birçok antihipertansif ilaçta olduğu gibi, klinik etki ilacın kandaki varlığından çok daha uzun sürer ve günde iki kez etkili bir şekilde verilebilir.<sup>3,4</sup> İdame dozda tespit edilebilir uzun bir terminal faz yarılanma ömrü vardır ve bu durum bu tutarsızlığı kısmen açıklayabilir. Klinik hipertansiyon için şu anda kullanılan dozaj günde iki kez 25 mg ile günde üç kez 50 mg arasında dır.

### Endikasyonlar

Hidralazin, esansiyel hipertansiyonun uzun süreli tedavisinde, gebeliğe bağlı hipertansiyon ve eklampsinin kısa süreli tedavisinde ve hipertansif kriz tedavisinde endikedir. Ayrıca, kalp yetmezliği (KY) için kronik nitrat tedavisinin etkisini sürdürmeye yardımcı olmak üzere bir anti-oksidan olarak hizmet etmek için izosorbid dinitrat ile birleştirilmiştir.<sup>5</sup>

### Klinik Kullanım

Yukarıda belirtildiği gibi, kan basıncını düşürmenin ucuz, etkili ve nispeten sorunsuz bir yolu olduğunda, esansiyel hipertansiyon tedavisinde genellikle bir sempatik antagonist ve bir diüretik ile kombine edilir. Gebelikte verildiğinde fetüs için toksik değildir ve acil bir durumda parenteral olarak kullanılabilir. Hiper tansif krizde, iskemiyi kötüleştirilebileceği için eşlik eden iskemik kalp hastalığı olan hastalarda veya inme hacmini artırabileceği ve diseksiyonu uzatabileceği için aort diseksiyonunda en iyi tedavi değildir.

Yan etkiler taşikardi ve sıvı reten- tiyonunu içerir. Vazodilatasyonun neden olduğu baş ağrısı, özellikle tedavinin ilk günlerinde görülür, ancak sıklıkla bir b-blokerin eş zamanlı kullanımıyla önlenir. *N-asetillenmiş* diğer ilaçlarda olduğu gibi, yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımda lupus benzeri sendrom için düşük bir risk vardır.<sup>6</sup> Bu, sistemik lupus eritematozus ile aynı hastalık değildir ve böbrek tutulumu riski çok daha düşüktür. Sistemik dozları daha yüksek olacağı için yavaş asetilatörlerde görülme olasılığı daha yüksektir ve Afrika kökenli Amerikalı hastalarda daha az görülür. Yüksek dozlar kullanılıyorsa (örn. 400 mg), antinökleer antikörlerin yıllık olarak belirlenmesi ve her klinik ziyaretinde kas ağrılarının başlangıcının sorgulanması uygun güvenlik önlemleridir.

### MINOXIDİL

#### Etki Mekanizması

Minoksidil<sup>7</sup> venöz yatak üzerinde çok az etki göstererek veya hiç etki göstermeden direnç damarlarını genişletir. Arteriyel düz kasta adenosin trifosfata duyarlı potasyum kanallarını aktive ederek etki eder.<sup>8,9</sup> Sonuç olarak, düz k a s membranı hiperpolarize olur ve voltaj kapılı kalsiyum kanalları yoluyla kalsiyum akışı inhibe edilir. Sitozolik kalsiyum konsantrasyonu azalır.

Oral emilim %100'dür. Plazma yarılanma ömrü 2,8 ila

4.2 saattir ve plazma proteinlerine bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir. Minoksidil karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize olur.

4 yolak: glukuronidasyon (%67), hidroksilasyon (%25), sülfatlama ve karakterize edilmemiş polar bir bileşiğe dönüşüm.<sup>10</sup> Sülfatlanmış metabolit farmakolojik olarak aktiftir ve muhtemelen ana ilacın aktivitesinin çoğunu oluşturur.

### Endikasyonlar

Yan etkilerin ciddiyeti nedeniyle, kullanım diğer tedavilere yanıt vermeyen şiddetli hipertansiyonu olan hastalarla sınırlıdır.<sup>11</sup> Minoksidil genellikle günde iki kez, başlangıç dozu 2,5 mg ila 5 mg olacak şekilde uygulanır. Günde bir kez dozlama bazen kullanılır. Maksimum günlük doz genellikle 50 mg'dır, ancak 100 mg'a kadar olan dozlar da kullanılmıştır.

### Klinik Kullanım

Bir b-bloker ile ön tedavi sempatik aktiviteyi sınırlar.<sup>12</sup> Sodyum retansiyonu genellikle eş zamanlı diüretik tedavisi gerektirir ve genellikle bir loop diüretik gereklidir. Minoksidil anne sütüne geçer ve bu nedenle emziren annelerde kullanımından kaçınılmalıdır. Gebelikte güvenliliği belirlenmemiştir.

