

Merkezi Sempatik Ajanlar ve Doğrudan Vazodilatörler

Kazuomi Kario



ETKİ MEKANİZMASI, 254

HEMODİNAMİK ETKİLER, 254

KLİNİK UYGULAMA, 254

OLUMSUZ ETKİLER, 254

MERKEZİ SEMPATOLİTİKLER, 255

MERKEZİ VE PERİFERİK ADRENERJİK
INHİBİTÖRLER, 257

REFERANSLAR, 260

ETKİ MEKANİZMASI

Santral sempatolitikler (örn. metildopa, guanabenz, guanfacine, klonidin, moksonidin ve rilmenidin) çeşitli antihipertansif etkilere sahiptir^{1,2} ve sodyum atılımının artmasına ve kalp debisi, kalp hızı, total periferik direnç ve renin salınımının azalmasına neden olur. Santral sempatolitikler kan-beyin bariyerini geçer ve imidazolin I (I_1) reseptörlerini ve/veya beyin sapının sempatik sinir kontrol merkezleri olan rostral ventrolateral medulla (RVLM) ve nükleus traktus solitarii'deki (NTS) santral postsinaptik α_2 (α_2) adreno reseptörlerini uyarır. Şekil 26.1'de gösterildiği gibi, çeşitli merkezi sempatolitikler bu iki tip reseptör için farklı afinitelere sahiptir. Moksonidin ve rilmenidin seçici olarak I_1 -imidazolin reseptörlerini uyarır. Metildopa, guanabenz ve guanfasin seçici olarak α_2 -adrenoseptörleri I_1 -imidazolin reseptörlerinden daha fazla uyarır ve klonidin seçici olmayan bir şekilde hem α_2 -adrenoseptörleri hem de I_1 -imidazolin reseptörlerini uyarır.

Uyarıcı merkezi sempatolitiklerden biri ile tedavi α_2 -adrenoseptörleri (örneğin, metildopa, klonidin, guanabenz ve guanfasin) sıklıkla ağız kuruluğu, uyanıklığın azalması, sedasyon ve depresyon gibi yan etkilerle birlikte görülür. Bunun nedeni α_2 -adrenoseptörlerin sadece RVLM'de değil aynı zamanda NTS, nükleus coeruleus ve tükürük bezlerinde de bulunmasıdır. Seçici olarak sadece I_1 -imidazolin reseptörlerini uyarıcı merkezi bir sempatolitik ile tedavi (örneğin, rilmenidin veya moksonidin) merkezi yan etkilere çok daha az sıklıkla neden olur, çünkü I_1 -imidazolin reseptörleri neredeyse sadece RVLM'de bulunur.

Sempatik sinir sistemini etkileyen belki de en eski ajan (1930'larda Hindistan'da bulunmuştur) reserpindir. Buna karşılık, adrenerjik alım inhibitörü reserpin hem merkezi hem de periferik sinir sistemlerinde katekolamin deposunu tüketir ve doza bağlı birçok yan etkiyle ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde artık mevcut değildir.

HEMODİNAMİK ETKİLER

Beyin sapının merkezi I_1 -imidazolin reseptörlerinin veya α_2 -adrenoseptörlerinin uyarılması çeşitli hemodinamik, nöro-hümorale ve advers etkilere neden olur, çünkü uyarılma kalbe ve kan damarlarına sempatik çıkışı doğrudan inhibe eder (Kutu 26.1).³ Bu sınıftaki bileşiklerin ana farmakodinamik etkisinin ortaya çıkması için ilaçların kan-beyin bariyerini geçmesi gerekir. Bu nedenle, elde edilen plazma ilaç konsantrasyonu ile antihipertansif etki arasında örtülü bir zaman gecikmesi vardır.

Santral sempatolitiklerin kan basıncını (KB) düşürücü etkisi aşağıdakilerle dayanır: nor- epinefrinde azalma; istirahat ve egzersiz sırasında periferik dirençte ve kalp debisinde azalma; KB'deki azalmayı telafi etmek için barore- fleksin azalması, ayakta dururken abartılı

hipotansiyon ile ilişkili bradikardi ile sonuçlanır; aldosteron, anjiyotensin II ve renin plazma seviyelerinde azalma; ve glomerüler filtrasyon ve renal kan **254**

Kan basıncındaki düşüşe rağmen akış. Bununla birlikte, merkezi sempato- litikler genellikle aşırı kompensasyon olarak sıvı retansiyonuna neden olur ve bu da etkinliklerini sınırlar.

KLİNİK UYGULAMA

Kan basıncını düşürmedeki önemli genel etkinlik, merkezi sempatolitiklerin önemli bir avantajıdır.⁴ Ayrıca, özellikle anksiyete sempatik hiperaktivite ile kendini gösterdiğinde, ilişkili anksiyetesi olan kararsız hipertansif hastaların tedavisinde de faydalıdır. Bununla birlikte, merkezi sempatolitikler, önemli olabilen yan etkileri nedeniyle günümüzde daha az kullanılmaktadır. Santral sempatolitiklerin merkezi olarak etki eden etkileri (depresyon ve sedasyon gibi) özellikle endişe vericidir.

