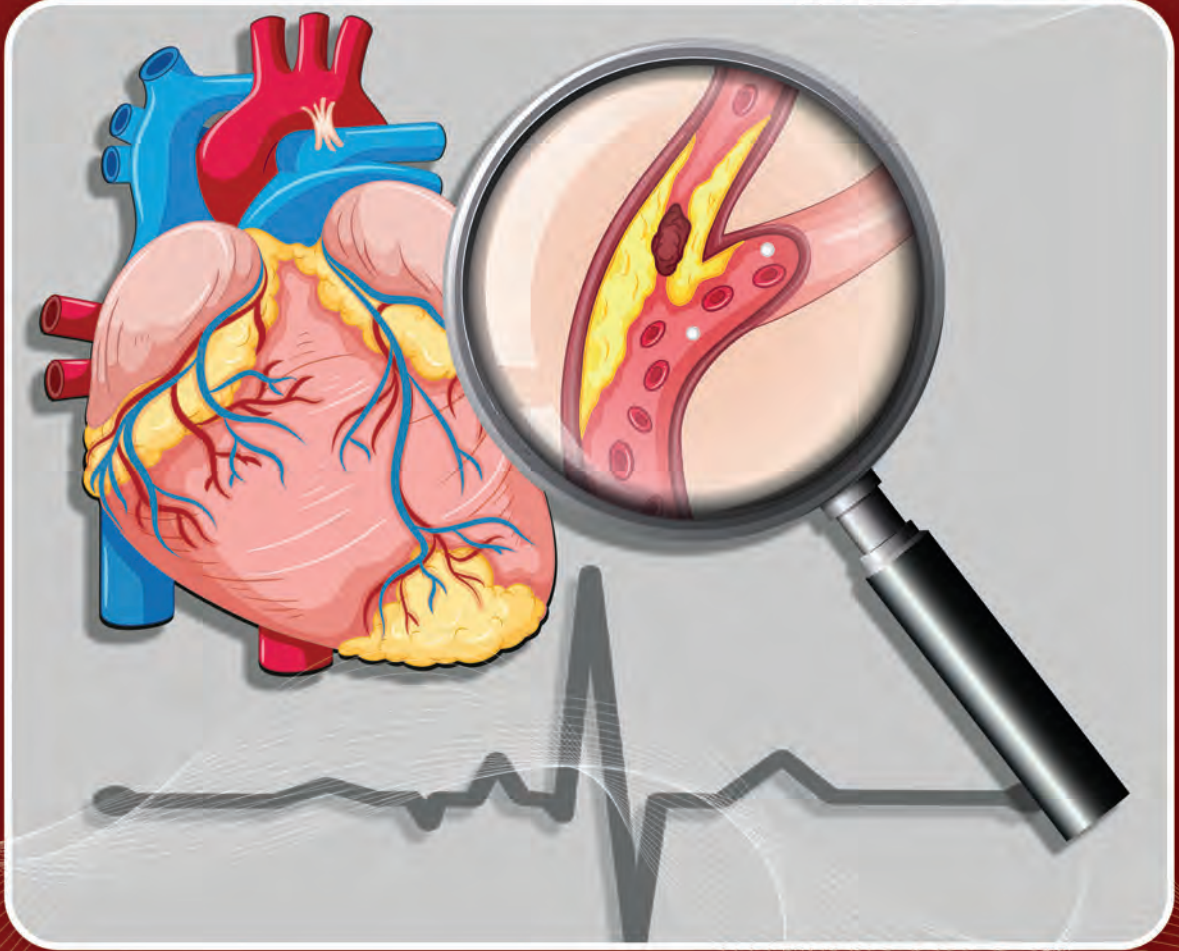


ACET KARDİYOVASKÜLER SİSTEM FİZYOPATOFARMAKOLOJİSİ



Prof. Dr. H. Ahmet ACET
Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR



2. Baskı

TAKDİM

İnsan hayatının söz konusu olduğu sağlık bilimlerindeki değişim ve gelişmelerin akademik bilgi ve uygulamalarla uyum içinde ve güncel olması büyük önem arz etmektedir. Tıp fakültesinde başlayan ve mesleğin her aşamasında hayati önem taşıyan doğru bilginin ve güvenilir kaynakların varlığı bu mesleğin vazgeçilmezleridir. Bu amaçla çok önemli çalışmalar yapan İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyeleri hem bilimsel çalışmalarıyla akademide hem de birer hekim olarak sahada kıymetli çalışmalar yapmaktadırlar.

Kardiyovasküler hastalıkların her geçen gün artan mortalite ve morbiditesi göz önünde bulundurulduğunda kardiyovasküler farmakoloji alanındaki gelişmeleri takip etmenin önemi ortaya çıkmaktadır. Tıp Fakültemiz Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndaki hocalarımızın büyük emekleri sonucunda güncelledikleri bu çalışma, "*ACET Kardiyovasküler Sistem Farmakolojisi*" kitabının güncellenen yeni baskısıdır.

Yayımladığımız bu eser hem kalp hastalıklarını hem de kardiyovasküler ilaç gruplarını ayrı ayrı işlemesi açısından önemli bir kaynaktır. Eserin ayrıca klinik kullanımda da oldukça fayda sağlayacağını düşünüyorum. Rasyonel tedavi yönünden kardiyovasküler sistem fizyopatofarmakolojisi ile ilgili temel ve güncel bilgi edinmek isteyenlerin gereksinimleri dikkate alınarak güncellenen bu kitabın, sağlık alanındaki öğrencilere ve akademisyenlere hitap etmesi açısından da önemli bir yere sahiptir.

Bu bağlamda, Tıp Fakültemiz Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. H. Ahmet Acet ve Prof. Dr. Hakan Parlakpınar ile kitabın dizgi ve basım aşamasında emeği geçen İnönü Üniversitesi Yayınevi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Prof. Dr. Ahmet KIZILAY
İnönü Üniversitesi Rektörü

ACET **KARDİYOVASKÜLER SİSTEM** **FİZYOPATOFARMAKOLOJİSİ**

Prof. Dr. H. Ahmet ACET
Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR

MALATYA 2024





İnönü Üniversitesi Yayınları: 161

ACET KARDİYOVASKÜLER SİSTEM FİZYOPATOFARMAKOLOJİSİ

2. Baskı

Prof. Dr. H. Ahmet ACET
Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR

ISBN

978-625-8293-37-1

Sertifika No

49391

Genel Yayın Yönetmeni

Prof. Dr. Cengiz Yakıncı

Görsel Sanat Yönetmeni

Yayın Koordinatörü

Öğr. Gör. Bünyamin Bayram

Yayınevi Müdürü

Necati Bay

Adres

Merkez Kampüs, 44280 Battalgazi/MALATYA
0422 377 32 24 e-posta: yayinevi@inonu.edu.tr

Baskı

İnönü Üniversitesi Matbaası
Ocak 2024

Bu kitabın yayım hakkı İnönü Üniversitesine aittir. 5846, 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası gereği herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların, yayımcısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz, hiçbir biçimde, hiçbir yolla çoğaltılamaz ve dağıtılamaz. Yazıların ve görsellerin yasal sorumluluğu yazarlara aittir.

SUNUŞ

Dinamik bir bilim olan “Farmakoloji”, klinik yaklaşımlardaki önemi ile de oldukça önemli bir yere sahiptir. Uzun zamandır Dünya Sağlık Örgütü’nün istatistiklerinde ilk sırada yer alan “Kardiyovasküler Hastalıklar”, üzerinde halen en çok çalışılan alanların da başında gelmektedir. Her geçen yıl Farmakoloji’deki güncel literatür verileri ışığında tedavi protokollerinde güncellemeler yapılmaktadır. Elinizdeki kitap, “ACET Kardiyovasküler Sistem Farmakolojisi” kitabının güncel literatür ve kılavuzlar eşliğinde güncellenmiş hâlidir ve gerek lisans öğrencilerine gerekse kardiyovasküler hastalıklara ilgi duyan akademisyenler için başlıca kaynak olma amacı gütmektedir.

Hayat boyu öğrenme programlarında da önemli bir yeri olan kardiyovasküler farmakoloji konularını işlediğimiz bu kitapta, otonom sinir sistemi farmakolojisinden antikoagülan ilaçlara, kalp yetmezliğinde kullanılan ilaçlardan pulmoner arter hipertansiyon tedavisindeki güncel yaklaşımlara kadar geniş bir konu yelpazesi yer almaktadır. Kitabın yazımında okuma kolaylığı açısından görseller ve diyagramlara sıkça yer verilmiş olup güncel literatürler ile de zenginleştirilmiştir.

“ACET Kardiyovasküler Sistem Fiziopatofarmakolojisi” kitabının oluşturulmasında ve güncellenmesinde emeği geçen Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı’mızdan başta Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR, Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN, Dr. Öğr. Üyesi Lokman H. TANRIVERDİ, Uzm. Dr. Mehmet GÜNATA, Uzm. Dr. Seyhan POLAT’a, Kardiyoloji Anabilim Dalı’ndan Prof. Dr. Necip ERMİŞ’e, asistanlarımız Dr. Burak ERDİ ve Dr. Yusuf KİREÇ’e, görsel çizimlerdeki emeklerinden dolayı Murat DENİZ’e, dizgisinden basımına kadar olan süreçteki özverili çalışmaları için İnönü Üniversitesi Yayınevi çalışanlarına ve her zaman desteğini sunan Rektörümüz Prof. Dr. Ahmet KIZILAY’a teşekkür ederim.

Prof. Dr. H. Ahmet ACET
2024/MALATYA

İÇİNDEKİLER

Takdim.....	III
Sunuş.....	V
1. Otonom Sinir Sistemi Farmakolojisi.....	1
2. Kolinergik Agonistler ve Kolinesteraz İnhibitörleri.....	17
3. Kolinergik Antagonistler.....	35
4. Adrenergik Agonistler.....	49
5. Adrenergik Antagonistler.....	69
6. Vazoaktif Peptitler	85
7. Nitrik Oksit Farmakolojisi	97
8. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi.....	105
9. Diüretik İlaçlar.....	129
10. Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	155
11. Koagülasyon Bozukluklarında Kullanılan İlaçlar.....	167
12. İskemik Kalp Hastalıkları Fizyopatofarmakolojisi.....	189
13. Kalp Yetmezliği Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	231
14. Antiaritmik İlaçlar.....	277
15. Antihipertansif İlaçlar.....	303
16. Antihiperlipidemik İlaçlar.....	327
17. Pulmoner Hipertansiyon Farmakolojisi.....	347
18. Şok Sendromu Farmakolojisi.....	361

OTONOM SİNİR SİSTEMİ FARMAKOLOJİSİ

1

Sinir sistemi, santral sinir sistemi (SSS; beyin ve omurilik) ve periferik sinir sistemi (PSS; SSS dışındaki nöronal dokular) olarak ikiye ayrılır. Sinir sisteminin motor (eferent) kısmı otonom ve somatik olarak iki ana alt gruba ayrılabilir. **Otonom sinir sistemi (OSS)** istem dışı fonksiyonların kontrolünden sorumludur; özellikle hayat için gerekli olan kalp verimi, farklı organlara kan akışı ve sindirim gibi iç organ fonksiyonları ile ilgilidir. **Somatik** alt bölüm; hareket, solunum ve duruş gibi bilinçli olarak kontrol edilen fonksiyonlarla ilişkilidir. Her iki sistem, iç ve dış çevre ile ilişkili bilgiyi sağlayan ve refleks arklarla motor veriyi değiştiren önemli aferent (duyusal) girişlere sahiptir.

Sinir sistemi, vücut fonksiyonunun kontrolü için diğer ana sistemler olan endokrin sistemle ortak birkaç özelliğe sahiptir. Bunlar beyindeki yüksek düzeyde bütünleşmeyi, vücudun uzak bölgelerindeki işlevleri etkileyebilme ve negatif *feedback'in* yaygın kullanımını içerir. İki sistem de bilginin nakli için çeşitli kimyasalları kullanır. Sinir sisteminde, kimyasal iletim sinir hücreleri arasında ve sinir hücreleri ile efektör hücreler arasında oluşur. Kimyasal iletim, sinaptik aralığa sinir uçlarından transmitter maddelerin küçük miktarlarının salıverilmesi ile meydana gelir. Transmitter sinaptik aralığa geçer ve özel reseptör moleküle bağlanarak postsinaptik hücreyi aktive eder veya inhibe eder. Nadir olarak geriye doğru iletim-postsinaptik hücreden presinaptik nöron ucuna doğru- oluşabilir.

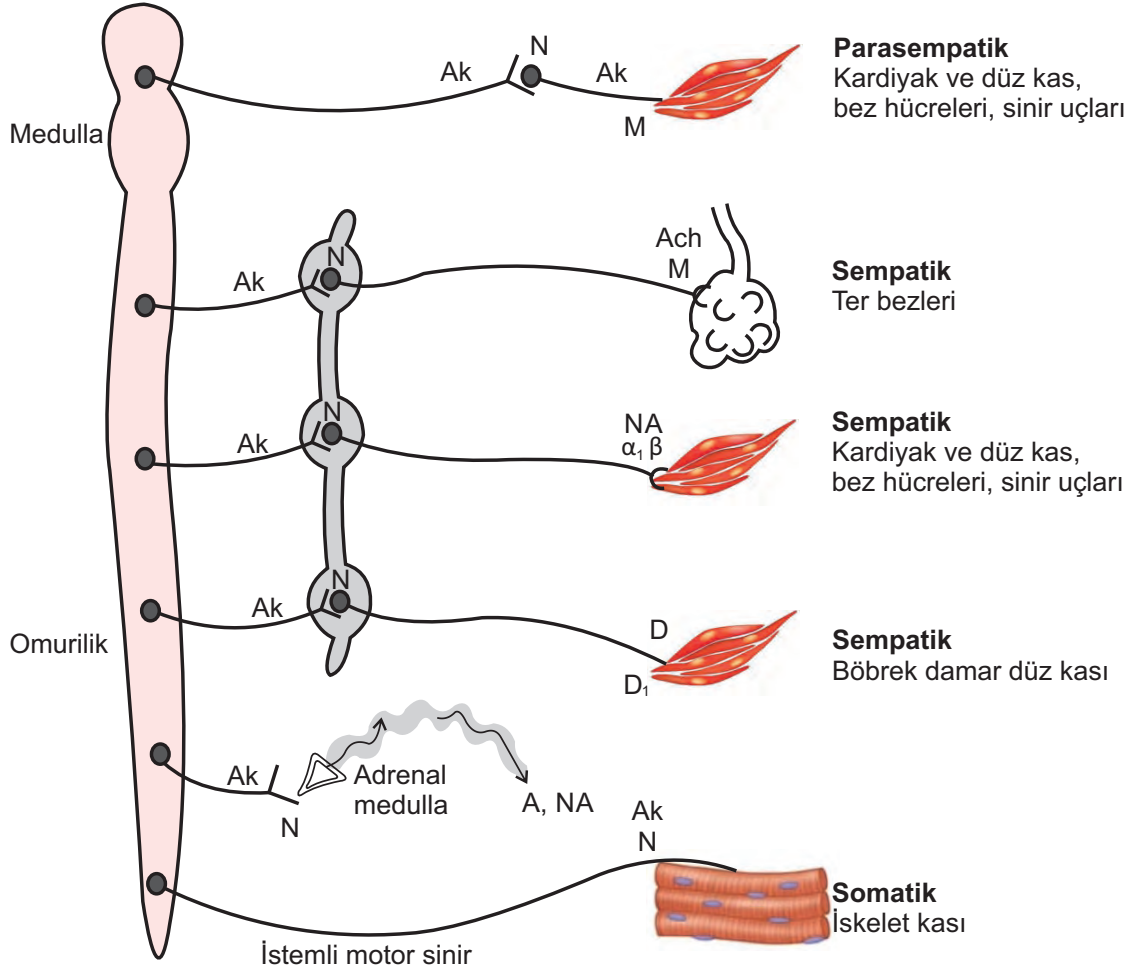
Kimyasal transmitterlerin etkilerini taklit eden veya bloke eden ilaçlar kullanılarak, birçok otonomik fonksiyon selektif olarak değiştirilebilir. Bu fonksiyonlar kalp kası, düz kas, damar endoteli, ekzokrin bezler ve presinaptik sinir uçlarını içeren, farklı efektör dokuları etkiler. Otonomik ilaçlar birçok klinik durumlarda yararlıdır. Fakat diğer amaçlar için kullanılan ilaçların büyük bir kısmı otonom fonksiyon üzerinde istenmeyen etkilere neden olabilir.

OTONOM SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ

OSS, iki ana kısma ayrılır: **Sempatik (torakolumbar) sistem ve parasempatik (kraniyosakral)** (Şekil 1-1). İki sistem de SSS'de çekirdekten kaynağını alır ve beyin sapı veya omurilikten çıkan ve motor gangliyonda sonlanan pregangliyonik otonomik liflerle ortaya çıkar. Sempatik pregangliyonik lifler, torasik ve lomber spinal sinirlerle SSS'yi terk eder. Parasempatik pregangliyonik lifler, kraniyal sinirler (özellikle üçüncü, yedinci, dokuzuncu ve onuncu) ve üçüncü ve dördüncü sakral spinal kollarla SSS'yi terk eder.