Refleks sempatik aktivasyona bağlı taşikardi, tedavinin ilk birkaç gününde sıklıkla gözlenen elektrokardiyografik (EKG) değişiklikleri açıklayabilir. EKG değişiklikleri ST depresyonu ve T dalgası inversiyonunu içerir<sup>13</sup> ancak kardiyak enzim eleva- tionu ile ilişkili değildir. İskemik kalp hastalığı olan hastalarda anjina şiddetlenebilir. Pulmoner ve bağımlı ödem sıvı retansiyonunun ve venöz dilatasyon olmaksızın arteriyoller dilatasyondan kaynaklanan kapiller basınç artışının sonucu olabilir. Eşzamanlı olarak bir b-bloker alınmazsa kızarma, çarpıntı ve baş ağrısı oluşabilir.

Nadir görülen bir kardiyak advers olay, nadiren tamponad ile ilişkili o l a n perikardiyal efüzyondur.<sup>14</sup>

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

Minoksidil ile bildirilen diğer yan etkiler arasında burun tıkanıklığı, bulantı, göğüslerde hassasiyet ve cilt reaksiyonları yer almaktadır. Minoksidil ve kan basıncını düşürücü etkileri olan diğer ajanlar birlikte kullanıldığında hipotansif etkileri artar. Kortikosteroidler minoksidilin antihiper- tansif etkisini antagonize eder. Başka ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

### NITRATLAR VE NITROPRUSSİD

#### Etki Mekanizması

Nitratlar ve sodyum nitroprussid nitrik oksit donörleri olarak görülebilir, çünkü vasküler etkileri

metabolik parçalanmalarının bir sonucu olarak nitrik oksit gazı oluşumuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>15</sup> Bununla birlikte, vasküler etki paterni ilaca ve ilacın vasküler etki alanındaki konsantrasyonuna bağlı olarak farklılık göstermektedir. Oral nitratlar damarlar, kondüit arterler ve yansıyan dalgaları etkileyen küçük arterler üzerinde rahatlatıcı bir etki gösterir. Güçlü arteriyolar dila- törler değildirler. Nitroprussid ise arterioller üzerinde de etkindir ve intravenöz olarak verildiğinde sistemik vasküler direnci düşürür.

## Endikasyonlar

Sodyum nitroprussid, hipertansif kriz geçiren hastalarda basıncı düşürmek veya sol ventrikülün boşalmasına yönelik empedansı akut olarak azaltarak ciddi sol ventrikül yetmezliğini tedavi etmek için yoğun bakım setinde kullanılır.<sup>16</sup> Hızlı etki etmesi ve kan basıncını istenen seviyelerde stabilize etmedeki güvenilirliği, yüksek basınç veya ciddi sol ventrikül yetmezliği hastanın hayatta kalmasını tehdit ettiğinde onu özellikle değerli kılar.<sup>17</sup>

Oral izosorbid dinitrat, izosorbid mononitrat veya trans- dermal nitroglicerol şeklinde uzun süreli nitrat uygulaması, hipertansiyonda KB'yi düşürmekten ziyade anjina veya KY tedavisinde daha yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaçların jenerik olması ve ticari değerinin az olması nedeniyle hipertansiyonda uzun vadeli sonuç çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, küçük, kısa süreli çalışmalar<sup>18</sup> özellikle yaşlılarda yüksek sistolik basınçta<sup>19</sup> etkili KB düşürme göstermiştir ve koroner hastalık ve KY'de nesiller boyu k u l l a n ı l m a l a r ı nedeniyle ilaçların güvenli olduğu varsayılmıştır.

## Klinik Kullanım

Nitroprussid intravenöz olarak infüze edilir ve istenen hemo-dinamik etki elde edilene kadar düşük başlangıç dozlarından yukarı doğru titre edilir. Başlangıç dozu genellikle 20  $\mu\text{g}$  /  $\text{dk}$ 'dır ve KB düşene veya sol ventrikül yetmezliği bulguları hafifleyene kadar 5 dakikalık aralıklarla iki katına çıkarılabilir. Baş ağrısı ve bulantı yaygın yan etkilerdir, ancak uzun süreli infüzyon sırasında birincil endişe, infüzyonun sonlandırılmasını gerektiren siyanür toksisitesinin gelişmesidir. Tiyosiyanatın kan seviyeleri, aşağıdaki infüzyon hızlarında nadir görülen potansiyel siyanür toksisitesi için bir kılavuz olarak izlenebilir <200  $\mu\text{g}$  /  $\text{dak}$ .