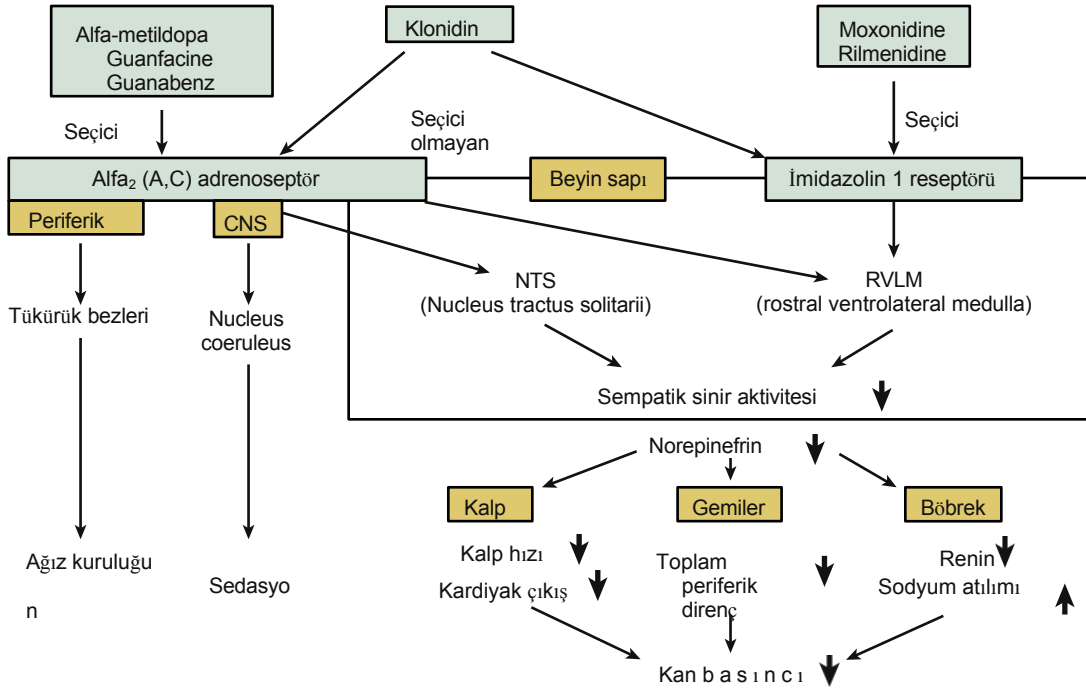
Santral sempatolitiklerin birinci veya ikinci basamak monoterapi olarak kullanılması da önerilmemektedir çünkü bu rolde genellikle daha az etkilidirler ve klinik çalışmalarda mortaliteyi azalttıkları gösterilmemiştir. Ayrıca, çoğu aniden kesildiğinde doza bağlı rebound hipertansiyon ile ilişkilidir. Beta-blokerlerin kontrendike olduğu durumlarda, dirençli hipertansiyonu ve bazen de gebe kadınlarda hipertansiyonu yönetmek için genellikle tiyazid tipi bir diüretik ile merkezi bir sempatolitik kombinasyonu kullanılır. Dirençli hipertansiyonda, kalsiyum kanal blokeri, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) veya diüretik gibi üç veya daha fazla diğer antihipertansif ilaç kombinasyonları kan basıncını kontrol etmede başarısız olduğunda bu ajanlar eklenir.

Merkezi sempatolitikler, glisemik kontrolde önemli bir kayıp olmaksızın diyabetli bireylerde güvenle kullanılabilir. Astım gibi pulmoner hastalıkları olan bireylerde de güvenle kullanılabilirler. İntravenöz preparatlar sadece belirli ülkelerde klonidin ve α -metildopa için mevcuttur ve klonidin bu sınıfta transdermal iletim sistemi yoluyla uygulanabilen tek bileşiktir.

Santral sempatolitiklerin hızlı başlaması ve uzun etki süresi bu ilaçları diğerlerinden ayırır. En hızlı etki başlangıcı 30 ila 60 dakika arasında klonidinde görülür.

OLUMSUZ ETKİLER

α_2 -adrenoseptörleri uyaran merkezi sempatolitiklerin en yaygın yan etkileri sedasyon ve ağız kuruluğudur (%40) ve bu etkiler merkezi sempatolitiklerin kullanımının azalmasının ana nedenidir. Ayrıca, bu sınıftaki ilaçların sedatif etkileri antihistaminikler, benzodiazepinler, sedatif-hipnotikler ve etanol gibi diğer merkezi sinir sistemi (MSS) depresanları tarafından artırılır. I_1 -imidazolin reseptörlerini uyaran merkezi sempatolitikler çok fazla sedasyon ve ağız kuruluğuna neden olmazlar ve çoğu hasta tarafından daha iyi tolere edilirler. Ağız kuruluğu rahatsız edici olabilir ve tükürük seviyesinin azalması bireyin diş çürüğü ve periodontal hastalık riskini artırabilir (Tablo 26.1).



ŞEKİL 26.1 Santral sempatolitik ajanların antihipertansif mekanizmaları. Santral sempatolitik ajanlar beyin sapındaki α_2A ve α_2C veya imidazolin 1 reseptörlerini aktive ederek kalp hızında, kalp debisinde, total periferik dirençte ve renin salınımında azalmaya ve sodyum atılımında artışa neden olur.

KUTU 26.1 Merkezi Sempatolitiklerin Hemodinamik ve Yan Etkileri

- Düşük norepinefrin ile yansıtılan sempatik sinir aktivitesinin azalması
- Dinlenme ve egzersiz sırasında periferik direnç ve kalp debisinde azalma
- Kan basıncındaki (KB) düşüşü telafi etmek için barorefleksin azalması, ayakta dururken aşırı gerilmiş hipotansiyon ile göreceli bradikardi ile sonuçlanır
- Plazma renin, anjiyotensin II ve aldosteron seviyelerinde azalma
- KB düşüşüne rağmen korunmuş renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon
- Sıvı retansiyonunda artış
- Sedasyon, depresyon, uyanıklıkta azalma, ağız kuruluğu gibi sık görülen yan etkiler

MERKEZİ SEMPATOLİTİKLER

Çeşitli merkezi sempatolitiklerin farmakodinamikleri, mevcut preparatları, günlük dozları, kontrendikasyonları ve yan etkileri **Tablo 26.1**'de listelenmiştir.

Klonidin

Klonidin, en yaygın kullanılan santral sempatolitiklerdir.^{2,5-8} Oral klonidin etki başlangıcı 30 ila 60 dakikadır ve bu da hipertansif acil durumlar için avantajlıdır. Primer hipertansiyon için klonidin dördüncü veya beşinci basamak tedavi olarak kullanılması önerilmektedir. Sıcak basması gibi menopozla ilişkili vazomotor sendrom semptomları ve huzursuz bacak sendromu ile sempatik hiperaktiviteye bağlı hipertansiyon, klonidin ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Klonidin beyazlarda Afrikalı Amerikalılara göre ve yaşlılarda genç Afrikalı Amerikalılara göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, 2'ye 2 faktöriyel tasarımlı kör, randomize bir çalışmada, düşük doz klonidin (0,2 mg per

gün) bileşik sonuç (ölüm veya ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü) oranını azaltmamış ve kalp dışı cerrahi geçiren hastalarda klinik olarak önemli hipotansiyon ve ölümcül olmayan kardiyak arrest riskini artırmıştır.⁹

Antihipertansif Etkiler

Klonidin kolayca emilir. Klonidin plazma seviyeleri oral uygulamadan sonra 30 ila 60 dakika içinde zirve yapar ve plazma yarılanma ömrü 6 ila 13 saattir. Kan basıncındaki düşüş 3 ila 5 saatte zirve yapar ve kan basıncını düşürücü etkisi 8 ila 12 saat sürer. Oral klonidin preparatları 0,1, 0,2 ve 0,3 mg dozlarını içerir. Klonidin tedavisine genellikle günde 2x 0,1 mg ile başlanır ve daha sonra kademeli olarak günde maksimum 2,4 mg doza kadar artırılır.