Çoğu sempatik pregangliyonik lifler kısadır ve spinal kolonun her iki yanında uzanan **paravertebral** zincirde yerleşik gangliyonda sonlanırlar. Geriye kalan sempatik pregangliyonik lifler özellikle aortanın ventral yüzeyinde, vertebra önünde uzanan **prevertebral gangliyonda** sonlanırlar. Postgangliyonik sempatik lifler, prevertebral gangliyondan inerve edilen dokulara ulaşır. Bazı pregangliyonik parasempatik lifler inerve edilen organın dışında yerleşmiş **siliyer, pterigopalatin, submandibular, optik ve birkaç pelvik gangliyon** gibi parasempatik ganglionlarda sonlanırlar. Fakat parasempatik pregangliyonik liflerin çoğu inerve edilen organların duvarındaki ağda veya yaygın olarak dağılmış olan gangliyon hücrelerde sonlanır. Sempatik veya parasempatik terimleri anatomik tasarımla ilgilidir ve ne sinir uçlarından salıverilen transmitterin yapısına ne de sinir aktivitesiyle ortaya çıkan etki çeşidine-eksitator veya inhibitör-bağlıdır.

OSS, açıkça belirtilen perifer motor kısımlarına ilaveten, aferent liflerin büyük kısmı, sindirim kanalındaki enterik plexuslar, otonomik gangliyon ve SSS içeren, entegre merkezlere ulaşır. SSS'de sonlanan duyu yollarının çoğu hipotalamus ve önceden ifade edilen eferent liflerle efektör hücrelere taşınan refleks motor aktivite ile uyarılır.



Şekil 1-1: Otonom ve motor somatik sinirler. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

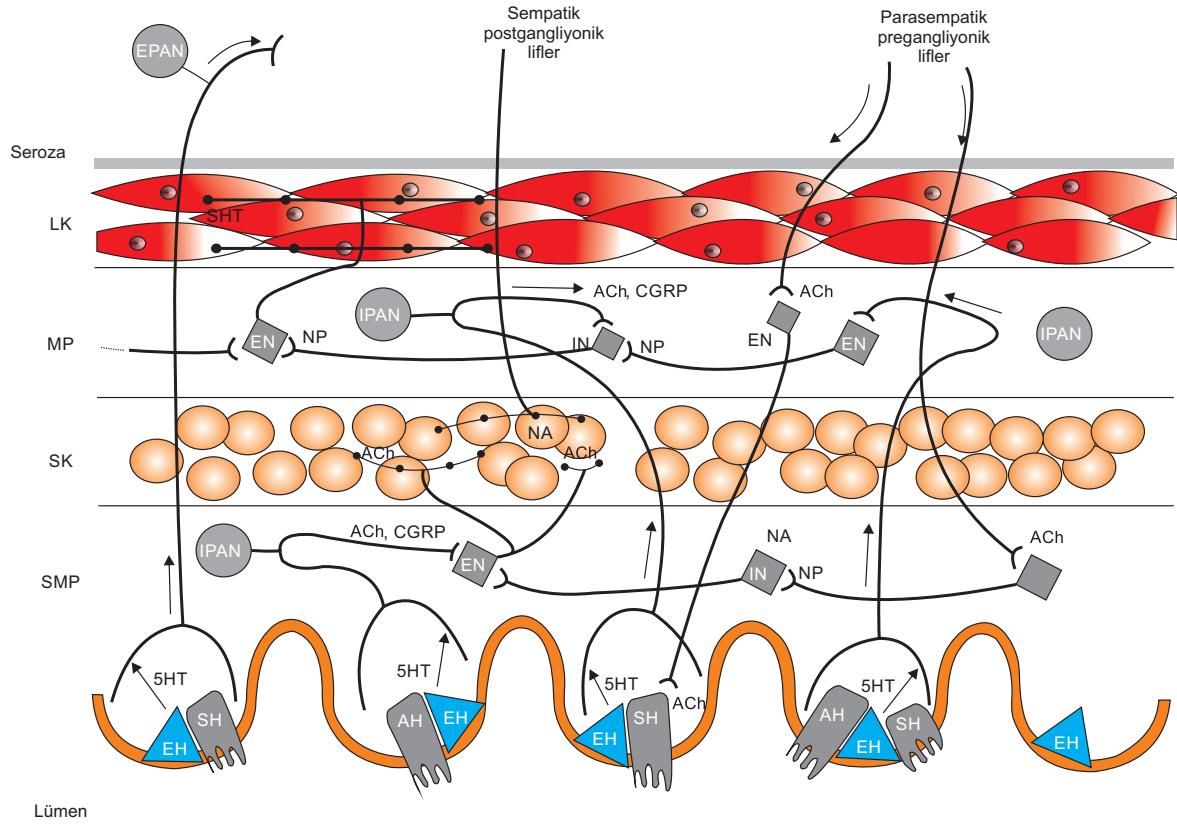
Enterik sinir sistemi (ESS) gastrointestinal sistemin (GİS) duvarlarında yerleşmiş nöronların büyük ve yüksek oranda organize topluluğudur (Şekil 1-2). Bazen OSS'nin üçüncü bölümü olarak da düşünülür. Özofagustan distal kolona kadar olan GİS duvarında bulunur ve sindirim kanalının hem motor hem de salgı aktivitelerinde görev yapar. Özellikle kolonun motor aktivitelerinde görev yapar. ESS **miyenterik pleksus (Auerbach)** ve **submukoza pleksusu (Meissner)** içerir. Bağırsak motilitesi miyenterik pleksustaki primer kolinerjik sinirlerin aktivasyonu ile oral yönde kasılma, anal yönde gevşeme yaparak düzenlenir.

Bunlar sindirim kanal duvarı içinden duyuşal girişleri de (input) içerirler. Bu pleksuslardaki nöronal hücre gövdelerinden çıkan lifler mukozadaki salgı hücrelerine

ve motiliteyi kontrol etmek için sindirim kanal düz kaslarına sirküler yönde ileri ve geriye doğru gider. Duyusal lifler sempatik gangliyondaki postganglionik nöronlara ve pleksuslardaki motor nöronlara gerilim reseptörlerinden ve mukozadan kimyasal ve mekanik bilgiyi taşırlar. Enterik pleksus, nöronlarda sinaps yapan parasempatik ve sempatik liflerle düzenlenir. Gerçekten, selektif denervasyon motor aktivite artışıyla sonuçlanır.

ESS, impulsların gerekli senkronizasyonunu sağlar. Örneğin, sindirim kanalı duvarı kasıldığında, sfinkterlerin gevşemesi ve sindirim kanal içeriğinin ileriye doğru itilmesini sağlar.

Otonomik sinaps ve kavşakların anatomisi sinir sonları etrafında transmitter etkilerin yerleşmesini belir-

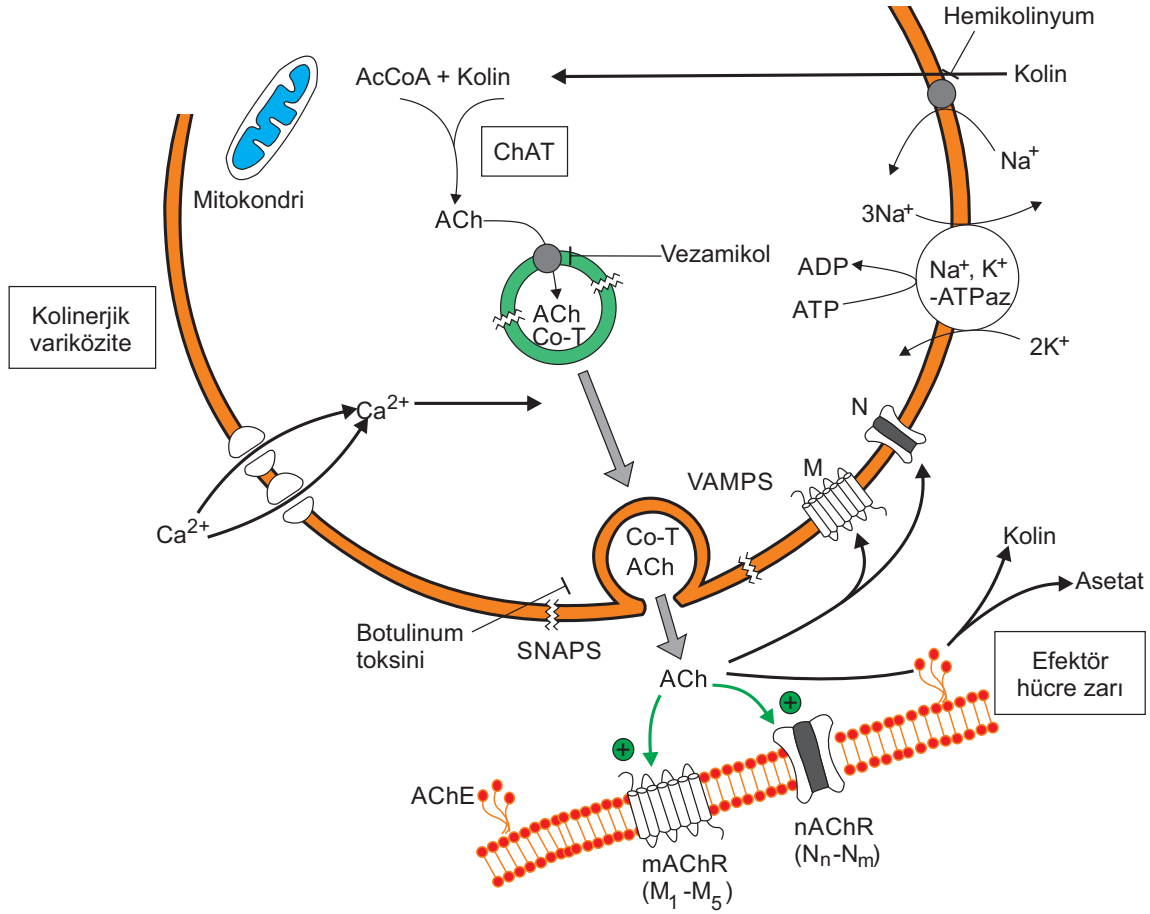


Şekil 1-2: İnce bağırsağın yukarı kısmında ESS'nin submukozada yerleşmiş intrinsik (primer) duysal nöronu ve longitudinal ve sirküler düz kas hücre tabakaları arasında yerleşmiş serotonerjik, kolinerjik, nonadrenerjik nonkolinerjik (NANKerjik) ve dopaminerjik ara nöronları ile primer kolinerjik nöronlar (parasempatik kolinerjik nöronlar) dan oluşan ve prokinetik ilaçların bağırsak motilitesi üzerindeki stimüle edici etkisine aracılık eden bölümünün basitleştirilmiş olarak şematik gösterilişi. Sinapslarda ve kavşaklarda impuls aşırımını sağlayan nöromediyatörler, yerine göre, serotonin (5HT), asetilkolin (ACh), dopamin (DA) veya NANK bir nöromediyatördür. Bunlar postsinaptik membranda kendilerine uyan serotonerjik 5HT₃ ve 5HT₄ (5HT_{3r} ve 5HT_{4r}), nikotinik ve muskarinik kolinerjik (nAkr ve mAkr), NANKerjik (NANKr) ve D₂ dopaminerjik (D₂) reseptörler üzerine etki ederler. (+) işareti stimulan etkiyi, (-) ise inhibitör etkiyi gösterir. Oklar impulsun akış yönünü belirtir. Ana sinapstaki veya nöroefektör kavşaktaki aşırımı modüle eden presinaptik nitelikteki sinapslar, şekilde karışıklığı önlemek için gösterilmemiştir. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

ler. Memeli nöromusküler kavşak ve çoğu nöron-nöron sinapslar gibi klasik sinapslar, sinirlerin dokuyu inerve etmeye çok yakın küçük düğümlerde yoğun bulunurlar. Sinir ucundan postsinaptik reseptörlere difüzyon yolağı çok kısadır. Etkiler bu nedenle nispeten hızlıdır. Buna karşın, otonomik sinir uçları ile efektör hücreler arasındaki kavşaklar klasik sinapslardan farklıdır. Transmitterler düğümlerden daha çok düz kas hücreleri bölgesinde postgangliyonik sinir liflerindeki varikozitelerden salıverilir ve otonomik kavşak aralığı somatik sinaptik aralıktan daha geniştir. Etkiler başlangıçta daha yavaştır ve bu birçok efektör hücre için geçerlidir.

OTONOM SİNİR SİSTEMİNDE YER ALAN NÖROTRANSMİTERLER

OSS sınıflandırılması terminal düğümler ve varikozitelerden salıverilen ana transmitter-asetilkolin veya norepinefrin-moleküllere göre yapılır. Perifer OSS liflerinin büyük bir kısmı asetilkolin sentezler ve salıverir; bunlar kolinerjik liflerdir ve asetilkolin salıvererek etkilerini gösterir. Şekil 1-1'de görüldüğü gibi, bunlar tüm pregangliyonik eferent otonomik lifler ve iskelet kasını uyaran somatik motor liflerini kapsar. Bu nedenle, OSS'nin pregangliyonik sinir uçları, çoğu parasempatik postgangliyonik ve birkaç sempatik postgangli-



Şekil 1-3: Kolinerjik nöroefektör kavşak. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

yonik lifler kolinerjiktir. Parasempatik postgangliyonik nöronların önemli bir kısmı iletişim için nitrik oksit veya peptitleri kullanır.

Çoğu postgangliyonik sempatik lifler norepinefrin salıverir; bunlar **noradrenerjik** liflerdir; bunlar norepinefrin salıvererek etkilerini gösterirler. Bu transmitterlerin özellikleri Şekil 1-1'de gösterilmiştir. Belirtildiği gibi, birkaç sempatik lif asetilkolin salıverir. Dopamin SSS'de çok önemli bir transmitterdir ve bazı perifer sempatik sinir liflerinden salıverildiği gösterilmiştir. Postgangliyonik sempatik sinirlere embriyolojik olarak analog olan adrenal medüler hücreler epinefrin ve norepinefrin karışımı salıverir. Sonuç olarak, çoğu otonomik sinirler birkaç **kotransmitter** madde de salıverir.

Nörotransmitter fonksiyonunun beş temel fonksiyonu olan transmitterin **sentezi, depolanması, salıveril-**

mesi, sonlandırılması ve reseptör etkileri farmakolojik tedavi için potansiyel hedeflerdir.

Kolinerjik İletim

Kolinerjik nöron uçları ve varikoziteler hücre membranının sinaptik kısmına yakın konsantre olmuş küçük membrana bağlı çok sayıda vezikül içerir (Şekil 1-3). Bu veziküllerin bir kısmı da sinaptik membrandan uzaktır. Büyük veziküller yüksek oranda peptit kotransmitterler içerir (Tablo 1-1). Daha küçük veziküller asetilkolin bulundurur. Veziküller başlangıç olarak sinir ucunda sentez edilir ve aksonal transportla sinir ucuna taşınırlar. Veziküler transmitterin salıverilmesinin başlatılmasında görev yapan ve iç nöronal hücre membranı üzerinde salıverilme bölgeleri ile birleşerek nörotransmitterin salımında görev alan **vezikül-iliği membran proteinler (VAMP)** bulunur. Sinir uç membranının iç yüzeyi

Tablo 1-1: Otonom sinir sistemi, enterik sinir sistemi ve nonadrenerjik nonkolinerjik sinirlerde bulunan transmitterler.

Transmitter	Etkisi ve Bulunduğu Yer
Asetilkolin	Otonom gangliyon, somatik nöromusküler kavşak ve parasempatik postgangliyonik sinir sonlarında ana transmitterdir. ESS'de salgı hücreleri ve düz kas hücrelerine ana eksitator transmitter.
Adenozin trifosfat (ATP)	Birçok OSS-efektör sinapslarda transmitter veya kotransmitter olarak görev yapar.
Kalsitonin gen-ilişkili peptit (CGRP)	Kardiyovasküler duyu sinir liflerinde substans P ile bulunur. Bazı salgı yapan motor ESS nöronlar veya ara nöronlarda bulunur. Kardiyak stimülandır.
Kolesistokinin (KSK)	Bazı eksitator ESS nöronlarında kotransmitter olarak görev yapar.
Dopamin	Bazı gangliyonlarda ve ESS'de modulator transmitterdir. Muhtemelen renal kan damarlarında postgangliyonik sempatik transmitterdir.
Enkefalin ve İlgili Opioid Peptitler	ESS'de bazı sekretomotor ve ara nöronlarda bulunurlar. Asetilkolin salıverilmesini inhibe ederler ve bu nedenle peristaltizmi inhibe ederek sekresyonu uyarabilir.
Galanin	Sekretomotor nöronlarda bulunur; iştah-doygunluk mekanizmasında görev yapabilir.
GABA (γ-amino bütirik asit)	Eksitator ESS sinir uçlarında presinaptik etkilere sahiptir. Sindirim kanalında gevşetici etkiye sahiptir. Muhtemelen ESS'de ana transmitter değildir.
Gastrin-Saliverici Peptit (GRP)	Gastrin hücrelere güçlü eksitator transmitterdir. Memeli bombesini olarak da bilinir.
Nöropeptit V (NPV)	Birçok nonadrenerjik nöronlarda bulunur. ESS'de bazı sekretomotor nöronlarda bulunur ve bağırsak tarafından su ve elektrolitlerin sekresyonunu önler. Uzun süren vazokonstriksiyona neden olur. Bazı parasempatik postgangliyonik nöronlarda kotransmitter olarak da görev yapar.
Nitrik Oksit	İnhibitör ESS ve diğer nöromusküler kavşaklarda kotransmitterdir. Özellikle sfinkterlerde önemlidir. Nitrik oksit sentetaz (NOS) ile sentezlenir, depolanmaz.
Norepinefrin (NE)	Çoğu sempatik postgangliyonik sinir sonlarında ana transmitterdir.
Serotonin (5HT)	ESS'de eksitator nöron-nöron kavşaklarda önemli transmitter ve kotransmitterdir.
Substans P (İlgili Taşikininler)	Substans P önemli duyuşal nöron transmitterdir. Taşikininlerin ESS nöromusküler kavşakta asetilkolin ile eksitator kotransmitter olduğu görülür. Kardiyovasküler duyuşal nöronlarda CGRP ile bulunur. Substans P vazodilatördür (muhtemelen nitrik oksitle salıverilir).
Vazoaktif İntestinal Peptit (VIP)	ESS'de eksitator/inhibitör sekretomotor transmitter olabilir. Muhtemelen birçok kolinerjik nöronlarda kotransmitterdir. Vazodilatör (birçok perivasküler nöronlarda bulunur) ve kardiyak stimülandır.