Nitratlar antihipertansif ajanlar olarak yaygın kullanıma ulaşmamış olsa da, diğer anti-hipertansif rejimlere eklendiklerinde sürekli KB düşüşleri sağlamada etkilidirler.<sup>18</sup> Daha uzun etkili preparatlar (günde bir kez 60-120 mg izosorbid mononitrat veya ciltte uzun süre bırakılan transdermal nitroglicerol bantları

Günde 16 saat) tolerans olmaksızın sistolik KB'yi düşürmede etkilidir. Baş ağrısı önemli bir yan etkidir, ancak yavaş yukarı titrasyon ile önlenabilir ve sürekli uygulama ile düzelir. Nitratın hidralazin gibi bir antioksidan ile kombinasyonu<sup>20</sup> nitrat toleransını engeller ve KY'nin ilerlemesini yavaşlatmada etkilidir<sup>5</sup> ancak hipertansiyonda test edilmemiştir.

**Açıklama:** Yazarlar bu sayıya katkılarında dolayı herhangi bir ücret almamışlardır.

## Referanslar

1. Shepherd AM, Irvine NA. Hiperten- sif bireylerde sodyum nitroprussid ve hidralazinin diferansiyel hemodinamik ve sempato- oadrenal etkileri. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8(3):527-533.
2. Shepherd AM, McNay JL, Ludden TM, et al. Plazma konsantrasyonu ve asetilatör fenotipi oral hidralazine yanıtı belirler. *Hipertansiyon*. 1981;3(5):580-585.
3. O'Malley K, Segal JL, Israili ZH, et al. Hipertansiyonda hidralazinin etki süresi. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;18(5 Pt 1):581-586.
4. Riska H, Franzen P, Thom E, et al. Hiper tansiyonda günde bir kez hidralazinin. *Curr Ther Res*. 1984;36:1107-1111.
5. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Kalp yetersizliği olan siyahılarda izosorbid dinitrat ve hidralazin kombinasyonu. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049-2057.
6. Russell GI, Bing RF, Jones JA, et al. Hidralazin duyarlılığı: klinik özellikler, otoantikör değişiklikleri ve HLA-DR fenotipi. *Q J Med*. 1987;65:845-852.
7. Bryan RK, Hoobler SW, Rosenzweig J, et al. Şiddetli hipertansiyonda minoksidilin kan basıncı ve hemodinami üzerine etkisi. *Am J Cardiol*. 1977;39:796-801.
8. Andersson KE. Potasyum kanal açıcıların klinik farmakolojisi. *Pharmacol Toxicol*. 1992;70:244-254.
9. Meisneri KD, Cipkus LA, Taylor CJ. Minoksidil sülfat ile indüklenen vazodilatasyonun etki mekanizması: artan  $\text{K}^+$  geçirgenliği için bir rol. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;245:751-760.
10. Lowenthal DT, Affrime MB. Minoksidilin farmakolojisi ve farmakokinetiği. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1980;2(suppl 2):S93-S106.
11. Swales JD, Bing RF, Heagerty AM, ve ark. Dirençli hipertansiyon tedavisi. *Lancet*. 1982;1:894-896.
12. Brunner HR, Jaeger P, Ferguson RK, et al. Hipertansiyonda beta blokaj ihtiyacı uzun süreli minoksidil ile azalır. *BMJ*. 1978;2: 385-388.
13. Hall D, Froer KL, Rudolph W. Şiddetli hipertansiyonun minoksidil ile uzun süreli tedavisi sırasında seri elektrokardiyografik değişiklikler. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1980;2(suppl 2):S200-S205.
14. Reichgott MJ. Minoksidil ve perikardiyal efüzyon: idiyosenkratik bir reaksiyon. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:64-70.
15. Ignarro LJ, Lippton H, Edwards JC, et al. Organik nitratlar, nitritler, nitro-prusid ve nitrik oksit ile vaz- küler düz kas gevşemesinin mekanizması: S-nitrosotiyollerin aktif ara ürünler olarak katılımına dair kanıt. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981;218:739- 749.
16. Guha NH, Cohn JN, Mikulic E, et al. Refrakter kalp yetmezliğinin nitroprussid infüzyonu ile tedavisi. *N Engl J Med*. 1974;291:587-592.
17. Cohn JN, Burke LP. Tanı ve tedavi - beş yıl sonra ilaçlar: nitroprussid. *Ann Intern Med*. 1979;91:752-757.
18. Simon G, Wittig VJ, Cohn JN. Basamak 3 antihipertansif ilaç olarak transdermal nitroglicerol. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;40:42-45.
19. Pickering TG. Yaşlı hipertansif hastaları tedavi etmek için neden nitrat kullanmıyoruz? *J Clin Hypertens*. 2005;7(11):685-690.
20. Gogia H, Mehra A, Parikh S, et al. Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda nitratların hemo-dinamik etkilerine toleransın eş zamanlı hidralazin kullanımı ile önlenmesi. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26: 1575-1580.