Transdermal (yama) klonidin, özellikle birden fazla ilaca ihtiyaç duyan, oral ilaçları alamayan ve sabah erken saatlerde belirgin kan basıncı dalgalanmaları olan kararsız hipertansif hastaların tedavisinde etkilidir. Transdermal klonidin üç preparatı mevcuttur: 2,5, 5,0 ve 7,5 mg. Bir klonidin bandından en iyi emilim, bandın göğüs veya üst kola yerleştirilmesiyle elde edilir. Optimal bir transdermal uygulama sistemi 7 gün boyunca sabit bir klonidin dozu sağlar ve en yüksek etkiye 1 ila 2 gün içinde ulaşılır. Transdermal klonidin kan basıncını düşürücü etkisi bant çıkarıldıktan sonra 8 ila 24 saat sürer. Bununla birlikte, oral klonidin ile karşılaştırıldığında, eşdeğer dozlarda transdermal klonidin tedavisinin hem su hem de tuzun doza bağlı olarak geri çekilmesine neden olma olasılığı daha yüksektir.

Olumsuz Etkiler

Klonidin tedavisinin en sık görülen yan etkileri olan ağız kuruluğu ve sedasyon, klonidine metildopa göre daha yaygındır, ancak klonidin metildopa gibi oto-immün hepatik hasar riski oluşturmaz. Klonidin diğer potansiyel yan etkileri baş ağrısı, iktidarsızlık ve ortostatik hipotansiyondur. Klonidin için bilinen kontrendikasyonlar hasta sinüs sendromu ve ikinci ve üçüncü derece atriyoventriküler (AV) bloktur, çünkü klonidin sinüs ve atriyoventriküler nodal fonksiyonu depresyonu bradikardi ile sonuçlanabilir.

TABLO 26.1 Merkezi Sempatolitikler

İLAÇ	HAZIRLIK	FARMAKODİNAMİK	GÜNLÜK DOZAJ	OLUMSUZ ETKİLER	KONTRENDİKASYONLAR
Klonidin: Sözlü	0.1 mg 0.2 mg 0.3 mg	Başlangıç: 0,5-1 saat Zirve: 3-5 saat Plazma yarılanma ömrü: 12-16 saat Metabolizma: karaciğer	Başlangıç: 0,1 mg Aralık: 0,2-1,2 mg Maks.: 1,2 mg genellikle teklif	Sedasyon, uyuşukluk, ağız kuruluğu, yoksunluk sendromu, rebound hipertansiyon (<1.2 mg qd dozlarda nadir), baş ağrısı, bradikardi, ortostatik hipotansiyon, impotans (nadir; %4)	Hasta sinüs sendromu 2. ve 3. derece atriyoventriküler blok
Transdermal	1 (2,5 mg içeren) 2 (5,0 mg içeren) 3 (7,5 mg içeren)	Kan basıncını düşürme süresi: 1 hafta	1, 2, 3 haftada bir		
Metildopa	125 mg 250 mg 500 mg	Başlangıç: 2-3 saat Zirve: 5 saat Plazma yarılanma ömrü: 12 saat Metabolizma: renal	Avg.: 250-300 mg teklif Maks.: 3000 mg	Sedasyon, uyuşukluk, depresyon, ağız kuruluğu, pozitif Coombs testi ve anemi, lupus benzeri sendrom, yoksunluk sendromu, rebound hipertansiyon	Aktif karaciğer hastalığı
Guanabenz	4 mg 8 mg	Başlangıç: 1 saat Zirve: 4 saat Plazma yarılanma ömrü 6 saat Metabolizma: %75 Atılım: renal %80	Ortalama 16 mg Aralık 8-48 mg Maksimum 48 mg	Sedasyon, uyuşukluk, ağız kuruluğu, yoksunluk sendromu, rebound hipertansiyon, iktidarsızlık	Hamilelik
Guanfacine	1 mg 2 mg	Başlangıç: 1 saat Zirve: 4 saat Plazma yarılanma ömrü: 12 saat Atılım: renal	Yatmadan önce 1 mg Maksimum 3 mg	Klonidin ile aynı	Guanfasine karşı alerji

bid, günde iki kez; BP, kan basıncı; qd, günde bir kez.

Klonidin tedavisi aynı zamanda rebound sendromu ve kesilme sendromunun ortaya çıkma riskine de tabidir. Herhangi bir antihipertansif ilaçla tedavi aniden kesildiğinde, kesilme sendromu aşağıdaki gibi farklı şiddet derecelerinde ortaya çıkabilir: KB'nin hastanın tedavi öncesi seviyesine hızlı ama asemptomatik bir şekilde geri dönmesi, sempatik hiperaktivite semptomlarıyla birlikte KB'nin geri tepmesi ve hastanın KB'sinin tedavi öncesi seviyenin üzerine çıkması. Devam etmeme sendromuna yol açtığı en sık belirtilen sempatolitik klonidindir (özellikle $\geq 1,0$ mg) ve klonidin tedavisi ile baskılanan katekolamin seviyesinin hızlı bir şekilde geri dönmeye neden olur. Kesilme sendromu bir β -blokaj varlığında şiddetlenir, ancak α/β adrenerejik antagonist labetalol veya karvedilol varlığında şiddetlenmez. Klonidin ile tedavi edilen bir hastada kesilme sendromu tespit edilirse, klonidin yeniden başlatılmalıdır ve semptomların hızla düzelmesi beklenebilir.

Klonidin transder- ile rebound hipertansiyon oluşabilir. mal tedavi, ancak klonidin oral uygulamasından sonra olduğundan çok daha az sıklıkla görülür. Bir klonidin yamasına yanıt olarak deri aşırı duyarlılığı (örn. alerjik dermatit) hastaların %20'sine kadarında, en sık beyaz ve kadın hastalarda görülür.

Metildopa

Metildopa^{6-8,10} esas olarak gebe kadınlarda hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Teratojenik değildir ve in utero fetal yan etki oluşturmadığı gösterilmiştir. Metildopa tedavisi uterus perfüzyonunu korur ve maternal kalp debisini ya da renal veya uterus kan akışını engellemez. Dopanın (dopamine ve norepinefrinin doğal öncüsü) α -metillenmiş türevi olan metildopa, rebound hipertansiyon veya tolere edilemeyen yan etkilerin klonidin kullanımını engellediği hastalar için klonidine uygun bir alternatiftir.