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

üzerinde ilgili salıverilme bölgesi **sinaptozomal sinir-ortak proteinler (SNAP)** içerir. Asetilkolin enzim, **kolin asetil transferaz (KAT)** enziminin katalitik etkisiyle asetil-KoA ve kolinenden sitoplazmada sentez edilir. Asetil-KoA sinir sonlarında büyük miktarlarda bulunan mitokondride sentezlenir. Kolin, sodyuma bağımlı kolin transportür (KT, Şekil 1-3) ile nöron ucuna ekstraselüler sıvıdan nakledilir. Bu simportür **hemikolinyumlar** olarak isimlendirilen ilaç grupları ile bloke edilir. Sentez edildiğinde, asetilkolin proton effluksu ile sürüklenen **vezikül-İlgili transportür (VAT)** ile sitoplazmadan veziküllere nakledilir (Şekil 1-3). Bu transportür **vezamikol** adlı ilaçla bloke edilebilir. Asetilkolin sentezi çok yüksek hızda transmitter salıverilmesini destekleyebilen hızlı bir işlevdir. Asetilkolin her vezikülde genelde 1.000-50.000 molekül olacak şekilde depolanır ve tek bir motor sinir terminal ucunda 300.000 veya daha fazla asetilkolin vezikülü bulunur.

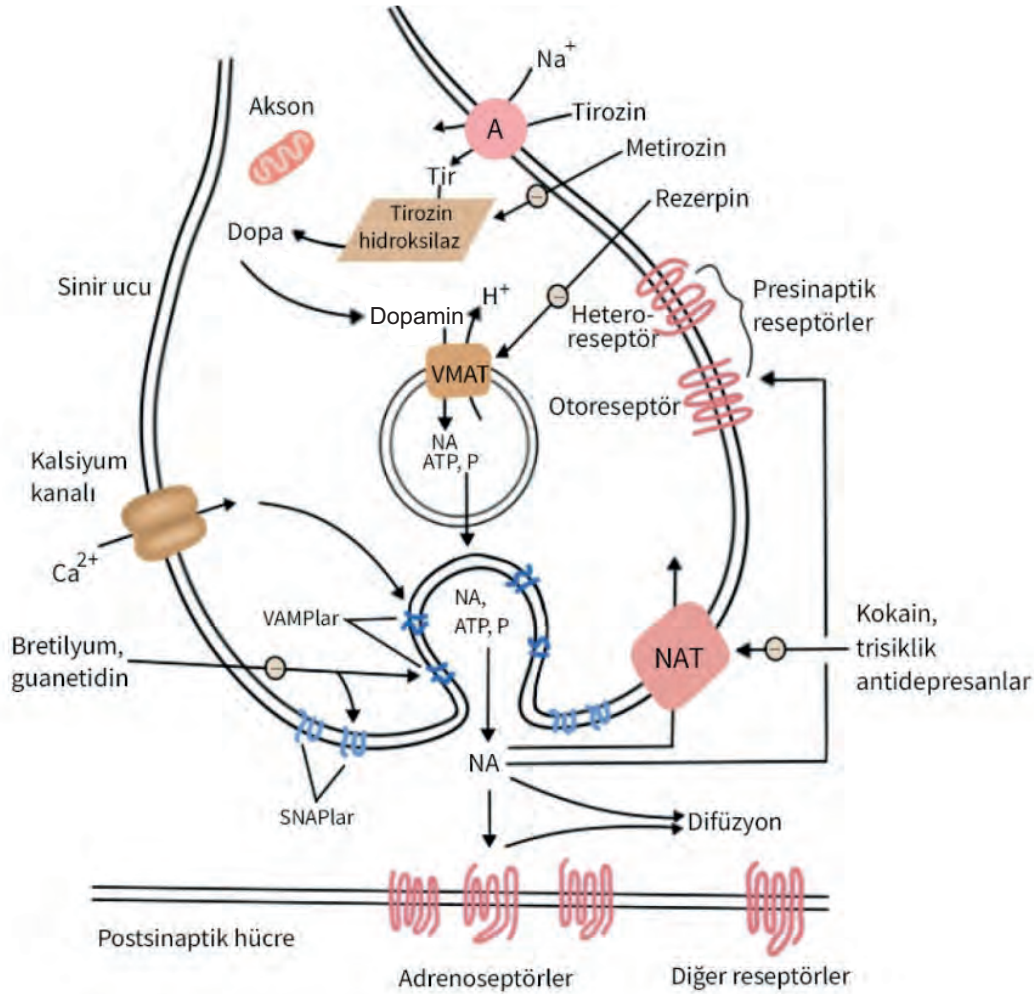
Veziküller uç hücre membranların içerisinde (özellikle **syntaxin** ve **SNAP-25**, t-SNARE olarak isimlendirilen SNAP'lar) ve SNARE olarak isimlendirilen (özellikle **sinaptoverin**; v-SNARE'ler olarak isimlendirilen VAMP'ların alt grubu) vezikül üzerinde bulunan bu yapılarla etkileşerek sinapsların sinir ucu iç yüzeyinde yoğunlaşırlar. Veziküllerden transmitter salıverilmesi ekstraselüler kalsiyuma bağlıdır ve aksiyon potansiyeli, sinir ucuna ulaştığında oluşur ve N-tipi kalsiyum kanalları ile kalsiyum iyonlarının yeterli iç doğru hareketini başlatır. Kalsiyum vezikül membranında VAMP **sinaptotagmin** ile etkileşir ve terminal membran ile vezikül membranının yapışması ve sinapslara porun açılmasını başlatır. Porun açılması ile sinaptik aralığa asetilkolin ekzositoz ile atılır. Somatik motorun depolarizasyonu sinaptik aralığa yüzlerce asetilkolin molekülü salıverilmesiyle sonuçlanır. Otonomik postgangliyonik sinir, varikozite veya terminalin depolarizasyonu daha geniş alana daha az miktarda salıverilir. Asetikoline ilaveten, birkaç kotransmitter aynı zamanda salıverilir (Tablo 1-1). Asetikolinin veziküllerden salıverilmesi **botulinum toksin** ile bloke edilir.

Presinaptik terminalde salıverildikten sonra, asetilkolin molekülleri asetilkolin reseptör (**nikotinik reseptör**)'e bağlanır ve aktive olur. Sonuçta, salıveri-

len asetilkolin gangliyon ve sinapslarda bulunan asetilkolin esterazla kolin ve asetata parçalanır ve etkisi sonlanır (Şekil 1-3). Çoğu kolinerjik sinapslar asetilkolin esterazlardan oldukça zengindir, sinapslarda asetilkolinin yarı ömrü çok kısadır (yaklaşık bir saniye). Asetilkolin esteraz diğer dokular, örneğin eritrositlerde de bulunur. Asetilkolin esteraz için düşük spesifiteye sahip diğer kolin esterazlar plazma, karaciğer, glia ve birçok dokuda bulunur.

Adrenerjik İletim

Adrenerjik nöronlar (Şekil 1-4) sinir uçlarına prekürsör aminoasitlerden (tirozin) katekolamin yapıdaki transmitter sentezlenmesinde görev alırlar (Şekil 1-5) ve veziküller içerisinde depolar. Çoğu sempatik postgangliyonik nöronlarda, norepinefrin son üründür. Adrenal medulla ve beyin bazı bölgelerinde, norepinefrin epinefrine dönüştürülür. Dopaminerjik nöronlarda, sentez dopaminle sonlanır. Bu sinir uçları birçok ilaç için etki yeridir. Bunlardan biri, tirozinin dopaya dönüşmesi olup; katekolamin transmitter sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır. Tirozin analogu **Metirozin** tarafından inhibe edilebilir. Depo vezikül duvarında **vezikül monoamin transportür (VMAT)** ile bu veziküller içerisine katekolaminler alınır ve **rezerpin** katekolaminlerin hücre içine alınmasını inhibe eder. Diğer transportür (**norepinefrin transportür, NET**) sinaptik aralıktan hücre sitoplazmasına tekrar geriye doğru norepinefrin ve benzer molekülleri taşır (Şekil 1-4; NET). NET *uptake* 1 veya *reuptake* 1 olarak da isimlendirilir ve özellikle sinaptik aktivitenin sonlanmasından sorumludur. NET, sinaptik aralıkta transmitter aktivitesi artışıyla sonuçlanan, **kokain** ve **trisiklik antidepressanlar** ile inhibe edilebilir. Noradrenerjik sinir uçlarından veziküler transmitterin salıverilmesi kalsiyuma bağımlı şekilde olur. Ana transmitter yanında (norepinefrin), ATP, dopamin β -hidroksilaz ve peptit kotransmitterler de sinaptik aralığa salıverilirler. İndirekt olarak etkili ve karma semptomimetikler, örneğin **tiramin**, **amfetaminler** ve **efedrin**, kalsiyum-bağımsız işleme noradrenerjik sinir sonlarından depolanmış transmitter salıverebilirler. Bu ilaçlar adrenoseptörlerde zayıf agonisttirler fakat monoamin transportürler için gerçek substrattırlar. Sonuç olarak, NET ile noradrenerjik sinir uçlarına



Şekil 1-4: Adrenerjik nöroefektör kavşak. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

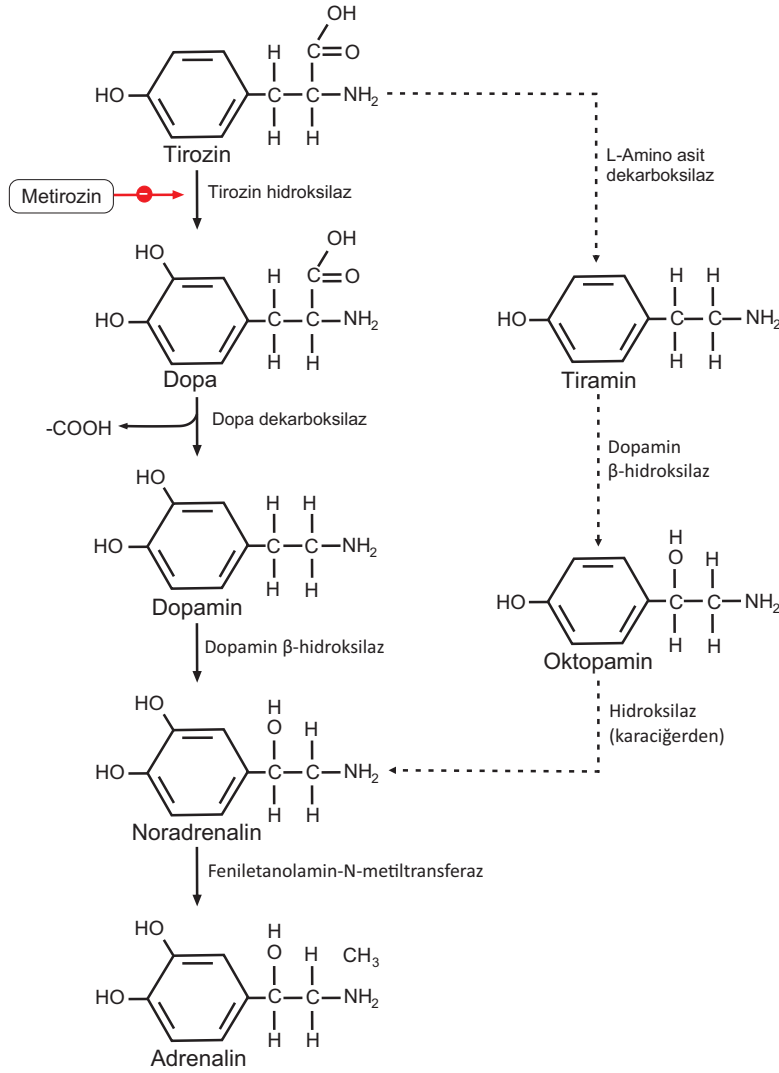
alınırlar. Sinir uçlarında, norepinefrin yerine geçen, veziküllere VMAT ile nakledilirler. Amfetaminler monoamin oksidazı da inhibe ederler ve sinapta artan norepinefrin aktivitesiyle sonuçlanan diğer etkilere sahiptirler.

Norepinefrin ve epinefrin Şekil 1-6'da gösterildiği gibi birkaç enzimle metabolize edilir. Sinir uçlarının mitokondrisinde yüksek aktiviteli monoamin oksidazdan dolayı, geri kalan bölgede bile norepinefrin dönüşü önemlidir. Metabolik ürünler idrarla atıldığından, katekolamin döngüsü tahmini 24 saat idrar numunesinde total metabolitler (bazen VMA ve metanefrinler tercih edilir) laboratuvar analizinden elde edilebilir. Fakat metabolizma noradrenerjik sinirlerden fizyolojik olarak salıverilen norepinefrinin etkisinin sonlanması

için ana mekanizma değildir. Noradrenerjik iletimin sonlanması iki işlevle olur. Bunlar reseptör bölgesi uzağında basit difüzyon (plazma veya karaciğer metabolizması), NET ile sinir ucuna veya perisinaptik glia veya diğer hücrelere *reuptake* şeklindedir (Şekil 1-4).

Nörotransmitter Taşıyıcıları

Diğer bölümde de belirtildiği gibi birçok transport protein tanımlanmıştır. Bunların en önemlisi ABC (ATP-Bağlayıcı Kaskat) ve SLC (eriyik taşıyıcı) transportör üyeleridir. ABC taşıyıcılar transport ATP'yi kullanır. SLC kotransportörler çoğu olaylarda, enerji kaynağı olarak konsantrasyon gradyenti altında sodyumun hareket etmesini kullanır. Bazı şartlar altında, bunlar sodyum bağımsız şekilde ters yönde transmitterleri taşırlar.



Şekil 1-5: Katekolamin sentezi. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

NET, SLC6A2, norepinefrin transportıdır. Bu transmitterleri salıveren nöronlara dopamin ve 5HT'in *reuptake*'inden de sorumludur. Bu transportör proteinler; perifer dokularda ve SSS'de bulunurlar.

NET kokain ve amfetaminin periferik etkilerinde önemlidir. SSS; NET ve SERT de birkaç antidepresan ilaç gruplarının önemli hedefleridir. SSS'de en önemli inhibitör transmitter, γ-aminobütirik asit (GABA) en azından üç SLC için substrattır: GAT1, GAT2 ve GAT3. GAT1 antiepileptik ilaçların hedefidir. Diğer SLC proteinler, eksitator olan glutamatın SSS'deki taşıyıcısıdır.