Metildopa genellikle hipertansif acil durumlar için kullanılır. İntravenöz formülasyon olarak mevcuttur (ana ilaç olarak

ester) tipik intravenöz doz aralığında (α -metildopa için) her 6 saatte bir bölünmüş dozlarda günde kg başına 20 ila 40 mg.

Antihipertansif Etki

Nispeten yavaş etki başlangıcı metildopa tedavisinin bir özelliğidir ve KB düşürücü etki dozlamadan yaklaşık 2 ila 3 saat sonra başlar (klonidinin başlangıcı 0,5 ila 1,0 saattir). Oral metildopa dozundan yaklaşık 5 saat sonra hastanın kan basıncı en düşük noktaya ulaşır ve etki 24 saate kadar devam eder. Metildopanin yaygın olarak kullanılan başlangıç dozu günde 2 kez 250 mg'dır ve en fazla 3.0 g'a kadar titre edilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda bu metildopa dozu yarıya indirilmelidir.

Metildopa ayrıca ortostatik hipotansiyon oluşturmadan sırtüstü KB'yi etkili bir şekilde düşürür.

Olumsuz Etkiler

Metildopanin yan etkileri arasında sedasyon ve uyuşukluk, ağız kuruluğu, depresyon, postural hipotansiyon, sıvı retansiyonu, rebound hipertansiyon, yoksunluk sendromu ve flulike yüksek ateş, hepatit, Coombs-pozitif hemolitik anemi ve lupus benzeri sendrom dahil çeşitli otoimmün reaksiyonlar bulunmaktadır. Birkaç aylık bir süre boyunca α -metildopa (≥ 1 g/gün) ile tedavi edilen hastaların %10 ila %20'sinde bu advers olaylardan bir veya daha fazlası gelişir. Nadiren metildopa tedavisi ateş, eozinofili ve transaminaz değerlerinde artış ile ilaca bağlı hepatite neden olmuştur, ancak bu metildopanin kesilmesiyle düzelen, kendi kendini sınırlayan bir süreçtir. Coombs-pozitif hale gelen ancak hemolitik anemi gelişmeyen asemptomatik hastalarda metildopa tedavisinin kesilmesi gerekli değildir.

Guanabenz

Doğrudan santral α -agonisti ²guanabenz⁶⁻⁸ metildopa ile aynı şekilde etki eder ve benzer yan etkilere sahiptir, ancak reaktif sıvı reten- tiyonuna neden olmama avantajına sahiptir. Klonidin ile karşılaştırıldığında, guanabenz tedavisi daha az

etkilidir, ancak daha az sıklıkla rebound hipertansiyon ve ortostatik hipotansiyon ile sonuçlanır. Guanabenzin hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisini azaltmadaki ve gece uygulandığında sabah hipertansiyonunu hafifletmedeki etkinliği de gösterilmiştir.

Antihipertansif Etki

Guanabenz 1 saatlik bir antihipertansif etki başlangıcına sahiptir. Guanabenzin en yaygın kullanılan başlangıç dozu günde 2 kez 4 mg'dır ve günde maksimum 64 mg'a kadar titre edilir. Hepatik biyotransformasyon yoluyla baskın olarak elimine edilir. Bu nedenle, kloninin aksine, böbrek yetmezliği olan hastalarda guanabenz doz ayarlaması gerekmez, ancak kronik karaciğer hastalığı olanlarda gereklidir.

Guanabenz'in toplam kolesterol seviyelerini %10 ila %20 oranında düşürdüğü de gösterilmiştir.

Olumsuz Etkiler

Guanabenzin potansiyel yan etkileri arasında ağız kuruluğu, sedasyon, uyuşukluk ve iktidarsızlık bulunmaktadır. Guanabenz tedavisini yoksunluk sendromu ve rebound hipertansiyon da takip edebilir. Guanabenzin yan etkileri esasen klonidinin yan etkileriyle aynıdır.

Guanfacine

Santral sempatolitik sınıfının diğer üyelerinin aksine, guanfasinin 17 saatlik etki süresi tipik olarak günde bir kez dozlanmasına izin verir.⁶⁻⁸ Guanabenz ile karşılaştırıldığında, guanfasinin beyne daha yavaş girdiği düşünülmektedir; antihipertansif etkisi guanabenzden daha uzun sürer. Guanfasin için akşam dozajı tercih edilir çünkü en yüksek etkisi sabah erken saatlerdeki katekolamin ve kan basıncı dalgalanmaları ile aynı hızda olabilir ve guanfasinin potansiyel yatıştırıcı etkisi uyku sırasında ortaya çıkabilir. Diğer santral sempatolitiklerde olduğu gibi, guanfasinin optimal etkisi düşük doz diüretik ile birlikte uygulandığında elde edilebilir ve minimum MSS yan etkisi ile KB düşürücü etki sağlar. Güçlü sedasyon etkisi nedeniyle klonidini tolere edemeyen hastalar alternatif olarak guanfasin ile tedaviden fayda görebilir.

Olumsuz Etkiler

Klonidin ile karşılaştırıldığında, guanfasinin daha az MSS yan etkisi vardır ve yoksunluk semptomları gösterme olasılığı çok daha düşüktür. Guanfasin tedavisinden kaynaklanan advers etki riski, günde 1 mg'dan daha yüksek dozlar uygulandığında önemli ölçüde artar.

İmidazolin Reseptör Agonistleri

İmidazolin reseptör agonistleri rilmenidin ve moksonidin RVLM'nin imidazolin reseptörleri üzerinde etkilidir.² α_2 -adrenajik reseptörler RVLM'de daha az bulunur. Moksonidin ve rilmenidin, klonidin veya metildopa tedavisinde gözlenen sedasyon ve ağız kuruluğu gibi advers reaksiyonlara neden olmadan sempatik sinir aktivitesini etkili bir şekilde baskılar. Ayrıca, klonidinin kesilmesiyle ortaya çıkan rebound sendromu moksonidin veya rilmenidin tedavisi uygulanan vakalarda gözlenmemiştir.

Moksonidin

Moksonidin tedavisi, klonidin tedavisi gibi kalp hızını azaltmaya da kan basıncını etkili bir şekilde düşürür.⁷ Moksonidin plazma yarı ömrü yalnızca 2-3 saatir ve uzun etki süresi, merkezi I_1 -imidazolin reseptörlerine uzun süreli bağlandığını göstermektedir. Moksonidin dozu hastanın glomerüler filtrasyon hızına (GFR) göre ayarlanmalıdır, çünkü moksonidin böbrekler tarafından büyük ölçüde temizlenir.

Örneğin, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için (yani, GFR 30 ila 60 mL / dak), tek doz moksonidin 0.2 mg'ı geçmemeli ve günlük doz 0,4 mg. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar için (örn. <30 mL/dak), moksonidin kullanılmamalıdır. Aynı durum ileri kalp yetmezliği olan hastalar için de geçerlidir; ejeksiyon fraksiyonu azalmış New York Kalp Derneği sınıf II-IV kalp yetmezliği hastalarından oluşan geniş bir kohortta, günde 2× 1,5 mg'a zorla titre edilen sürekli salımlı bir moksonidin formunun morbidite ve mortalitede erken artışlarla ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Rilmenidin

Hafif-orta dereceli hipertansiyon için oral rilmenidin (günde 1 ila 2 mg) tek başına veya başka bir antihipertansif ilaçla birlikte etkili ve iyi tolere edilir.⁷ Etkinlik ile tolere edilebilirlik arasındaki en uygun oran günlük 1 mg'lık dozda gözlenmiştir. Parasempatik tonus rilmenidin tarafından artırılır, bu da kan basıncını düşürmeye çalışırken kalp hızı üzerinde bir etkisinin olmamasını açıklayabilir.

MERKEZİ VE PERİFERİK ADRENERJİK İNHİBİTÖRLER

Reserpine

Günümüzde kullanılan tek periferik adrenajik inhibitör, norepinefrinin postgangliyonik sempatik sinir uçları bölgesindeki depo granüllerine taşınmasını bloke ederek norepinefrini tüketen ^{reserpindir}^{5,8}. Reserpin tedavisi periferik vasküler direnci azaltır çünkü sempatik sinirler uyarıldığında bile nörotransmitter konsantrasyonu daha düşüktür. Katekolaminler de reserpin tedavisi ile sadece periferik sempatik sinirlerde değil, aynı zamanda beyin ve diğer dokularda da tükenir. Bu MSS etkisi, sedasyon, depresyon ve burun tıkanıklığını içeren reserpine karşı olumsuz merkezi reaksiyonları açıklar. Miyokarda, bu durum kalp hızında ve kalp kontraktilitesinde azalmaya katkıda bulunabilir. İlaça dirençli hipertansiyon için, reserpin artık çoklu ilaç rejimlerinde dördüncü veya beşinci basamak ilaç olarak kullanılmaktadır.

Antihipertansif Etki

Reserpin son derece uzun etkili olmasına rağmen, reserpin monoterapisi ile sadece nispeten hafif bir KB düşürücü etki elde edilir (ortalama KB düşüşü 3/5 mm Hg). Bir diüretikle birlikte uygulandığında, reserpin sol ventrikül hipertrofisinde belirgin bir gerilemeye neden olur.

Olumsuz Etkiler

Reserpin düşük dozda kullanıldığında, yan etkiler nispeten seyrek görülür. Minör yan etkiler arasında nazal konjesyon yer alır. Klinik olarak ciddi sedasyon ve depresyon, reserpin tedavisinin nadir görülen yan etkileridir.

Doğrudan Vazodilatörler

Doğrudan vazodilatörler vasküler düz kas hücrelerine girerek etki gösterirken, dolaylı vazodilatörler vazokonstriksiyonu başlatan düz kas hücrelerine kalsiyum girişini engeller (kalsiyum kanal blokerleri) veya hormonal vazokonstriktör mekanizmaları inhibe ederler (örn. ACE inhibitörleri ve ARB'ler) veya α -adrenajik reseptör aracılı vazokonstriksiyonu bloke ederler (α_1 -blokerler).

Direkt vazodilatörlerin (hidral-azin, minoksidil, nitroprussid ve nitroglicerinin) vazodilatör etkisi büyük kondüit arterler, küçük dal arterleri, arterler ve venler arasında farklılık gösterir (Tablo 26.2). Kondüit arterler gevşediğinde kompliyansları artar ve sistolik ve nabız basınçları yükselir.

daha düşük olma eğilimindedir. Küçük arterler ve arterioller gevşediğinde, dalga yansıması ve sistemik vasküler direnç azalır. Venler gevşediğinde sistemik kapasitans artar ve santral venöz basınç düşer. Vazodilatörlerin uygulanmasının genel hemodinamik etkisi, refleks nörohormonal yanıtla birlikte tek tek ilaçların bu etkilerinin dengesiyle etkilenir.

Minoksidil ve hidralazin direnç arteriollerini genişleterek etki eder ve böylece periferik direnci azaltır. Barorefleksi aracılı venokonstriksiyon meydana gelir, bu da kalbe venöz dönüşte artışa ve kalbin doğrudan katekolamin aracılı pozitif inotropik ve kronotropik uyarılmasına neden olur (Şekil 26.2). Bu iki ilacın dolaşımın venöz tarafında genişletici etkisi yoktur.

Doğrudan vazodilatör olan sodyum nitroprussid, hipertansif krizlerde kan basıncını düşürmek ve ciddi sol ven-triküler yetmezliği tedavi etmek için kullanılır; özellikle yüksek basınç veya ciddi sol ven-triküler yetmezlik nedeniyle hastanın hayatta kalması tehdit edildiğinde değerlidir.

Nitratlar, diğer antihipertansif rejimlere eklendiklerinde sürekli KB düşüşleri sağlamada etkilidir, ancak

TABLO 26.2 Hipertansiyon Tedavisinde Kullanılan Vazodilatör İlaçlar

İLAÇ	BİR ATARDAMAR (A) VEYA TOPLARDAMARDAKİ (V) GÖRECELİ EYLEM
Doğrudan:	
Hidralazin	A >> V
Minoxidil	A >> V
Nitroprussid	A + V
Nitroglicerol	V > A
Dolaylı:	
Kalsiyum kanal blokerleri	A >> V
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörler	A > V
Anjiyotensin reseptör blokerleri	A >> V
Alfa-blokerler	A + V
Alfa1-blokerler	A >> V

>>, Çok daha büyük; >, daha büyük; +, eşit veya her ikisi.

henüz antihipertansif ajanlar olarak yaygın şekilde kullanılmamaktadırlar. Yakın zamanda yapılan bir sistematik inceleme, bazı kronik kalp yetmezliği çalışmalarında bir nitrat ve hidralazin birlikte kullanıldığında morbidite ve mortalitenin azaldığını göstermiştir.