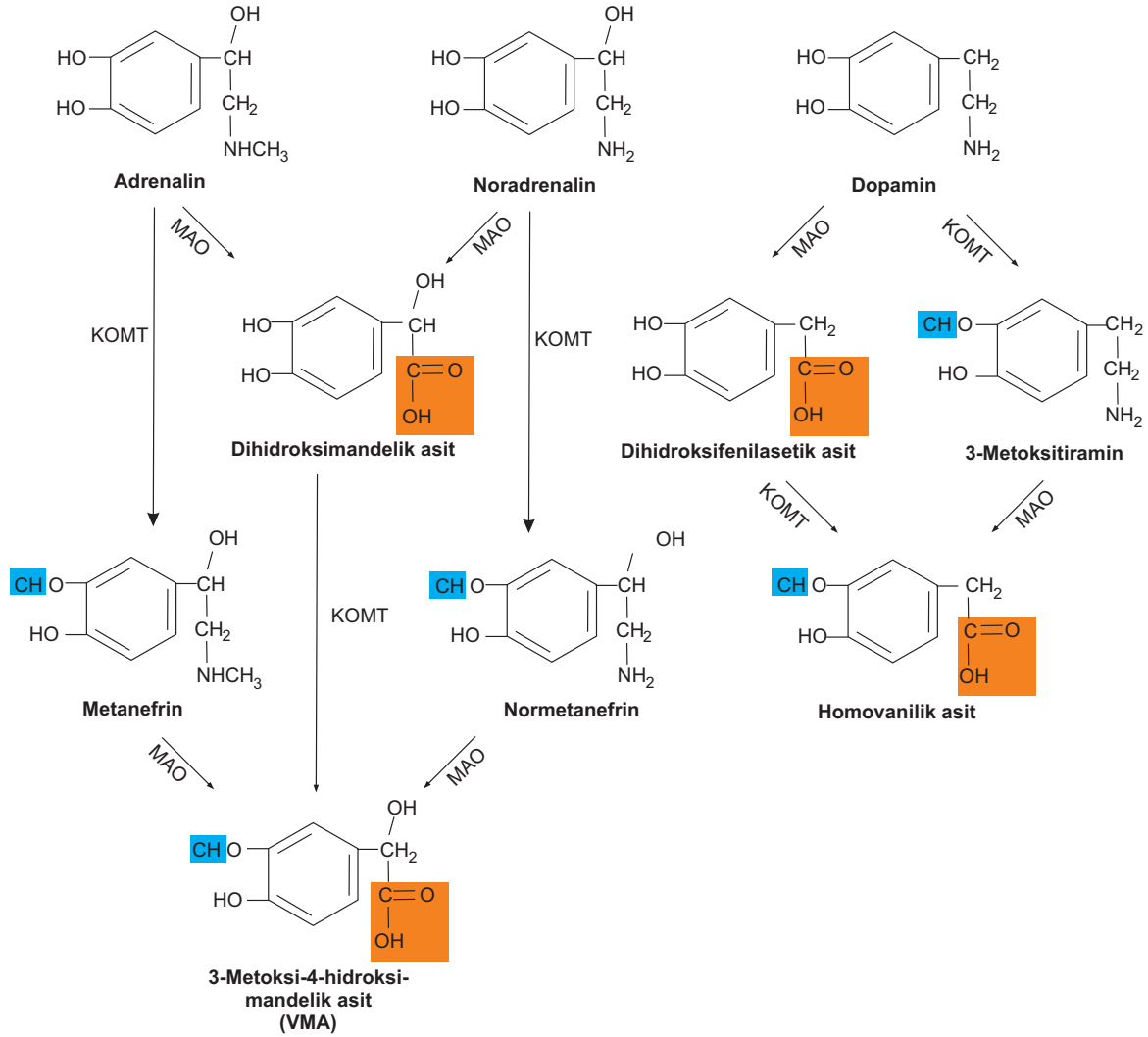
Kolinerjik ve Adrenerjik Sinirlerde Kotransmitterler

Önceden belirtildiği gibi hem kolinerjik hem de adrenerjik sinirlerin vezikülleri primer transmittere ilaveten diğer maddeleri de içerir. Tespit edilen maddeler

lerin bazıları Tablo 1-1'de listelenmiştir. Bu maddelerin çoğu nonadrenerjik, nonkolinerjik sinirlerde de primer transmitterlerdir. Bazı olaylarda primer transmitterin etkilerine yardım etmek veya onları modüle etmek için daha hızlı veya daha yavaş etki gösterebilirler. Bunlar aynı ve yakın sinir terminallerinin *feedback* inhibisyonunda da görev alırlar.

OTONOMİK RESEPTÖRLER

Otonomik agonist ve antagonist analogların potansiyellerinin karşılaştırılması, yapı-aktivite analizleri sonucunda muskarinik ve nikotinik kolinoseptörler ve α, β ve dopamin adreseptörleri (Tablo 1-2) içeren farklı otonomik reseptör alt tipleri tespit edilmiştir. Sonuçta, izotop-işaretili bağlar reseptör



Şekil 1-6. Katekolamin metabolizması. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

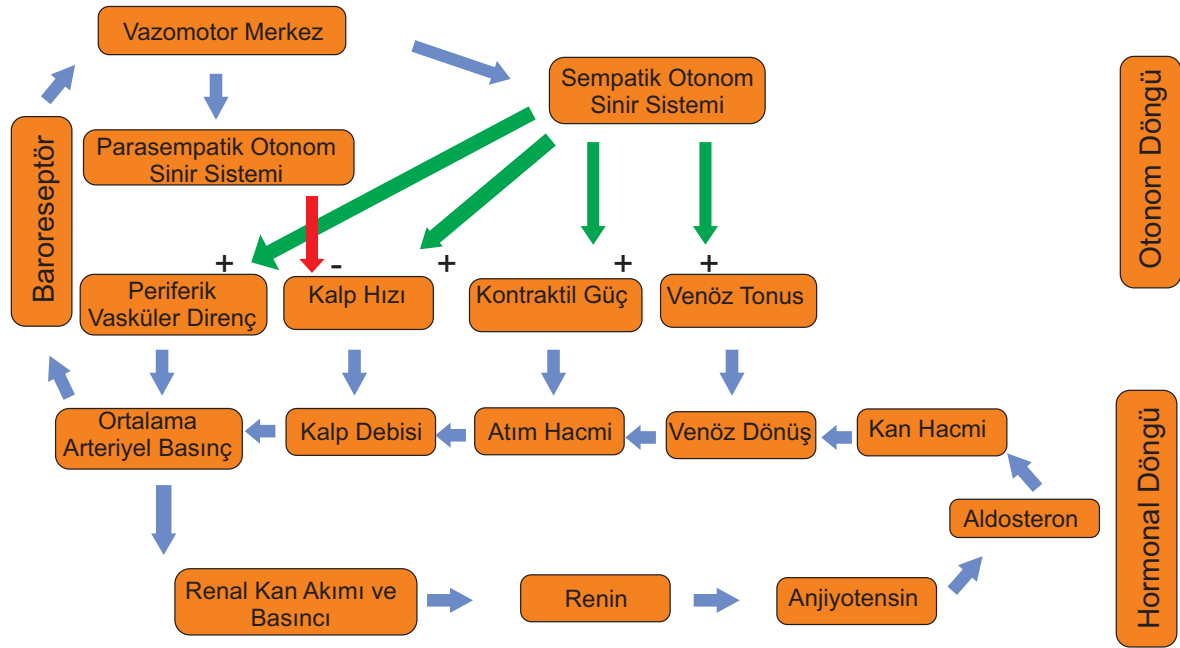
moleküllerinin özellikleri ile izolasyonunu sağlamıştır. Günümüzde moleküler biyoloji bu gruplar içerisinde ilgili reseptörler için kodlanan genlerin ekspresyonu ve belirlenmesi için teknikler sağlamıştır. Ana asetilkolin reseptör alt tipleri identifikasyonlarında kullanılan alkaloidlere göre **muskarinik** ve **nikotinik reseptörler** olarak isimlendirilmiştir. Noradrenerjenik sinirlerle ortak reseptörler agonistlerin (noradrenalin, fenilefrin, izoproterenol ve diğerleri) isimleri kullanılmaz. Bu nedenle, **adrenoseptör** ismi norepinefrin gibi katekolaminlere cevap veren reseptörleri ifade etmek için yaygın olarak kullanılır. **Kolinoseptör** ismi asetilkoline cevap veren reseptörleri (hem muskarinik hem de nikotinik) tanımlar. Kuzey Amerika'da,

reseptörler onları inerve eden sinirlere göre **adrenerjik reseptörler** ve **kolinerjik reseptörler** olarak isimlendirilir. Adrenoseptörler; agonist ve antagonist selektivitesine dayanarak **α -adrenoseptör**, **β -adrenoseptör** ve **dopamin-reseptör** alt tiplerine ayrılır. Daha selektif ilaçların geliştirilmesi üç ana tip içerisinde alt grupların isimlendirilmesine neden olmuştur; örneğin α -adrenoseptör grubu içerisinde α_1 ve α_2 reseptörlerin hem agonist hem de antagonist selektifliği farklıdır.

Organ sistemleri üzerinde simpatik ve parasempatik etkiler genelde birbirine zıt etkilerin oluşmasına neden olur (Tablo 1-3).

Tablo 1-2: Ana otonomik reseptör tipleri

Reseptörler	Bulunduğu Bölgeler	Etki
Kolinoseptörler		
Muskarinik M₁	SSS nöronlar, sempatik postgangliyonik nöronlar, bazı presinaptik bölgeler.	IP ₃ ve DAG şekillenmesi, intraselüler kalsiyum artışı.
Muskarinik M₂	Miyokart, düz kas hücresi, bazı presinaptik bölgeler; SSS nöronlar.	Potasyum kanallarının açılması, adenilil siklaz inhibisyonu.
Muskarinik M₃	Ekzokrin bezler, damarlar (düz kas ve endotelyum); SSS nöronlar.	M ₁ reseptör bağlanmasına benzer.
Muskarinik M₄	SSS nöronları; muhtemelen vagal sinir uçları.	M ₂ reseptör bağlanmasına benzer.
Muskarinik M₅	Damar endotelyum, özellikle serebral damarlar; SSS nöronları.	M ₁ reseptör bağlanmasına benzer.
Nikotinik N_N	Postgangliyonik nöronlar, bazı presinaptik kolinerjik uçlar.	Na ⁺ -K ⁺ kanallarının açılması, depolarizasyon.
Nikotinik N_M	Nöromusküler kavşak.	Na ⁺ -K ⁺ kanallarının açılması, depolarizasyon.
Adrenoseptörler		
α₁	Postsinaptik efektör hücreler, özellikle düz kas.	IP ₃ ve DAG şekillenmesi, artan intraselüler kalsiyum.
α₂	Presinaptik adrenerjik sinir uçları, trombositler, lipositler, düz kas.	Adenilil siklazın inhibisyonu, azalan hücre içi sAMP.
β₁	Postsinaptik efektör hücreler özellikle kalp, lipositler, beyin, presinaptik adrenerjik ve kolinerjik sinir uçları, jukstaglomerüler aparat (renal tübül), siliyer epitelyum.	Adenilil siklaz stimülasyonu, artan sAMP. L tipi Ca ²⁺ kanal aktivasyonu
β₂	Postsinaptik efektör hücreler, özellikle düz kaslı yapılar.	Adenilil siklazın stimülasyonu ve artan sAMP. Bazı durumlar altında kardiyak G _i aktive eder.
β₃	Postsinaptik efektör hücreler, özellikle lipositler, mesane.	Adenilil siklazın stimülasyonu ve artan sAMP ¹ .
Dopamin Reseptörler		
D₁ (DA₁), D₅	Beyin; efektör dokular, özellikle renal vasküler yatağın düz kası.	Adenilil siklazın uyarılması ve artan sAMP.
D₂ (DA₂)	Beyin; efektör dokular, özellikle düz kas; presinaptik sinir uçları	Adenilil siklaz inhibisyonu; artan potasyum iletimi.
D₃	Beyin	Adenilil siklaz inhibisyonu.
D₄	Beyin, kardiyovasküler sistem.	Adenilil siklaz inhibisyonu.
¹ Kalp β ₃ reseptör fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir fakat aktivasyon kalp hızına ve gücüne katkı sağladığı görülmüştür.		
Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.		



Şekil 1-7: Kardiyovasküler fonksiyonun otonomik ve hormonal kontrolü. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

NONADRENERJİK NONKOLİNERJİK (NANK) SİNİRLER

NANK sinirler; kolinerjik ve adrenerjik sinirlerden farklıdır (ör. sindirim kanalı, solunum yolları, mesane- de ara nöron olarak görev yaparlar). Hem motor hem de duyu NANK sinir lifleri mevcuttur. Peptitler bu sinir uçlarında bulunan en yaygın transmitter maddeler olduğu halde, nitrik oksit sentetaz ve pürinler gibi diğer maddeler birçok sinir ucunda da mevcuttur (Tablo 1-1). Kırmızı biberden elde edilen kapsaisin böyle nöronlardan transmitter salıverilmesine (özellikle substans P) neden olur ve yüksek dozlarda verilirse nöron tahribi meydana gelir.

Sindirim duvarındaki ESS, (Şekil 1-2) kolinerjik ve adrenerjik liflere ilaveten NANK sinirler içeren en fazla çalışılmış sistemdir. İnce bağırsakta, örneğin bu nöronlar aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içerirler: nitrik oksit sentetaz (nitrik oksit, NO oluşturan), CGRP, kolesistokin, dinorfin, enkefalinler, gastrin salıverici peptit, 5-hidroksitriptamin (serotonin), nöropeptit Y, somatostatin, substans P ve vazoaktif intestinal peptit (VIP). Bazı nöronlar beşten fazla transmitter içerebilir.

NANK sistemlerdeki duyuşal lifler “duyu-eferent” veya “duyu-lokal efektör” olarak tanımlanırlar. Çünkü aktive edildiklerinde, otonomik gangliyonda sonlanan kolaterallerden lokal akson kollardan ve duyuşal sinir uçlarından güçlü etkiye sahip transmitter peptitler salıverilir.

OTONOMİK AKTİVİTENİN FONKSİYONEL ORGANİZASYONU

Otonomik fonksiyon SSS’ten efektör hücrelere birçok düzeyde entegre edilir ve düzenlenir. Regülasyonun çoğu negatif *feedback* kullanır fakat farklı birçok mekanizma da tespit edilmiştir. Negatif *feedback* özellikle OSS’yi etkileyen ilaçlara verilen cevapta önemlidir.

Santral Entegrasyon

En yüksek seviyede, orta beyin ve medulla OSS’nin iki bölümü ve endokrin sistem serebral korteksi içeren daha yüksek SSS merkezlerinden bilgi ile duyuşal girişle ve birbiriyle entegre edilir. Bu etkileşimler önceki araştırmacılar tarafından “istirahat ve sindirim” olarak kullanılan **trofotropik** (büyümeye neden olan) parasempatik sistem ve “kavga veya kaçma” için aktive olan **ergotropik** (enerji harcamasına neden olan) sempatik sistem şeklinde isimlendirilir. Böyle terimler

Tablo 1-3: Bazı organlarda otonomik sinir aktivitesinin direkt etkileri benzer veya farklı olabilir.

ORGAN	ETKİ			
	SEMPATİK AKTİVİTE		PARASEMPATİK AKTİVİTE	
	ETKİ ¹	RESEPTÖR	ETKİ	RESEPTÖR ²
GÖZ				
İris Radiyal Kas	Kontraksiyon	α_1	---	---
İris Sirküler Kas	---	---	Kontraksiyon	M ₃
Siliyer Kas	(Gevşeme)	β	Kontraksiyon	M ₃
KALP				
Sinatriyal Düğüm	Hızlanır	β_1, β_2	Yavaşlar	M ₂
Ektopik <i>Pacemaker</i> lar	Hızlanır	β_1, β_2	---	---
Kontraktilite	Artar	β_1, β_2	Azalı (Atriyum)	M ₂
KAN DAMARLARI				
Cilt, İç Organlara Ait Damarlar	Kontraksiyon	α	---	---
Çizgili Kas Damarları	Dilatasyon	β_2	---	---
	Kontraksiyon	α	---	---
	Gevşeme	M ₃	---	---
Endotelyum			EDRF Gevşeme ⁴	M ₃ , M ₅ ⁵
Bronşiyoler Düz Kas	Gevşeme	β_2	Kontraksiyon	M ₃
Gastrointestinal Sistem				
DÜZ KAS				
Organ Duvarları	Gevşeme	α_2^6, β_2	Kontraksiyon	M ₃
Sfinkterler	Kontraksiyon	α_1	Gevşeme	M ₃
Sekresyon	---	---	Artış	M ₃
GENİTOÜRİNER DÜZ KAS				
Mesane Duvarı	Gevşeme	β_2, β_3	Kontraksiyon	M ₃
Sfinkter	Kontraksiyon	α_1	Gevşeme	M ₃
Uterus, Gebe	Gevşeme	β_2	Kontraksiyon	M ₃
	Kontraksiyon	α_1		
Penis, Seminal Vezikül	Ejekülasyon	α_1	Ereksiyon	M ₃
CİLT				
Pilomotor Düz Kas	Kontraksiyon	α_1	---	---
Ter Bezleri			---	---
Ekzokrin	Artış	M	---	---
Apokrin (Stres)	Artış	α	---	---
METABOLİK FONKSİYONLAR				
İskelet Kası	Glikojenoliz	β_2	---	---
Karaciğer	Glikojenoliz, Glikoneojenez	β_2, α_1	---	---
Yağ Hücreleri	Lipoliz	β_3	---	---
Böbrek	Renin Salıverilmesi	β_1		

¹Parantez içindekiler daha önemli etkiyi gösterir.²Spesifik reseptör tipi: α , alfa; β , beta; M, muskarinik.³İskelet kasındaki damar düz kası sempatik kolinerjik dilatör liflere sahiptir.⁴Çoğu kan damarların endotelyumu muskarinik uyarıya cevap, belirgin vazodilatasyona neden olan EDRF (endotel türevi gevşetici faktör) salıverir. Fakat iskelet kası kan damarlarında sempatik kolinerjik liflerle inerve edilen reseptörlerden farkı, bu muskarinik reseptörler inerve edilemez ve sadece dolaşımdaki muskarinik agonistlere cevap verir.⁵Serebral kan damarları M₃ reseptör aktivasyonu ile dilate olur.⁶Muhtemelen parasempatik aktivasyonun presinaptik inhibisyonu ile gevşeme.Tablo, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

Tablo 1-4: Otoresseptör, heteroresseptör ve perifer sinapslarda ayarlayıcı etkiler

Transmitter/Modulator	Reseptör Tipi	Bulunduğu Nöronal Yer
İnhibitör Etkiler		
Asetilkolin	M ₂ , M ₁	Adrenerjik, enterik sinir sistemi
Norepinefrin	α_2	Adrenerjik
Dopamin	D ₂	Adrenerjik
Serotonin (5HT)	5HT ₁ , 5HT ₂ , 5HT ₃	Kolinerjik pregangliyonik
ATP ve Adenozin	P ₂ (ATP), P ₁ (Adenozin)	Adrenerjik, otonomik ve ESS kolinerjik nöronlar
Histamin	H ₃ , muhtemelen H ₂	SSS adrenerjik ve serotonerjik nöronlarda tespit edilen H tiptir.
Enkefalin	Delta (μ , κ)	Adrenerjik, ESS kolinerjik
Nöropeptit Y	NPY ₁ , NPY ₂	Adrenerjik, bazen kolinerjik
Prostaglandin E ₁ , E ₂	EP ₃	Adrenerjik
Eksitator Etkiler		
Epinefrin	β_2	Adrenerjik, somatik motor kolinerjik
Asetilkolin	NM	Somatik motor kolinerjik
Anjiyotensin II	AT ₁	Adrenerjik

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

mekanizmalara çok az ışık tuttuğu halde, sistemlerin etkilerinin çoğuna uygulanabilir basit tanımları sağlar. Buna karşın, kalp stimülasyonu, hiperglisemi ve ciltteki damarların vazokonstriksiyonu sempatik boşalımla meydana gelen cevaplardır.

Beyin sapı, medulla ve omurilikteki etkileşimlerin daha az düzeylerinde, parasempatik ve sempatik sistem arasında önemli etkileşimler vardır. Bazı organlar için, parasempatik sistemle ortak duyu lifleri sempatik sistemde motor etki üzerinde refleks kontrol gösterir. Bu nedenle, glosafaringeal sinirde duyuşal karotit sinüs baroreseptör lifler vazomotor merkezden sempatik etki üzerinde önemli etkiye sahiptir. Bu örnek aşağıda daha detaylı verilmiştir. Benzer şekilde, mesane duvarında parasempatik duyu lifleri sempatik inhibitör akışı önemli ölçüde etkiler. ESS içerisinde, sindirim kanalı duvarından bağırsak düz kas ve salgı hücrelerini kontrol eden hem presinaptik hem de postgangliyonik motor hücrelerde sinaps yapar (Şekil 1-2).

Kardiyovasküler Fonksiyonun Entegrasyonu

Otonomik refleksler, otonomik ilaçların kardiyovasküler etkilerinin anlaşılmasında özellikle önemlidir. Şekil 1-7’de belirtildiği gibi, kardiyovasküler fonksiyonda değişebilen temel kontrol **ortalama arteryel basınçtır**. Ortalama arteryel basınca farklı olarak katkı sağlayan değişiklikler direkt olarak ortaya çıkan değişimleri kompanse etme eğiliminde

olan güçlü **homeostatik** sekonder cevaplar ortaya çıkarır. Homeostatik cevaplar kalp hızında ilacın etkilerini tersine döndürmek için ve ortalama arteryel basınçta değişimleri azaltmak için yeterli olabilir. Norepinefrinin yavaş infüzyonu yararlı bir örnektir. Bu ilaç hem damarlar hem de kalp kasında direkt etkiler meydana getirir. Güçlü vazokonstriktördür ve periferel vasküler rezistansı artırarak, ortalama arteryel basıncı artırır. Refleks kontrol yokluğunda-ör. kalp transplantı yapılmış hastada- kalp üzerinde ilacın etkisi de uyarıcıdır; kalp hızı ve kontraktile gücünü artırır. Tam refleksli bireylerde, artan ortalama kan basıncına negatif *feedback* cevap kalbe azalan sempatik akış ve kardiyak *pacemaker*da parasempatik boşalımda güçlü bir artışa neden olur. Bu cevap karotit sinüs ve aortik arkustaki baroreseptör sinirleri ile artan uyarılmaya aracılık eder. Sonuç olarak, normal bireyde norepinefrinin olağan presör dozlarının net etkisi periferel rezistansta belirgin artış, ortalama arteryel basınçta artış ve kalp hızında yavaşlama meydana getirmektedir. Bu ilaçla ortaya çıkan refleks bradikardi, ilacın direkt etkisine terstir.

Kan kaybına bağlı azalan kan basıncı, renin salıverilmesine neden olur. Buna karşın vazokonstriktör bir ilacın verilmesine bağlı artan basınç; azalan sempatik aktiviteye, azalan renin salıverilmesine ve artan parasempatik aktiviteye neden olacaktır.

Tablo 1-5: Otonomik transmisyonunda basamaklar: İlaçların etkileri			
İşlevsel Etki	İlaçlar	Etkilediği Yer	Etki Mekanizması
Aksiyon Potansiyel Üretimi	Lokal anestetikler, tetradoksin, saksitoksin	Sinir aksonları	Sodyum kanal blokajı; iletim bloğu
Transmitter Sentezi	Hemikolinium	Kolinerjik sinir uçları: membran	Kolin uptake blokajı
	Metirozin	Adrenerjik sinir uçları ve adrenal medulla: sitoplazma	Tirozin hidroksilaz inhibisyonu ve katekolamin sentez blokajı
Transmitter Depolanması	Vezamikol	Kolinerjik uçlar; veziküller (VAT)	Vezikül içine amin alım inhibisyonu
	Rezerpin	Adrenerjik uçlar; veziküller (VMAT)	Vezikül içine amin alım inhibisyonu
Transmitter Salıverilmesi	NE, Dopamin, Ak, Ang II, PG'ler	Sinir uç membran reseptörler	Salıverilmesi modüle edilir
	ω -Konotoksin GVIA	Sinir ucu kalsiyum kanalları	Transmitter salıverilmesini azaltır
	Botulinum toksin	Kolinerjik veziküller	Salıverilmeyi önler
	α -Latrotoksin	Kolinerjik ve adrenerjik veziküller	Aşırı transmitter salıverilmesine neden olur
	Tiramin, Amfetamin	Adrenerjik sinir uçları	Transmitter salıverilmesini artırır
Salıverildikten Sonra Transmitter Reuptake	Kokain, trisiklik antidepresanlar, SSRI, NERI, SNRI	Adrenerjik sinir uçları	Uptake inhibisyon: postsinaptik reseptör üzerinde transmitter etkisi artar
Reseptör Aktivasyonu veya Blokajı	Norepinefrin	Adrenerjik kavşaklarda reseptörler	α reseptörlere bağlanır; kontraksiyona neden olur
	Fentolamin	Adrenerjik kavşakta reseptörler	α reseptörlere bağlanır; aktivasyonu önler
	İzoproterenol	Adrenerjik kavşaktaki reseptörler	β reseptörlere bağlanır; adenilil siklazı aktive eder
	Propranolol	Adrenerjik kavşaktaki reseptörler	β reseptörlere bağlanır; aktivasyonu önler
	Nikotin	Nikotinik kolinerjik kavşaklardaki reseptörler (otonomik gangliyon, nöromüsküler son plak)	Nikotinik reseptörlere bağlanır, postsinaptik membranda iyon kanalını açar
	Tübokürarin	Nöromüsküler son plak	N_m reseptör aktivasyonunu önler
	Betanekeol	Reseptörler, parasempatik efektör hücreler (düz kas, salgı bezleri)	Muskarinik reseptörlere bağlanır ve aktive eder
	Atropin	Reseptörler, parasempatik efektör hücreler	Muskarinik reseptörlere bağlanır; aktivasyonu önler
Transmitterin Enzimatik İnaktivasyonu	Neostigmin	Kolinerjik sinapslar (asetilkolin estera)	Enzimi inhibe eder; asetilkolin seviyesini artırır
	Tranilsipromin	Adrenerjik sinir uçları (monoamin oksidaz)	MAO enzim inhibisyonu; depolanmış transmitter artar

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Presinaptik Regülasyon

Negatif *feedback* kontrolünün prensibi otonomik fonksiyonun presinaptik düzeyinde de bulunur. Önemli presinaptik *feedback* inhibitör kontrol mekanizması çoğu sinir uçlarında gösterilmiştir. Bunlarla noradrenerjik sinir uçlarında bulunan α_2 reseptörler en iyi bilinenleridir. Bu reseptör; norepinefrin ve benzer moleküllerle aktive edilerek bu sinir uçlarından norepinefrinin salıverilmesini azaltır (Tablo 1-4). α_2 reseptörler Gi protein ile bitişiktir, aktivasyonu sonucu adenilaz siklazın inhibisyonu ile hücre içi sAMP düzeyi düşer. Bu reseptörü aktive eden ilaçlar tedavide kullanılmaktadır. Ayrıca bu reseptörlerin aktivasyonu içe doğru kalsiyum akımının inhibisyonuna neden olur ve K kanallarının açılması ile hiperpolarizasyon oluşur. Buna karşın, presinaptik β reseptörün bazı adrenerjik nöronlardan norepinefrin salıverilmesini kolaylaştırdığı görülmüştür. Sinir sonlarından salıverilen ana transmitter maddeye cevap veren presinaptik reseptörler **otoreseptör** olarak isimlendirilir. Otoreseptörler genelde inhibitördür fakat noradrenerjik lifler, birçok kolinerjik lif, özellikle somatik motor lifler üzerinde eksitator β reseptörlere ilaveten eksitator nikotinik otoreseptörlere de sahiptir. Transmitter salıverilmesinin kontrolünde transmitterin kendisiyle modülasyonu sınırlanamaz. Sinir uçları da birçok diğer maddeye cevap veren düzenleyici reseptörleri de bulundurulur. Böyle heteroreseptörler sinir uçları ile sinaps yapan diğer sinir terminallerinden salıverilen maddelerle aktive edilebilirler. Örneğin, sempatik noradrenerjik sinir uçlarında miyokardiyum sinapslarında bazı vagal lifler norepinefrin salıverilmesini inhibe eder. Alternatif olarak, bu reseptörler için ligantlar kandan veya yakın dokulardan reseptörlere difüze olur. Transmitter ve reseptörlerin bazıları Tablo 1-4'te listelenmiştir. Farklı endojen kimyasallarla presinaptik regülasyon muhtemelen tüm sinir liflerinde oluşur.

Postsinaptik Regülasyon

Postsinaptik regülasyona iki açıdan bakılabilir: Primer reseptörde aktivasyon öyküsü ile modülasyon (desensitif reseptörler veya reseptör sayısının artması veya azalması) ve diğer geçici olaylarla modülasyon.

Birinci mekanizma, birçok reseptör efektör sistemlerde iyi belirlenmiştir. *up*-regülasyon ve *down*-

regülasyon reseptörlerin sırasıyla artan ve azalan aktivasyonu ile cevaplar meydana gelir. *up*-regülasyon şekli bazı dokuların denervasyonundan sonra oluşur. Örneğin, iskelet kasında nikotinik reseptörler normal olarak somatik motor sinir uçların temelini oluşturan son plak bölgeleriyle sınırlıdır. Cerrahi denervasyon liflerin tüm kısımları üzerinde nikotinik kolinoseptörlerin belirgin proliferasyonu ile sonuçlanır. Denervasyon sonucu oluşan aşırı duyarlılık postsinaptik reseptörlerin aktivasyonunu önler ve transmitter depolarını boşaltan ilaçlar verildikten sonra otonomik efektör dokularda oluşur. Örneğin, norepinefrin etkinliğini ortadan kaldıran rezepinin yüksek dozlarda uzun süre verilmesi kalp kası efektör hücreleri ile düz kasın artan duyarlılığına neden olabilir.

İkinci mekanizma, farklı postsinaptik reseptörler üzerinde etkili aynı veya farklı transmitterler ile ortaya çıkan olaylar bu modülasyonda görev yapar. Gangliyonik transmisyon bu fenomenin iyi bir örneğidir (Şekil 1-3). Postgangliyonik hücreler nöronal nikotinik (Nn) asetilkolin reseptöre uygun transmitterin bağlanması sonucu aktive edilir (depolarizasyon). Sonuçlanan hızlı eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) eşik düzeyi aşarak aksiyon potansiyeli ortaya çıkarır. Bu olay depolarizasyondan sonra hiperpolarizasyon oluşturur. Bu olaya yavaş inhibitör postsinaptik potansiyel (IPSP) denir. Sonuç olarak, geç, çok yavaş EPSP diğer liflerden salıverilen peptitlerle ortaya çıkabilir. Bu yavaş potansiyeller, temel eksitator presinaptik sinir aktivitesine postsinaptik hücrelerin cevabını modüle etmede görev alır.

OTONOMİK FONKSİYONUN FARMAKOLOJİK DÜZENLENMESİ

Transmisyon OSS'nin farklı segmentlerinde farklı mekanizmalar rol oynadığı için, bazı ilaçlar yüksek oranda spesifik etkiler meydana getirir. Diğerleri çok daha az selektiftir. SSS'den otonomik efektör hücrelere impulsların transmisyonunda basamakların özeti Tablo 1-5'te gösterilmiştir. Aksiyon potansiyel yayılmasını bloke eden ilaçlar (lokal anestezikler ve bazı doğal toksinler) etkilerinde nonselektiftirler çünkü tüm nöronlarda impuls iletimini etkilerler. Diğer taraftan, transmitter sentezi ve depolanmasında rol alan biyokimyasal işlevler üzerinde etkili olan ilaçlar daha

selektiftir. Çünkü her transmiyerin biyokimyasal farklılığı, örneğin norepinefrin sentezi asetilkolin sentezinden çok farklıdır. Efektör hücre reseptörlerin aktivasyon veya blokajı maksimum esneklik ve etki selektifliği sunar;

adrenoseptörler kolinoseptörlerden kolayca ayırt edilir. Ayrıca, bireysel reseptör alt tipleri her ana tip içerisinde selektif olarak aktive edilir veya bloke edilir.

KAYNAKLAR

1. Broadley, K. J. (2017). Autonomic pharmacology. CRC Press.
2. Bullock, S., & Manias, E. (2013). Fundamentals of pharmacology. Pearson Higher Education AU.
3. Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
4. Dumbreck, S., Flynn, A., Nairn, M., Wilson, M., Treweek, S., Mercer, S. W., ... & Guthrie, B. (2015). Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *bmj*, 350, h949.
5. Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Lippincott Williams & Wilkins.
6. Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill.
7. Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical.
8. Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
9. Landry, Y., & Gies, J. P. (2008). Drugs and their molecular targets: an updated overview. *Fundamental & clinical pharmacology*, 22(1), 1-18.
10. Llewellyn-Smith, I. J., & Verberne, A. J. (Eds.). (2011). Central regulation of autonomic functions. Oxford University Press.
11. Loewy, A. D., & Spyer, K. M. (Eds.). (1990). Central regulation of autonomic functions. Oxford University Press.
12. Prakash, E. S., Madanmohan, Sethuraman, K. R., & Narayan, S. K. (2005). Cardiovascular autonomic regulation in subjects with normal blood pressure, high-normal blood pressure and recent-onset hypertension. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 32(5-6), 488-494.
13. Preston, C. L. (Ed.). (2015). Stockley's drug interactions. London: Pharmaceutical Press.
14. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., ... & Kahan, T. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021-3104.

KOLİNERJİK AGONİSTLER VE KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

2

Asetilkolin-reseptör uyarıcıları ve kolin esteraz inhibitörleri asetilkolini taklit eden (kolinomimetik ilaçlar) geniş bir ilaç grubudur (Şekil 2-1). Kolinoseptör uyarıcılar aktive edilen muskarinik veya nikotinik reseptör tiplerine göre, farmakolojik olarak etki spektrumlarına göre sınıflandırılır. Kolinomimetikler etki mekanizmalarına göre de sınıflandırılır çünkü bazıları direkt olarak kolinoseptörlere bağlanır, diğerleri ise indirekt olarak endojen asetilkolin hidrolizini inhibe ederek etkili olur. Kolinerjik agonistler, parasempatometik ilaçlar olarak da bilinir.

KOLİNERJİK İLAÇLARIN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Bir alkaloid olan **muskarinin** parasempatik sinir boşalımı etkilerini taklit ettiği gösterilmiş ve etkiler **parasempatometik** olarak isimlendirilmiştir. Muskarinin gangliyon ve otonomik efektör dokulara (düz kas, kalp, ekzokrin bezler) uygulanması alkaloidin parasempatometik etkisinin efektör hücreler üzerindeki reseptörlerde (gangliyonda değil) oluştuğu gösterilmiştir. Otonomik nöroefektör kavşaklarda diğer kolinomimetik ilaçların ve asetilkolinin etkileri parasempatometik etkiler olarak isimlendirilmiş ve muskarinik reseptörün aktivasyonu ile ortaya çıkan etkiler olarak ifade edilmiştir. Buna karşın, bir alkaloid olan **nikotin** düşük konsantrasyonları otonomik gangliyon ve iskelet kası nöromusküler kavşağı uyarır fakat otonomik efektör hücreleri etkilemez. Gangliyon ve iskelet kası reseptörleri bu nedenle nikotinik olarak bilinir. Asetilkolin hem muskarinik hem de nikotinik reseptörlerde fizyolojik transmitter olarak görev yapar. Nikotinik ve muskarinik reseptörler kolinoseptör alt tipleri olarak bilinmektedir.