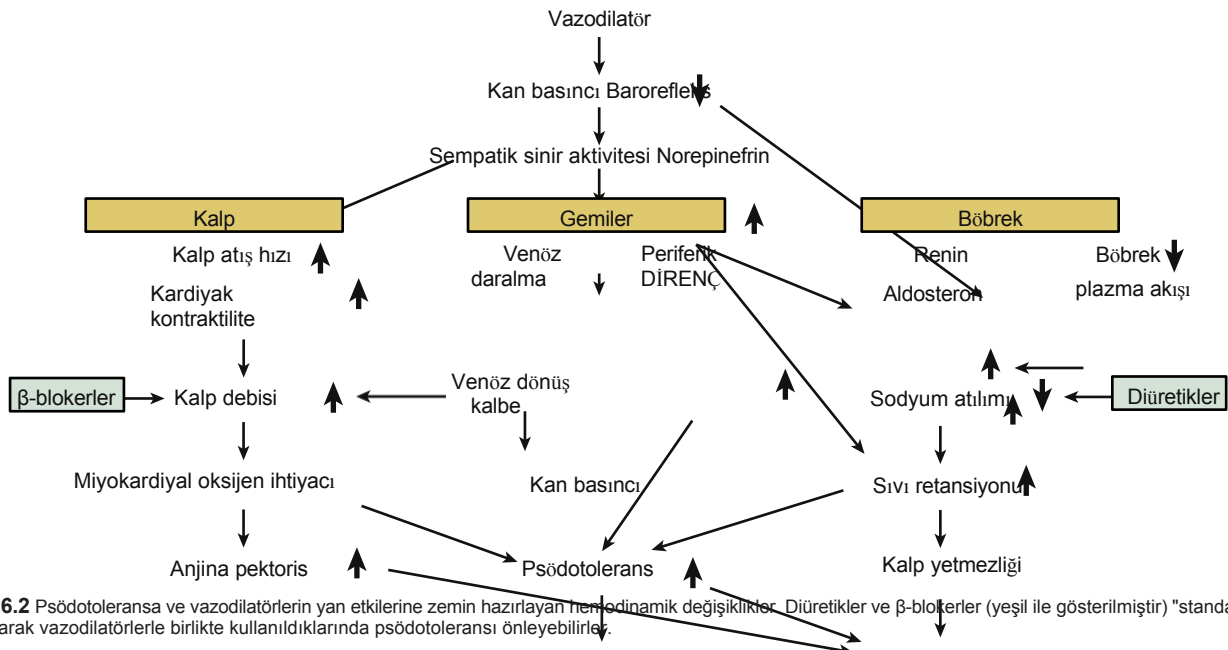
Hidralazin

Klasik doğrudan arteriyolar dilatör hidralazindir¹¹⁻¹³ ve periferik direnç arterlerindeki düz kas hücrelerini kapasitans venlere kıyasla daha fazla gevşeterek toplam periferik direnci ve KB seviyelerini düşürür. Hidralazinin damar genişletici etkisine kısmen antioksidan etkisi aracılık ediyor olabilir; bu etki vasküler reaktif oksijen spesies (ROS) üretimini inhibe ederek nitrat kaynağı olarak hizmet eden eksojen nitrata karşı tolerans gelişimini önler.

Hidralazin tedavisi kan basıncını önemli ölçüde düşürmesine rağmen, kullanımı immünolojik sorunlar ve daha sonra açıklanan "psödolerans" fenomeni ile sınırlıdır (Tablo 26.3). Hidralazin şu anda hipertansiyon tedavisinde nadiren kullanılmaktadır ve diğer ilaçların yanı sıra çoklu ilaç rejiminin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Barorefleksin refleks aktivasyonunu önlemek için genellikle bir sempatik inhibitör ile kombine edilir ve renal perfüzyon basıncının azalmasının neden olduğu sodyum retansiyonunu önlemek için bir diüretik ajan ile birlikte uygulanabilir. Ayrıca, yaklaşık 4 ila 6 saatlik kısa yarılanma ömrü göz önüne alındığında, 24 saatlik süre boyunca KB kontrolünü sürdürmek için günde en az üç kez ve tercihen günde dört kez verilmelidir.

Gebeliğe bağlı hipertansiyon ve eklampsi, hidralazinin en sık kullanıldığı durumlardır. Hamilelik sırasında verilen hidralazin fetüs için toksik değildir.

Kan basıncını düşürücü etkisi birkaç dakika içinde başladığından ve maksimum etkisi uygulamadan 15 ila 75 dakika sonra ortaya çıktığından, hidralazin hipertansif acil durumlar için de kullanılır. Genellikle her 2 ila 4 saatte bir tekrarlanabilen 20 ila 40 mg hidralazin parenteral dozu uygulanır. Ancak, hipertansif krizlerde hidralazin aort diseksiyonu olan hastalarda (çünkü hidralazin inme hacmini artırabilir ve diseksiyonu uzatabilir) veya birlikte iskemik kalp hastalığı olan hastalarda en iyi seçenek değildir çünkü iskemiyi kötüleştirebilir; bkz.



ŞEKİL 26.2 Psödoleransa ve vazodilatörlerin yan etkilerine zemin hazırlayan hemodinamik değişiklikler. Diüretikler ve β-blokerler (yeşil ile gösterilmiştir) "standart üçlü tedavi" olarak vazodilatörlerle birlikte kullanıldıklarında psödoleransı önleyebilir.

Psödotalerans

Arteriyel vazodilatörlerin kan basıncını düşürücü etkisi, *psödotalerans* adı verilen bir fenomenle zaman içinde azalma eğilimindedir. *Psödo* öneki kullanılır çünkü tolerans ilacın doğrudan KB düşürücü etkisinin kaybına değil, daha ziyade KB regülasyonunun telafi edici mekanizmalarına, yani renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemi ve sıvı (sodyum ve su) retansiyonuna bağlanır (**Şekil 26.2**). Periferik vazodilatasyonu takiben, hemodinamik değişiklikleri telafi etmek için, barorefleks aracılığıyla sempatik sinir aktivasyonu kalp hızını ve kalp debisini artırır ve artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı gelişir. Kan akışının azalması, renal perfüzyon basıncının düşmesi ve sempatik aktivasyon renin salgılanmasını artırarak reaktif sodyumun telafi edici bir şekilde tutulmasına neden olur.

Bu telafi edici sempatik sinir aktivasyonu, artmış sıvı retansiyonu (kardiyak ön yük) ve artmış kalp hızı ile birlikte koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda vazodilatör mono terapi kullanımını riskli hale getirebilir. Bu özellikler miyokardiyal iske mi ve KAH'ı da tetikleyebilir ve bunların ortaya çıkması sol ventrikül hipertrofinin daha az gerilemesini açıklamaya yardımcı olur. Hidralazin, psödotalerans fenomenini engellemek ve vazodilatörün etkinliğini korumak için standart üçlü tedavide bir diüretik ve bir β -bloker veya başka bir sempatolitik ilaçla birlikte kullanılabilir. Aslında, genel bir prensip olarak, kardiyak iskemisi olan hastalara beta-bloker ve diüretik kullanmadan hidralazin verilmemelidir.