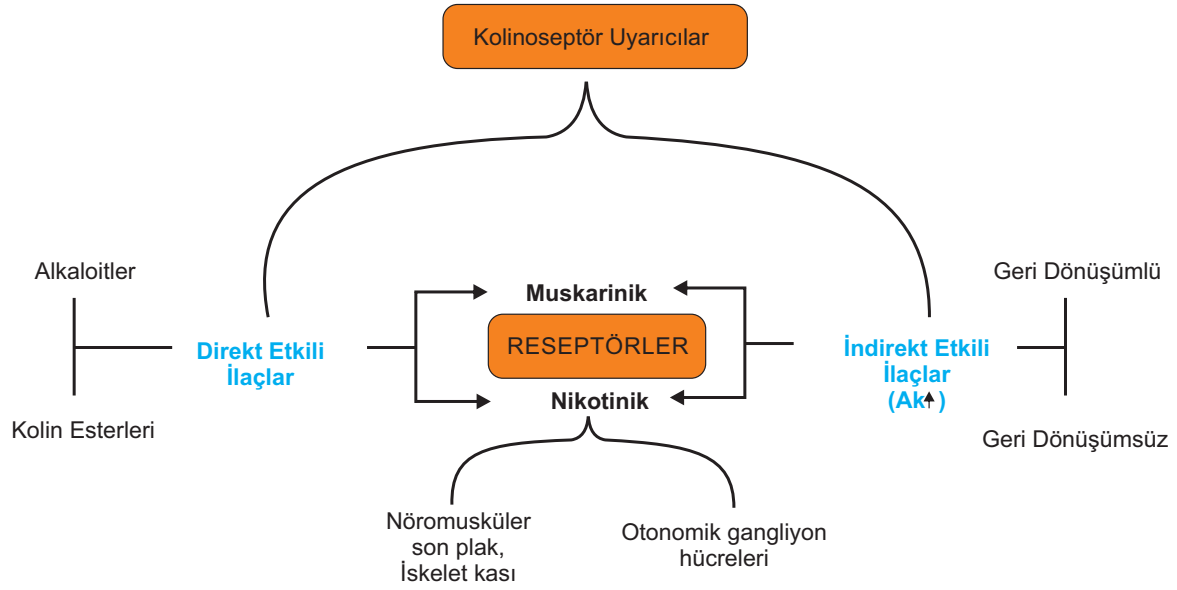
Kolinoseptörler transmembran sinyal mekanizmalar esası üzerinde ya G proteinle-bitişik (muskarinik)

ya da iyon kanalı üyeleridir. Muskarinik reseptörler üçüncü sitoplazmik kıvrımın transdüser olarak görev yapan G proteinlerle bitişik olduğu yedi transmembran bölgesi içerir. Bu reseptörler G proteinleri ile bazı iyon kanallarını modüle eder ve intraselüler ikinci habercilerin üretimini düzenler. Agonist selektivite belirli hücrede bulunan G proteinle ve muskarinik reseptörlerin alt tipleri ile tespit edilir. Muskarinik reseptörler örneğin endotelial hücreler bu sinirler tarafından inerve edilmeyen bazı dokular yanında parasempatik sinirler ile inerve edilen organlarda, santral sinir sistemindeki hücrelerin plazma membranları üzerinde ve postgangliyonik sempatik kolinerjik sinirler ile inerve edilen bu dokular üzerinde bulunur.

Nikotinik reseptörler katyon iyon kanalları alt ünitelerinin oluştuğu transmembran polipeptit kısımlarıdır (Şekil 2-9). Bu reseptörler tüm otonomik gangliyonlardaki postgangliyonik hücreler, somatik motor liflerle inerve edilen kaskatlar ve bazı santral sinir sistemi nöronlarının plazma membranlarında yerleşmiştir (Şekil 2-1).

Yeterli dozda nonselektif kolinoseptör stimulanlar asetilkolinin hem eksitator hem de inhibitör etkileri başlattığı birçok etki yerine sahip olduğu için organlarda çok yaygın ve belirgin değişiklikler meydana getirir. Neyse ki ilaçlar selektif etkiye sahiptir ve arzu edilen etkiler, aynı tesirler önlenerek veya minimuma indirilerek sağlanabilir.

Etki selektifliği birkaç faktöre bağlıdır. Bazı ilaçlar selektif olarak ya muskarinik ya da nikotinik reseptörleri uyarır. Bazı ilaçlar tercihen nöromusküler kavşaklarda nikotinik reseptörler üzerinde daha az etkiye sahiptir. Organ selektivitesi uygun verilmiş yolu kullanılarak da (farmakokinetik selektivite) sağlanabilir. Örneğin, muskarinik stimulanlar sistemik etkileri minimuma indirirken oküler fonksiyonu değiştirmek için



Şekil 2-1: Kolinoseptör-aktif edici ilaçlar, reseptörler ve hedef dokular. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

göz yüzeyine lokal olarak verilebilir.

KOLİNERJİK AGONİSTLERİN ETKİ MEKANİZMASI

Direkt etkili kolinomimetik ilaçlar muskarinik veya nikotinik reseptörlere bağlanır ve aktive eder (Şekil 2-1). İndirekt etkili ilaçlar asetilkolini, kolin ve asetik asite hidrolize eden asetilkolin esterazı inhibe ederek temel etkilerini meydana getirir. İndirekt etkili ilaçlar asetilkolin esterazları inhibe ederek sinaptik aralık ve nöroefektör kavşakta endojen asetilkolin konsantrasyonunu artırır. Aşırı asetilkolin sırasıyla, kolinoseptörleri artan cevapları oluşturacak şekilde uyarır. Bu ilaçlar özellikle asetilkolinin fizyolojik olarak salıverildiği ve bu nedenle endojen asetilkolinin bulunduğu yerlerde etkinliğini artırır.

Bazı kolin esteraz inhibitörleri, psödokolin esterazları da inhibe eder. Bu inhibisyon, indirekt etkili kolinomimetik ilaçların etkisinde çok az etkilidir çünkü bu enzim sinaptik asetilkolin etkinin fizyolojik sonlanmasında önemli değildir. Bazı kuvaterner kolin esteraz inhibitörleri kolin esterazı bloke etmesi yanında direkt olarak nöromusküler nikotinik kolinoseptörleri aktive eden neostigmin yanında orta derecede direkt etkiye de sahiptir.

DİREKT-ETKİLİ KOLİNERJİK AGONİST İLAÇLARIN TEMEL FARMAKOLOJİSİ

Direkt-etkili kolinomimetik ilaçlar kimyasal yapısına göre kolin (asetilkolini kapsayan) ve alkaloid (muskarin ve nikotin gibi) esterleri olarak iki gruba ayrılabilir. Bu ilaçların çoğu iki reseptör üzerinde etkilere sahiptir; asetilkolin tipiktir. Bunların birkaçı muskarinik ya da nikotinik reseptör için yüksek oranda selektiftir. Klinik olarak yararlı ilaçların hiçbiri iki grupta reseptör alt tipleri için selektif değildir.

Kimyasal Yapısı ve Farmakokinetiği

Geniş olarak çalışılan dört önemli kolinesteri Şekil 2-2’de gösterilmiştir. Yüklü kuvaterner amin grupları yağda nispeten çözünemez. Kolin esteri olmayan birçok doğal olarak oluşan ve sentetik kolinomimetik ilaçlar tespit edilmiştir; bunların birkaçı Şekil 2-3’te gösterilmiştir. (S)-betanekol, muskarinik reseptörlere (R)-betanekolden yaklaşık 1000 kez daha güçlü steroSelektiftir.

Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Eliminasyon

Kolin esterleri hidrofilik olduğu için santral sinir sistemine çok az dağılır ve çok az absorbe edilir. Tümü GİS’te hidrolize olduğu halde, kolin esterazlara duyarlılığı belirgin olarak farklıdır. Asetilkolin çok hızlı hid-

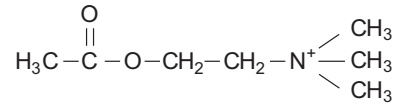
rolize edilir, yeterli konsantrasyonu sağlamak için İV olarak infüze edilmelidir. Büyük İV bolus enjeksiyon tipik olarak, 5-20 saniye süren kısa etkiye sahiptir. İnter-müsküler ve subkutan enjeksiyonu sadece lokal etkileri meydana getirir. Metakolin ve karbamik asit esterleri karbakol ve betanekol kolin esterazlarla hidrolize daha dirençlidir ve bu nedenle daha uzun etki gösterir. Metakolin ve betanekolün kimyasal yapısında bulunan β -metil grubu, nikotinik reseptöre etkinliği azaltır.

Tersiyer doğal kolinomimetik alkaloidler (pilokarpin, nikotin, lobelin; Şekil 2-3) verilmiş bölgesinden en iyi absorbe edilir. Nikotin, ciltten absorbe edilecek kadar yağda çözünebilir. Muskarin, kuvaterner amin, tersiyer aminlerden daha az GİS'ten absorbe edilir fakat bazı mantarlardaki gibi, sindirim yoluyla alındığında toksiktir ve beyne de geçebilir. Lobelin nikotine benzer bitki türevidir. Bu aminler başlıca böbreklerle atılır. İdrarın asitleştirilmesi tersiyer aminlerin klerensini hızlandırır.

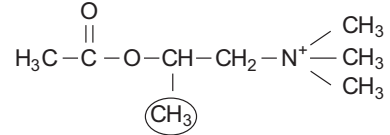
Farmakodinamiği

Parasempatik sinir sisteminin aktivasyonu iki ana mekanizma ile organ fonksiyonunu değiştirir. İlki, parasempatik sinirlerden salıverilen asetilkolin direkt olarak organ fonksiyonunu değiştirmek için efektör hücreler üzerinde muskarinik reseptörleri aktive eder. İkincisi, parasempatik sinirlerden asetilkolin salıverilmesini inhibe etmek için sinir sonlarında muskarinik reseptörlerle etkileşir. Bu mekanizma ile asetilkolin salıverilmesi ve dolaşımdaki muskarinik agonistler indirekt olarak parasempatik ve sempatik sinir sistemi etkilerini ve muhtemelen, NANK sistemleri düzenleyerek organ fonksiyonunu değiştirir.

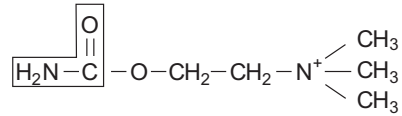
Muskarinik reseptör alt tipleri ligant bağlama çalışmaları ile klonlamalarla belirlenmiştir. Birçok selüler olay muskarinik reseptörler ve ikincil haberci/haberciler aktive edildiğinde oluşur. Tüm muskarinik reseptörlerin G proteinle bitişik tipler olduğu görülür (Tablo 2-1). Muskarinik agonist bağlanması inozitol trifosfat (IP3), diasilgliserol (DAG) kaskatını aktive eder. Bazı olaylar düz kas kalsiyum kanallarının açılmasında DAG'la ilişkilidir; IP3 endoplazmik ve sitoplazmik retikulumdan kalsiyum salıverir. Muskarinik agonistler selüler sGMP konsantrasyonlarını da artırır. Muskarinik reseptörlerin aktivasyonu kardiyak hücre membranına potasyum



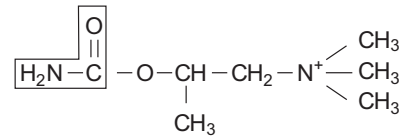
Asetilkolin



Metakolin
(asetil- β -metakolin)



Karbakol
(karbamoilkolin)



Betanekol
(Karbamoil- β -metilkolin)

Şekil 2-2: Dört kolin esterinin moleküler yapısı. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

inflüksunu da artırır (Şekil 2-4A); gangliyon ve düz kas hücrelerine ise azaltır. Bu etki aktive olmuş G protein $\beta\gamma$ alt ünitesinin kanala bağlanmasına aracılık eder. Sonuç olarak, bazı dokularda (ör. kalp, bağırsak) muskarinik reseptör aktivasyonu adenilil siklaz aktivitesini inhibe eder. Üstelik, muskarinik agonistler katekolaminler gibi hormonlarla neden olunan sAMP düzeylerinde artışı modüle eder ve adenilil siklaz aktivitesini azaltır. Bu etkiler organın stimülatör hormonlara fizyolojik cevabını azaltır.

Nikotinik reseptör aktivasyon mekanizması oldukça detaylı çalışılmıştır: (1) reseptör elektrik balığının organlarının membranlarında oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunur; (2) α -bungarotoksin, bazı yılan zehirlerinin bileşiği reseptörlere sıkıca bağlanır ve izolasyon işlemleri için bir markır olarak kolayca işaretlenebilir ve (3) reseptör aktivasyonu rol alan

Tablo 2-1: Kolinoseptörlerin özellikleri ve alt tipleri				
Reseptör Tipi	Diğer İsimler	Bulunduğu Yer	Yapısal Özellikler	Postreseptör Mekanizma
M ₁	-	Sinirler	Yedi transmembran segment, Gq/11 protein-bitişik	IP ₃ , DAG kaskatı
M ₂	Kalp M ₂	Kalp, sinir, düz kas	Yedi transmembran segment, Gi/o protein-bitişik	sAMP üretiminin inhibisyonu, K ⁺ kanallarının aktivasyonu
M ₃		Salgı bezleri, düz kas, endotelyum	Yedi transmembran segment, Gq/11 protein-bitişik	IP ₃ , DAG kaskatı
M ₄		SSS	Yedi transmembran segment, Gi/o protein-bitişik	sAMP üretiminin inhibisyonu
M ₅		SSS	Yedi transmembran segment, Gq/11 protein-bitişik	IP ₃ , DAG kaskatı
N _M	Kas tipi, son plak reseptör	İskelet kası nöromusküler kavşak	Pentamer [(α ₁) ₂ β ₁ 8γ]	Na ⁺ , K ⁺ depolarize edici kanal
N _N	Nöronal tip, gangliyon reseptör	SSS postgangliyonik hücre gövdesi, dendritler	α ve β alt üniteli pentamer, örneğin (α ₄) ₂ (β ₂) ₃ (SSS) veya α ₃ , α ₅ (β ₂) ₃ (gangliyon)	Na ⁺ , K ⁺ depolarize edici iyon kanalı

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

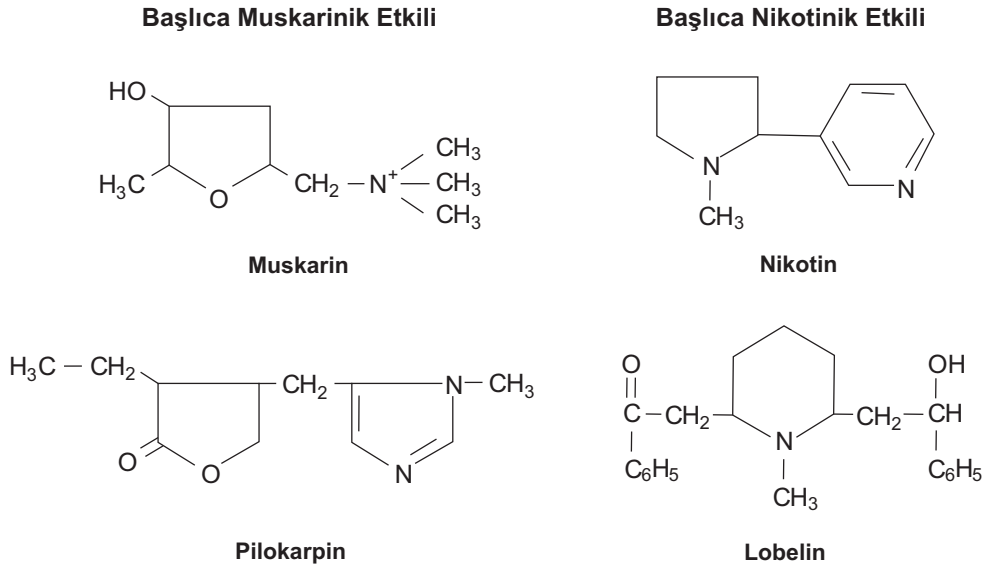
hücrelerde iyonik ve kolayca ölçülebilen elektriksel değişikliklerle sonuçlanır. Kas dokularında nikotinik değişiklikler dört tip glikoprotein alt üniteli bir pentamerdir (bir monomer iki kere oluşur) (total molekül ağırlığı 250.000) (Şekil 2-4B). Nöronal nikotinik reseptör α ve β alt ünitelerden ibarettir (Tablo 2-1). Her bir alt ünite dört transmembran segmente sahiptir. Nikotinik reseptör iki α alt ünite ve iki bitişik alt ünite (β, γ, ε) ile oluşan ara yüzeyde iki agonist bağlanma bölgesine sahiptir. Reseptör bölgesine bağlanan agonist konsantrasyon gradyentleri aşağısına hızla difüze olmak için sodyum ve potasyum iyonlarına müsaade eden proteinde (kanal açılması) yapısal değişimlere neden olur (kalsiyum iyonları da nikotinik reseptör iyon kanalları ile yükü taşıyabilir). İki reseptör bölgesinin birine agonist molekülün bağlanması kanal açılmasını

artırır; reseptör bölgesinin ikisine agonistin bağlanması açılma ihtimalini daha fazla artırır. Nikotinik reseptör aktivasyonu nöromusküler son plak membranı veya sinir hücresinin depolarizasyonuna neden olur. İskelet kasında, depolarizasyon kas hücre membranında yayılır ve kontraksiyona neden olur (Şekil 2-4B).

Nikotinik reseptörlerin uzun süre işgali efektör cevabı ortadan kaldırır; postgangliyonik nöron ateşlemeyi (gangliyonik etki) durdurur ve iskelet kası hücresi gevşer (nöromusküler son plak etki). Ayrıca, nikotinik agonistin devamlı bulunması kavşak sonrası membranın elektriksel düzelmesini önler. Bu nedenle “depolarize edici blok” durumu, reseptörün devamlı agonist işgali membran voltajının istirahat düzeyine geri dönmesi ile ilgilidir. Reseptör agonistle desensitize olur ve bu durum diğer agonistlerle düzeltilmesine refrakterdir.