Antihipertansif Etki

Hidralazinin plazma yarı ömrü kısadır (yaklaşık 90 dakika) ancak klinik etkisi kandaki varlığından çok daha uzun sürer. Bu nedenle hidralazin günde iki kez etkili bir şekilde verilebilir. En yaygın kullanılan başlangıç rejimi günde 2 kez 10 ila 25 mg'dır ve bu doz haftalık aralıklarla günde 2 kez maksimum 100 ila 200 mg'a kadar artırılabilir. Daha yüksek dozlarda kan basıncında daha fazla düşüş sağlanamaz ve daha yüksek dozların kullanımı lupus benzeri sendrom riskini artırır.

Hidralazin öncelikle karaciğerde N-asetilasyon ile metabolize edilir. Ayrıca, kan basıncını düşürücü etkiye katkıda bulunabilecek hidrazonlar (yani aseton hidrazon ve piruvik asit hidrazon) oluşturur. Bu N-asetilasyon adımının oranı genetik olarak belirlenir. Bu "asetilatör durumu" oral yoldan verilen hidralazinin sistemik biyoyararlanımını belirler ve hastanın yanıtı büyük ölçüde kandaki hidralazin seviyesine göre belirlendiğinden, asetilatör durumu hastanın hidralazine yanıtını da belirler. Hidralazinin oral kullanılabilirliğinin, hastanın asetilatör durumuna bağlı olarak %10 ila %30 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Hızlı asetilatör olan hastalar, eşdeğer bir etki elde etmek için yavaş asetilatörlere göre daha yüksek dozlara ihtiyaç duyarlar. Lupus benzeri sendrom geliştiren hastaların yavaş asetilatör olması ve dolayısıyla ilaca daha uzun süre maruz kalması muhtemeldir.

Olumsuz Etkiler

Genel olarak üç tür yan etki vardır: (1) refleks sempatik aktivasyonla ilişkili, (2) lupus benzeri sendromla ilişkili ve (3) spesifik olmayan yan etkiler.

Refleks sempatik aktivasyonun neden olduğu yan etkiler arasında, özellikle tedavinin ilk günlerinde beklenen taşikardi, çarpıntı, yanıp sönme, sıvı retansiyonu ve baş ağrısı yer alır. Hidralazin anjina pectorisi de tetikleyebilir. Bununla birlikte, bu yan etkiler sıklıkla bir β -blokerin eş zamanlı kullanımıyla önlenir. Bir β -bloker kısıtlandığında, santral sempatolitikler nabız hızını azaltmak için alternatif bir seçenektir. Sıvı retansiyonu sadece ödeme değil aynı zamanda psödotaleransa da neden olur ve bunlar diüretiklerin eşzamanlı kullanımı ile önlenir. Yakın zamanda akut aort diseksiyonu, inme, koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda hidralazinden kaçınılmalı veya dikkatli kullanılmalıdır.

N-asetillenmiş diğer ilaçlara benzer şekilde, yüksek dozda hidralazin ve uzun süreli hidralazin kullanımı, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artritte görülen benze yen ateşli reaksiyon gibi lupus benzeri semptomlarla birlikte hafif bir lupus benzeri sendrom riski taşır. Lupus benzeri sendromun semptomları şunlardır: bazen plevral ve perikardiyal efüzyonun eşlik ettiği artralji, spleno- megali, halsizlik, kilo kaybı ve deri döküntüsü. Bu reaksiyonlar doza bağımlıdır; günde 50 mg verilen hastalarda bu reaksiyonlar görülmezken, günde 100 mg verilen hastaların %5.4'ünde ve günde 200 mg verilenlerin %10.4'ünde görülmüştür. Lupus benzeri reaksiyonlar hidralazin tedavisine başladıktan yaklaşık 6 ila 24 ay sonra gelişmiştir. Reaksiyonlar geri dönüşümlüdür ve ilaç kesildiğinde veya dozaj düşürüldüğünde haftalar içinde tam bir iyileşme meydana gelmiştir.

SLE'nin aksine, hidralazin ile indüklenen lupus benzeri reaksiyon, doğal çift sarmal DNA'ya karşı antikorlardan ziyade tek sarmal DNA'ya (çok yüksek titreler) yönelik antikorlarla ilişkilidir. Hidralazine bağlı lupus benzeri bir reaksiyona sıklıkla histonlara karşı pozitif antikorlar da eşlik eder, ancak nadiren glomerulonefrit gelişir.

Hidralazine karşı diğer advers reaksiyonlar kusma, bulantı, ishal ve anoreksi gibi gastro-intestinal problemleri içerir. Daha az görülen etkiler kas krampları, tremor ve parestezidir. Karaciğer hasarı olan hastalarda hidralazin tedavisinden kaçınılmalıdır, çünkü bu hastalarda fulminan hepatit bildirilmiştir.

Minoxidil

Doğrudan vazodilatör [minoksidil12-15](#) 1970'lerin başında hipertansiyon tedavisi için piyasaya sürülmüştür. Daha çok saç onarıcı olarak pazarlanmasıyla bilinen minoksidil, kardiyovasküler adenozin trifosfat (ATP) duyarlı potasyumu açar

TABLO 26.3 Doğrudan Vazodilatörler

İLAÇ	YARIM HAYAT	ETKİ SÜRESİ	İLK DOZ	IDAME DOZU	DOZLAMA SIKLIĞI	KLİNİK KULLANIM	OLUMSUZ ETKİLER
Hidralazin	3-7 saat	8-12 saat	10-25 mg	100-200 mg	teklif, tid	Gebelik ilişkili hipertansiyon Hipertansif acil durumlar Dirençli hipertansiyon	Psödotalerans anjina pectoris yanıp sönmesi, taşikardi, çarpıntı, baş ağrısı Lupus benzeri reaksiyon bulantı, kusma, ishal, hepatit
Minoxidil	3-4 saat	12-72 saat	2.5-5.0 mg	10-40 mg	qd, teklif	İleri böbrek hastalığı ile birlikte şiddetli dirençli hipertansiyon	Hipertrikoz perikardiyal efüzyon

bid, günde iki kez; qd, günde bir kez; tid, günde üç kez.

kanalları, düz kas membranını hiperpolarize eder ve voltaj kapılı kalsiyum kanalları yoluyla kalsiyum akışını inhibe eder. Böylece sitozolik kalsiyum konsantrasyonu azalır ve düz kas gevşemesi meydana gelir. Minoxidil ayrıca direnç damarlarını genişletir, venöz yatak üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç yoktur.