Tablo 2-2: Kolin esterlerinin özellikleri			
Kolin esterleri	Kolin esteraza duyarlılık	Muskarinik etki	Nikotinik etki
Asetilkolin klorit	++++	+++	+++
Metakolin klorit	+	++++	-
Karbakol klorit	Önemsiz	++	+++
Betanekeol klorit	Önemsiz	++	-

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.



Şekil 2-3: Bazı kolinomimetik alkaloidlerin yapısı. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Organ Sistem Etkileri

Muskarinik kolinoseptör stimulanların direkt organ sistem etkilerinin çoğu parasempatik sinir stimülasyon etkilerinin ve muskarinik reseptörlerin dağılımının bilinmesinden kolayca çıkarılabilir. Asetilkolin gibi tipik ilaçların etkileri Tablo 2-3'te verilmiştir. Nikotinik etkiler benzer şekilde otonomik ganglion ve iskelet kası motor son plak fizyolojisinin bilinmesinden çıkarılabilir.

Göz

Konjonktival keseye muskarinik agonistler uygulandığında iris sfinkter kasının (miyozisle sonuçlanır) ve siliyer kasın (akomodasyonla sonuçlanır) kontraksiyonuna neden olur. Sonuç olarak, iris anterior bölme açısından uzağa çekilir ve siliyer kasın tabanında trabeküler ağ açılır. İki etki Schlemm kanalına aköz humörün akışını kolaylaştırır (ön bölmenin drenajı).

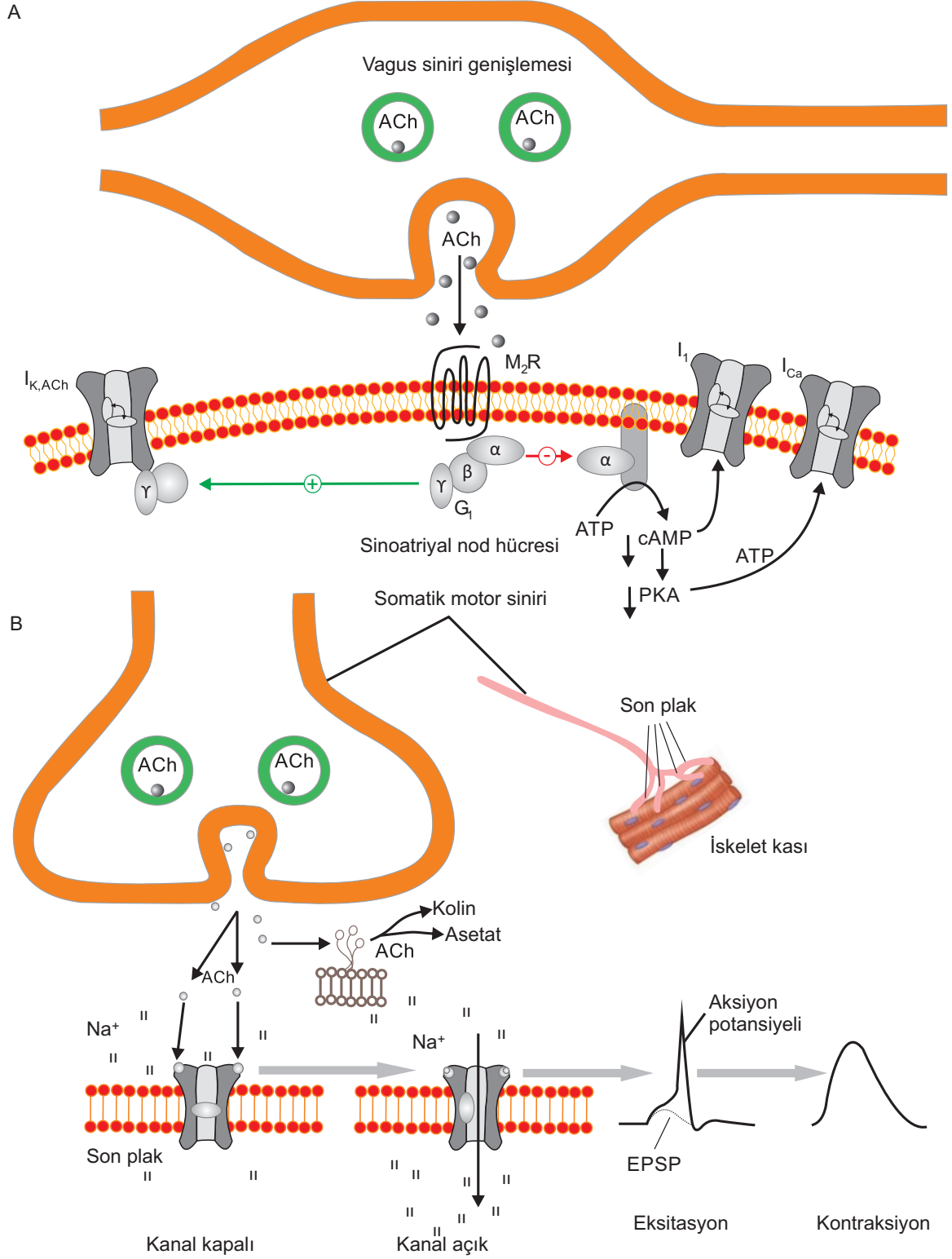
Kardiyovasküler Sistem

Muskarinik agonistlerin primer kardiyovasküler etkileri; perifer vasküler rezistans azalma ve kalp hızında değişiktir. Tablo 2-3'te verilen direkt etkiler önemli homeostatik reflekslerle modifiye edilir. İnsanlarda asetilkolinin minimal etkili dozlarının (ör.

20-50 mcg/dk.) İV infüzyonları kan basıncında azalmayla sonuçlanan, kalp atış hızında refleks artışlarla ilgili, vazodilatasyona neden olur. Asetilkolinin daha büyük dozları bradikardi meydana getirir ve hipotansiyona ilaveten atriyoventriküler iletim hızı yavaşlar.

Muskarinik uyarıcılardan direkt kardiyak etkiler aşağıdaki gibidir: (1) sinoatriyal ve atriyoventriküler nodül hücrelerinde, Pürkinje hücrelerinde, atriyum ve ventrikül kas hücrelerinde de potasyum akımında ($I_{K(Ak)}$) artış; (2) kalp hücrelerinde yavaş içe doğru kalsiyum akımında (I_{Ca}) azalma ve (3) diyastolik depolarizasyonun temelini oluşturan hiperpolarizasyon-aktif akımda (I_f) azalma (Şekil 2-4A). Tüm bu etkiler M_2 reseptörlerle olur ve *pacemaker* yavaşlamasına katkı sağlar. Etki (1) ve (2) hiperpolarizasyona neden olur, aksiyon potansiyeli süresi azalır ve atriyum ve ventrikül hücrelerinin kontraktilitesi azalır. M_2 reseptörlerinin yokluğu sinoatriyal düğümde karbakolün negatif kronotropik etkisini ve vagal uyarının bradikardik etkisini ortadan kaldırır.

Muskarinik agonistlerle meydana gelen sinoatriyal ve atriyoventriküler iletimin direkt yavaşlaması, refleks sempatik akışla dengelenir. Sonuçta oluşan sempatik-parasempatik etkileşim komplekstir çünkü sempatik



Şekil 2-4: Muskarinik ve nikotinik sinyal mekanizmaları (A, B). Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Tablo 2-3: Direkt etkili kolinoseptör stimulanların etkileri

Organ	Cevap
Göz	
İris Sfinkter Kası	Kontraksiyon (miyozis)
Siliyer Kas	Yakını görme için kontraksiyon
Kalp	
Sinoatriyal Düğüm	Hızda azalma (negatif kronotrop)
Atriyum	Kontraktilite gücünde azalma (negatif inotrop), Refrakter periyotta artış
Atrioventriküler Nodül	İletim hızında azalma (negatif dromotrop). Refrakter periyotta artış
Ventrikül	Kontraktilite gücünde küçük azalma
Kan Damarları	
Arterler	Dilatasyon (EDFR ile), kontraksiyon (yüksek doz direkt etki)
Venler	
Akciğer	
Bronşiyal Kas	Kontraksiyon (bronkokonstriksiyon)
Bronşiyal Bez	Stimülasyon
Gastrointestinal Sistem	
Motilite	Artış
Sfinkterler	Gevşeme
Sekresyon	Stimülasyon
Mesane	
Detrüsör	Kontraksiyon
Trigon ve Sfinkter	Gevşeme
Bezler	
Ter, salgı, gözyaşı, nazofaringeal	Sekresyon artışı

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

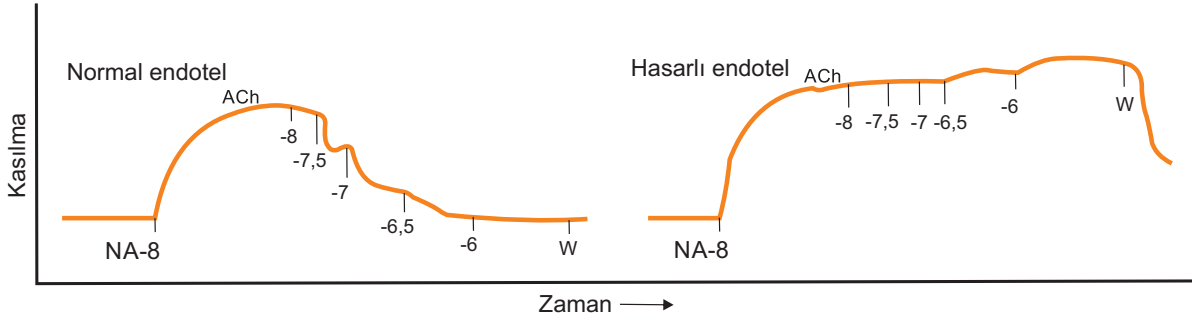
etkinliğin muskarinik modülasyonu, norepinefrin salıverilmesinin inhibisyonu ile kavşak sonrası hücrel etkilerle oluşur. Postgangliyonik parasempatik sinir uçlarında bulunan muskarinik reseptörler asetilkolin ile uyarıldığında salıverilmesi inhibe olur (otoreseptör). Bu nedenle kalp üzerindeki net etki kalp ve damarlardaki agonistin lokal konsantrasyonuna ve refleks cevap düzeyine bağlıdır.

Ventriküllerin parasempatik inervasyonu atriyumunkinden çok daha azdır; ventriküler muskarinik reseptörlerin aktivasyonu atriyumda görülenden çok daha az fizyolojik etkiye neden olur.

İntakt organizmada, muskarinik agonistlerin intravasküler enjeksiyonu belirgin vazodilatasyon meydana getirir. İzole kan damarlarında yapılan çalışmalarda, bu ilaçlara kontraktıl cevap olduğu görülmüştür. Günümüzde asetilkolinin neden olduğu

vazodilatasyon, intakt endotelium gerektirir ve bu vazodilatasyon M_2 reseptörlerin aktivasyonu ile ortaya çıkar (Şekil 2-5). Muskarinik agonistler endotel hücrelerinden, NO olarak belirlenen, endotel-türevi gevşetici faktör salıverir. NO damar düz kasına difüze olur, guanil siklazı aktive eder ve sGMP artar, gevşemeyle sonuçlanır. Endoteliumla hazırlanan izole damarlar intakt organizmada görülen vazodilatasyonu meydana getirir. Asetilkolinin gevşetici etkisi 3×10^{-7} M reseptörde maksimumdur (Şekil 2-5). Bu etki endotelium yokluğunda görülmez ve 10^{-7} M'den daha yüksek konsantrasyonda, asetilkolin kontraksiyona neden olur. Bu M_2 reseptörlerinin aktivasyonun IP_3 üretimini uyardığı ve intraselüler kalsiyumu artırdığı damar düz kası üzerinde asetilkolinin direkt etkisiyle sonuçlanır.

Otonomik sinirler koroner arteriyoler tonusu düzenler. Postgangliyonik parasempatik sinirlerden salıverilen



Şekil 2-5: Endotelial hücrelerdeki muskarinik reseptörlerin asetilkolin ile aktivasyonu. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

asetilkolin yukarıda açıklandığı gibi insanlarda NO/sGMP yolağı ile koroner arteriyoler düz kası gevşetir. Ateroskleroziste olduğu gibi, endotelium hasarı bu etkiyi ortadan kaldırır ve asetilkolin arteriyel düz kası kasabilir ve vazokonstriksiyon meydana getirebilir. Çizgili kasın sempatik kolinerjik innervasyonu vardır, fakat bu damar yataklarında vazodilatasyona neden olan asetilkolin deneysel olarak doğruluğu kanıtlanmamıştır. Üstelik asetilkolinden daha çok NO nöronlardan salıverilebilir. Fakat bu damar yatağı endotelial ve düz kas hücrelerinde M_3 reseptörlerin bulunmasından dolayı ekzojen kolin esterlerine cevap verir.

Tüm kolin esterlerinin kardiyovasküler etkileri asetilkolininkine benzer; sadece etki süreleri ve potenslerinde farklılıklar bulunur. Metakolin, karbakol ve betanekol asetilkolin esteraza rezistan olduğundan dolayı, İV olarak verilen daha düşük dozları asetilkolininkine benzer etkiler meydana getirmek için yeterlidir ve bu sentetik kolin esterlerinin etki süresi daha uzundur. Kolinomimetik doğal alkaloidler ve sentetik analoglarının kardiyovasküler etkileri de genelde asetilkolininkine benzerdir.

Pilokarpin yukarıdaki durum dışında ilginçtir. İV verilirse, kısa hipotansif cevaptan sonra hipertansiyon meydana getirebilir. Daha uzun süren hipertansif etki K^+ kanallarını kapatan ve yavaş eksitator (depolarize edici) postsinaptik potansiyelleri ortaya çıkaran postgangliyonik hücre membran M_1 reseptörlerinin aktivasyonu ile neden olunan sempatik gangliyonik akışa neden olabilir. Hipotansif etki gibi, bu etki anti-muskarinik ilaç, atropinle bloke edilebilir.

Solunum Sistemi

Muskarinik stimülanlar bronşiyal düz kasları ka-

sar. Ayrıca trakeobronşiyal mukozal bez salgısını uyarır. Bu etki kombinasyonu, özellikle astımlı bireylerde, bazen semptomlara neden olur. Muskarinik agonistlerle oluşan bronkokonstriksiyon M_3 reseptörü eksik hayvanlarda görülmez.

Gastrointestinal Sistem

Parasempatik sinir sistemi stimülasyonu olarak, muskarinik agonistlerin verilmesi sindirim kanalının salgı ve motor aktivitesini artırır. Salgı ve gastrik bezler güçlü bir şekilde uyarılır. Tüm sindirim kanalında peristaltik aktivite artar ve sfinkterlerin çoğu gevşer. Bu organ sisteminde kontraksiyonun uyarılması düz kas hücre membranı depolarizasyon ve kalsiyum girişi artışı kapsar. Muskarinik agonistler M_2 ve M_3 eksik mutant farelerde ileumun kontraksiyonuna neden olmaz. M_3 reseptör düz kas kontraksiyonunun direkt aktivasyonu için gereklidir ve M_2 reseptör ise semptomimetik ilaçlarla neden olunan gevşemeyi ve sAMP üretimini azaltır.

Genitoüriner Kanal

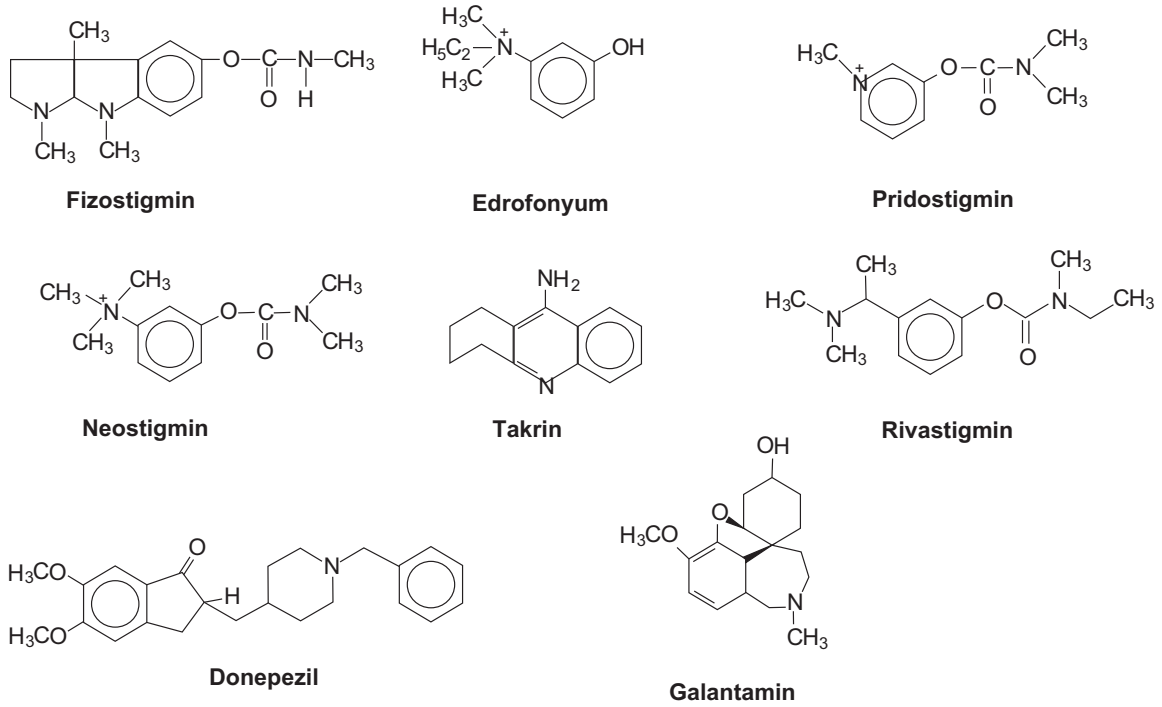
Muskarinik agonistler detrusor kası kasar ve mesanenin trigon ve sfinkter kaslarını gevşetir. İdrar kesesinde M_2 ve M_3 reseptörlerin fonksiyonu bağırsak düz kaslarındakine benzer. İnsan uterusu muskarinik agonistlere duyarlı değildir.