Minoksidilin vazodilatör etkisi hidralazine kıyasla daha güçlüdür ve daha uzun sürer, ancak minoksidilin potansiyel yan etkileri klinik kullanımını diğer tüm ilaçlara dirençli hipertansif hastalarla sınırlamıştır. Özellikle ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda dirençli hipertansiyonun tedavisinde, etkinliği hipertansiyonun ciddiyetine veya etiyolojisine ya da hastanın böbrek fonksiyonlarının durumuna bağlı olmayan minoksidil için başka bir seçenek olabilir. Uzun süreli minoksidil tedavisi, glomerüler filtrasyon hızındaki ilk düşüşten sonra böbrek fonksiyonunu stabilize edebilir veya iyileştirebilir.

Akut veya kronik hipertansif nefrosklerosis hastaları, minoksidil tedavisi ile elde ettikleri sürdürülen BP kontrolüne dayanarak diyalizi bırakabilmişlerdir. Bu faydalı etki, minoksidilin spesifik bir renoprotektif etkisinden ziyade, esas olarak minoksidilin etkili KB kontrolünden kaynaklanmıştır.

Minoksidil genellikle hem bir diüretik hem de bir β -bloker, kombine α/β -bloker veya bir santral sempatolitik ile birlikte uygulanır, çünkü minoksidil sempatik tonusu artırır ve belirgin sodyum retansiyonuna neden olur. Dirençli ödem için, tiyazid tipi ve loop tipi diüretiklerin bir kombinasyonunu uygulamak gerekebilir. Minoksidil tedavisinin neden olduğu taşikardi miyokardiyal iskemiye şiddetlendirebilir ve bu durum uzun sürerse sol ventrikül hipertrofisi gelişebilir.

Minoksidil'in gebelikte güvenilirliği belirlenmemiştir, ancak minoksidil anne sütüne geçer ve bu nedenle emziren anneler tarafından kullanılmamalıdır.

Antihipertansif Etki

Hipertansiyon için minoksidil genellikle 2,5 mg ila 5 mg başlangıç dozunda, günde 2× veya bazen günde bir kez uygulanır. Her ne kadar 100 mg'a kadar dozlar kullanılmış olsa da, normal maksimum günlük doz 50 mg'dır.

Minoksidilin plazma yarı ömrü 2,8 ila 4,2 saattir ve plazma proteinlerine bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir; oral emilimi %100'dür. Minoksidil karaciğerde dört yolla yoğun olarak metabolize olur: glukuronidasyon (%67), hidroksilasyon (%25), sülfasyon ve karakterize edilmemiş bir polar maddeye dönüşüm

bileşiktir. Minoksidilin sülfatlanmış metaboliti farmakolojik olarak aktiftir ve muhtemelen ana ilacın aktivitesinin çoğunu oluşturur.

Olumsuz Etkiler

Minoksidilin en yaygın yan etkisi olan hirsutizm, hastaların yaklaşık %80'inde görülmektedir. Hirsutizm, oldukça ince yüz kıllarının gelişmesiyle başlar ve vücudun her yerinde kaba kıllara doğru ilerler. Minoksidil tedavisi kesildikten sonra kıllar yavaş yavaş kaybolur.

Minoksidil tedavisinin ilk birkaç gününde elektro kardiyografik (EKG) değişiklikler sıklıkla gözlenir; refleks sempatik aktivasyonun bir sonucu olan taşikardi, T dalgası inversiyonu ve ST depresyonunu içeren ancak kardiyak enzim elevasyonu ile ilişkili olmayan bu EKG değişikliklerini açıklayabilir. Minoksidil ile tedavi edilen iskemik kalp rahatsızlığı olan hastalarda anjina şiddetlenebilir. Perikardiyal efüzyonlar minoksidil ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %3'ünde güçlü sıvı retansiyonuna bağlı olarak ortaya çıkar ve en sık ileri nefropatisi olan veya diyalize giren hastalarda görülür.

Referanslar

1. Izzo JL, Sica DA, Black HR, Hypertension Primer. *Yüksek Kan Basıncının Temelleri: Temel Bilim, Nüfus Bilimi ve Klinik Yönetim*. 4. baskı. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
2. Kaplan NM, Victor RG. *Kaplan'ın Klinik Hipertansiyonu*. 11. baskı. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
3. Saxena PR, Bolt GR. Deneyisel hipertansiyonda vazodilatörlerin hemodinamik profilleri. *Trends Pharmacol Sci*. 1986;7:501-506.
4. Mancia G, Chalmers J, Julius S, et al. *Manual of Hypertension*. Londra: Churchill Livingstone; 2002.
5. van Zwieten PA. Farmakolojik, patofizyolojik ve hipertansiyon araştırmaları arasındaki faydalı etkileşimler. *J Hypertens*. 1999;17(12 Pt 2):1787-1797.
6. Weber MA. *Hipertansiyon Tıbbi*. New Jersey: Humana Press; 2001.
7. Sica DA. Santral etkili antihipertansif ajanlar: bir güncelleme. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(5):399-405.
8. Vongpatanasin W, Kario K, Atlas SA, Victor RG. Merkezi sempatolitik ilaçlar. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:658-661.
9. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, ve ark. POISE-2 Araştırmacıları. Kardiyak olmayan cerrahi geçiren hastalarda klonidin. *N Engl J Med*. 2014;370:1504-1513.
10. Henning M, Rubenson A. Metildopanın hipotansif etkisine metilnoradrenalinin merkezi etkilerinin aracılık ettiğine dair kanıtlar. *J Pharm Pharmacol*. 1971;23:407-411.
11. Freis ED. Hipertansiyonda hidralazin. *Am Heart J*. 1964;67:133-134.
12. Koch-Weser J. Hipertansiyon tedavisinde vazodilatör ilaçlar. *Arch Intern Med*. 1974;133:1017-1027.
13. Cohn JN, McInnes GT, Shepherd AM. Doğrudan etkili vazodilatörler. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:690-692.
14. Pettinger WA. Minoxidil ve şiddetli hipertansiyon tedavisi. *N Engl J Med*. 1980;303(16):922-926.
15. Sica DA. Minoksidil: dirençli veya şiddetli hipertansiyon için az kullanılan bir vazodilatör. *J Clin Hypertens*. 2004;6:283-287.