Salgı Bezleri

Muskarinik agonistler; termoregülatör ter, lakrimal ve nazofaringeal bez salgısını uyarır.

Santral Sinir Sistemi

Santral sinir sistemi; hem nikotinik hem de muskarinik reseptör içerir ve muskarinik reseptörden nispeten daha zengin olan beyin ve nikotinik reseptörden zengin olan omurilikten ibarettir.



Şekil 2-6: Kolin esteraz inhibitörleri. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

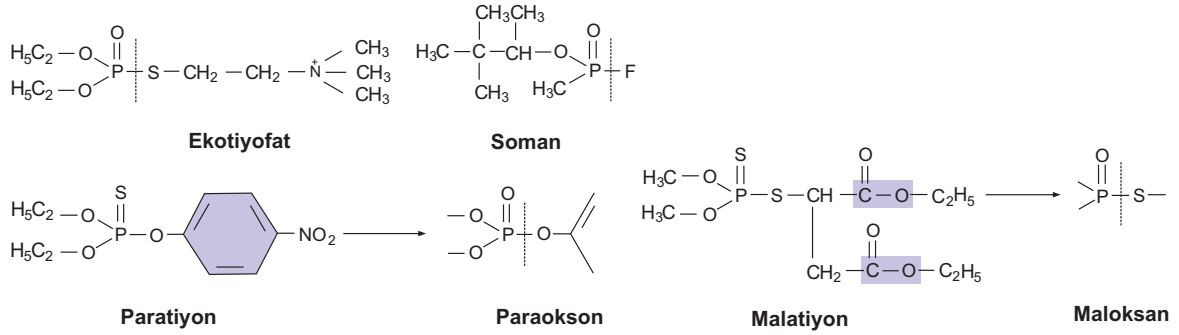
Santral sinir sisteminde 5 muskarinik reseptör alt tipi tespit edilmiştir. M_3 ile M_1 'in rolü *knockout* farelerde deneylerle analiz edilmiştir. M_1 alt tipi bilişsel süreçlerde görev alan beyin bölgesinde oldukça fazladır. M_1 reseptörlerin bulunmaması ön beyinde bozulan nöronal yapı ile ortaktır ve pilokarpin M_1 mutant farelerde konvülsiyonlara neden olmaz. Sentetik muskarinik agonist oksotremorinin (tremor, hipotermi ve antinosisepsiyon) santral sinir sistemi etkileri homozigot mutant M_2 reseptörlü farelerde eksiktir. Özellikle hipotalamusta bulunan M_3 reseptör eksikliğinde, hayvanlarda iştah ve vücut yağ kitlesi azalır.

Nikotin muskarinik reseptörlere göre daha az olmasına rağmen, nikotin ve lobelin (Şekil 2-3) beyin sapı ve kortekste önemli etkilere sahiptir. Nikotinik reseptörlerin aktivasyonu presinaptik ve postsinaptik bölgede oluşur. Presinaptik nikotinik reseptörler birçok nörotransmitterin salıverilmesini (glutamat, serotonin, GABA, dopamin ve norepinefrin) sağlar. Asetilkolin hipokampusta α_3 β_4 reseptörlerle norepinefrin salıverilmesini düzenler ve hipokampus ve kortekste

nöronlardan asetilkolin salıverilmesini inhibe eder. α_4 β_2 oligomer, beyindeki en fazla nikotinik reseptör agonist için çok yüksek afiniteye sahiptir. Nikotine kronik maruz kalınma yüksek-afiniteli agonist bağlanmasını artırır ve bu mezolimbik sistemde dopaminin daha fazla salıverilmesine müsaade eder. Bu etki tütünden absorbe edilen nikotinin hafif dikkat sağlayıcı etkisine ve bağımlılık özelliğine katkı sağlar. β_2 alt üniteleri yeniden yapı deneyimleri geciktirdiğinde, asetilkolin bağlanması dopamin salıverilmesindeki gibi azalır. Yüksek konsantrasyonlarda, nikotin solunum merkezinin uyarılması, tremor ve emezisi azaltır. Daha yüksek dozlarda, nikotin fetal komayla sonlanan konvülsiyonlara neden olur. Nikotinin kolayca absorbe olması ve santral sinir sistemi üzerinde letal etkilere sahip olması; nikotinin insektisit olarak kullanılma temelini oluşturur.

Perifer Sinir Sistemi

Otonom gangliyon, nikotinik sinaptik etkinin önemli yeridir. Nikotinik ajanlar (Şekil 2-3) nikotinik reseptörlerin belirgin aktivasyonuna neden olur ve postgangliyonik nöronlarda aksiyon potansiyelini başlatır (Şekil 2-4). Nikotinin otonom gangliyonlardaki nikotinik reseptör-



Şekil 2-7: Organofosfat kolin esteraz inhibitörleri. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

lere afinitesi iskelet kası nikotinik reseptörlere göre daha yüksektir. Otonom gangliyonlardaki nikotinik reseptörlerin aktivasyonu sonucu hem parasempatik hem de sempatik etkiler oluşur; fakat kardiyovasküler sistemde, nikotinik etkileri başlıca semptomatiktir. Belirgin hipertansiyon nikotinik parenteral enjeksiyonu ile meydana gelir; bradikardi ile değişebilir. Gastrointestinal ve üriner kanalda, etkiler büyük oranda parasempatomimetiktir; bulantı, kusma, diyare ve idrarın boşalması genelde gözlemlenir. Uzun süre maruz kalınma gangliyonun depolarizan blokajı ile sonlanabilir.

Nöronal nikotinik reseptörler duyu sinir uçlarında da bulunur. Nikotinik stimülanlarla bu reseptörlerin aktivasyonu ve muskarinik stimülanlarla glomus hücrelerindeki muskarinik reseptörlerin aktivasyonu solunum değişiklikleri ve vagal boşalımı içeren kompleks medüler cevapları oluşturur.

Nöromüsküler Kavşak

Nöromüsküler son plakta nikotinik reseptörler otonomik gangliyondaki reseptörlere benzer fakat aynı değildir (Tablo 2-1). İkisi de asetilkolin ve nikotine cevap verir. Nikotinik agonist direkt olarak uygulandığında, son plak depolarizasyonu ile sonuçlanır ve sodyum, potasyum iyonlarının permeabilite artışına neden olur. Hızlı hidrolize olmayan depolarize edici nikotinik ilaçlar depolarizasyon blokajının hızlı gelişmesine neden olur; membran repolarize olduğu zaman bile transmisyon blokajı devam eder. Bu son faz blok, iskelet kasında gevşek paralizi olarak belirir.

İNDİREKT ETKİLİ KOLİNERJİK AGONİST İLAÇLARIN TEMEL FARMAKOLOJİSİ

Otonomik ve somatik sinirlerden salıverilen asetilkolinin etkisi molekülün enzimatik hidrolizi ile sonlanır. Hidroliz kolinerjik sinapslarda yüksek konsantrasyonlarda bulunan asetilkolin esteraz etkisiyle sağlanır. İndirekt etkili kolinomimetiklerin bazıları nikotinik reseptörler üzerinde direkt etkilere sahip olduğu halde, bu enzimin aktif bölgesine bağlanır. Grup üyeleri arasındaki ana farklılık kimyasal ve farmakokinetiktir (farmakodinamik etkileri yaklaşık aynıdır).

Kimyasal Yapısı ve Farmakokinetiği

Kimyasal Yapısı

Üç kimyasal grup kolin esteraz inhibitörü vardır: (1) basit alkoller bulunduran kuvaterner amin grubu örneğin edrofonyum; (2) kuvaterner veya tersiyer amin gruplarına sahip alkollerin karbamik asit esterleri (karbamatlar, ör. neostigmin); (3) fosforik asitin organik türevleri (organofosfatlar, ör. ekotiyofofat). İlk iki grubun örnekleri Şekil 2-6'da gösterilmiştir. Edrofonyum, neostigmin ve piridostigmin hekimlikte kullanılan sentetik kuvaterner amonyum ilaçlardır. Fizostigmin (eserin) tedavide de kullanılan yağda oldukça fazla çözünebilen doğal olarak oluşan tersiyer amindir. Karbaril çok yüksek yağda çözünürlüğü için düşünülmüş karbamat insektisidlerin en önemli üyesidir ve santral sinir sistemine dağılımı ve insektlere absorpsiyonu çok hızlıdır.

50.000 tane olduğu tahmin edilen organofosfatların birkaçı Şekil 2-7'de gösterilmiştir. Organofosfatların çoğu (Ekotiyofofat hariç) yüksek oranda yağda çözünebilen

Tablo 2-4: Kolin esteraz inhibitörlerinin terapötik kullanımları ve etki süreleri

	Kullanım Alanları	Etki Süreleri
Alkoller		
Edrofonyum	Miyasteniya gravis, ileus, aritmiler	5-10 dk.
Karbamat ve İlgili Bileşikler		
Neostigmin	Miyasteniya gravis, ileus	0,5-2 saat
Piridostigmin	Miyasteniya gravis	3-6 saat
Fizostigmin	Glokom	0,5-2 saat
Ambenonyum	Miyasteniya gravis	4-8 saat
Demekariyum	Glokom	4-6 saat
Organofosfatlar		
Ekotiyofat	Glokom	100 saat

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

sıvılardır. Ekotiyofat, tiyokolin türevi olup, klinikte değerlidir çünkü diğer organofosfatlardan çok daha uzun etki sürelidir fakat sulu solüsyonda daha dayanıklıdır. Soman oldukça güçlü “sinir gazı”dır. Paratiyon ve malatiyon inaktif olan trifosfat (sülfür içeren fosfat) *prodrug*’lardır; hayvan ve bitkilerde fosfat türevlerine dönüşür ve insektisit olarak kullanılır.

Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Eliminasyon

Konjonktiva, cilt ve akciğerlerden kuvaterner karbamatların absorpsiyonu oldukça zayıftır çünkü pozitif yüklüdürler. Bu nedenle, oral uygulamalar için parenteral uygulamalara göre çok daha yüksek dozlar gerekir. Santral sinir sistemine dağılımı önemsizdir. Buna karşın, fizostigmin tüm bölgelerden iyi absorbe edilir ve göze lokal uygulanabilir (Tablo 2-4). Santral sinir sistemine dağılır ve daha polar kuvaterner karbamatlardan daha toksiktir. Karbamatlar sulu solüsyondan nispeten dayanıklıdır fakat kolin esterazlar yanında nonspesifik esterazlarla metabolize edilebilir. Fakat etki süresi inhibitör enzim kompleksinin başlıca stabilitesi ile tespit edilebilir.

Organofosfat kolin esteraz inhibitörleri (Ekotiyofat dışında) cilt, akciğer, sindirim kanalı ve konjonktivadan iyi absorbe edilir, bu nedenle insektisit olarak yüksek oranda etkili ve insanlar için toksiktir. Bunlar suda çözöldürüldüklerinde karbamatlardan nispeten daha az dayanıklıdır ve bu nedenle çevrede kısıtlı ya-

rı-ömre sahiptir. Ekotiyofat çoğu organofosfattan daha dayanıklıdır ve daha yüksek oranda polardır. Oftalmik solüsyon için sudaki solüsyonu kullanıldığında, haftalarca aktif kalır.

Tiyofosfat insektisitler (paratiyon, malatiyon ve ilgili bileşikler) yağda çok fazla çözünür ve tüm yollardan hızla absorbe edilir. Vücutta oksijen analoglarına dönüşerek aktive edilmelidir (Şekil 2-7). Malatiyon ve diğer organofosfat insektisitler kuşlar ve memelilerde inaktif ürünlere diğer yollarla hızla metabolize edilir fakat insektisitlerde meydana gelmez; bu ilaçlar bu nedenle genel halk sağlığı açısından güvenlidir. Maalesef balıklar malatiyonu detoksifiye edemez ve balıkların önemli bir kısmı bu ilaçların yoğun kullanımı ile ölmüştür. Paratiyon vertebralılarda detoksifiye edilmez; bu nedenle insanlarda malatiyondan çok daha toksiktir.

Ekotiyofat dışında tüm organofosfatlar santral sinir sistemi dahil vücudun tüm kısımlarına dağılır. Bu nedenle, santral sinir sistemi toksisitesi bu ilaçlarla zehirlenmenin en önemli unsurudur.

Farmakodinamiği

Asetilkolin esteraz bu ilaçların ana hedefidir fakat bütirikolin esteraz da inhibe edilir. Asetilkolin esteraz oldukça aktif bir enzimdir. Başlangıç katalitik basamakta, asetilkolin enzimin aktif bölgesine bağlanır ve hidrolize edilir; serbest kolin ve asetile enzim oluşur. İkinci basamakta, kovalent asetil-enzim bağı su ilavesi ile (hidrasyon) ayrılır. Tüm işlevler yaklaşık 150 mikrosaniyede oluşur.

Tüm kolin esteraz inhibitörleri asetilkolin esterazı inhibe ederek kolinoseptörlerde endojen asetilkolinin konsantrasyonunu artırır. Fakat enzim ile etkileşimlerinin moleküler detayları yukarıda bahsedilen üç kimyasal alt gruba göre değişir.

Edrofonyum örneğindeki ilk grup kuvaterner alkoller içerir. Bu ilaçlar reversibl olarak aktif bölgeye elektostatik ve hidrojen bağları ile bağlanır, bu nedenle asetilkolinin ulaşmasını önler.

Enzim-inhibitör kompleks: kovalent bağ içermez ve kısa yarı ömre sahiptir (2-10 dk.). İkinci grup, neostigmin ve fizostigmin gibi karbamat esterlerini içerir. Bu ilaçlar asetilkolin için ifade edildiği gibi iki basamaklı hidroliz zincir analoguna uğrar. Fakat karbamillenmiş-enzimin kovalent bağı ikinci işleve (hidrasyon) daha rezistandır ve bu basamak uzun sürer (30 dk.-6 saat arası). Üçüncü grup organofosfatlardır. Bu ilaçlar fosforilenmiş aktif bölgeyle sonuçlanan, enzimle bağlanır ve hidrolize uğrar. Kovalent fosfor-enzim bağı oldukça dayanıklıdır ve çok yavaş bir hızda suda hidrolize olur. Başlangıç bağlanma-hidroliz basamağından sonra, fosforlu enzim kompleksi **yaşlanma** olarak isimlendirilen işleme uğrar. Bu işlem inhibitörün oksijen fosfor bağlarından birinin kırılmasını sağlar ve ilaveten fosfor-enzim bağını güçlendirir. Yaşlanma hızı organofosfat bileşiği ile değişir. Örneğin, yaşlanma, kimyasal savaş ilacı olan soman ile 10 dk. ve VX (sinir gazı) ajan ile 48 saat içerisinde oluşur. Yaşlanma oluşmadan önce verilirse, pralidoksim gibi güçlü nükleofiller fosfor-enzim bağını yıkabilirler ve organofosfat insektisit zehirlenmesi için “kolin esteraz rejeneratörü” olarak kullanılabilirler. Eskime (yaşlanma) oluştuğunda, enzim inhibitör kompleks oksim rejeneratör bileşiklerle bile, daha dirençli ve parçalanmaları daha güçtür.

Organofosfat inhibitörler bazen “irreversibl” kolin esteraz inhibitörleri olarak da isimlendirilir ve edrofonyum ve karbamatlar etki süreleri farklı olduğundan dolayı “reversibl” inhibitörleridir.

Organ ve Sistemler Üzerindeki Etkileri

Kolin esteraz inhibitörlerinin en belirgin farmakolojik etkileri kardiyovasküler ve GİS, göz ve çizgili kas nöromusküler kavşak üzerinedir. Ana etki endojen ase-

tilkolinin etkilerini artırmak olduğu için, bu etkiler direkt etkili kolinomimetik agonistlerin etkilerine benzer.

Santral Sinir Sistemi

Düşük konsantrasyonlarda, yağda çözünebilir kolin esteraz inhibitörleri elektroensefalogram ile belirlenen çeşitli değişikliklere neden olur. Daha yüksek konsantrasyonlarda, koma ve solunum durmasının izlediği, yaygın konvülsiyonlara neden olurlar.

Kardiyovasküler Sistem

Kolin esteraz inhibitörler kolinerjik inervasyonun olduğu nöroefektör hücreler (kalp ve vasküler düz kaslar) asetilkolin reseptörlerde ve kalbe ulaşan hem sempatik hem de parasempatik aktiviteyi artırabilirler.

Kalpde, parasempatik etkiler predominanttır. Bu nedenle, edrofonyum, fizostigmin veya neostigmin gibi kolin esteraz inhibitörler kalp üzerinde vagal sinir aktivasyonunun etkilerini taklit ederler. Negatif kronotropik, dromotropik ve inotropik etkiler meydana gelir; kalp verimi düşer. Kalp verimindeki düşme bradikardi, atriyum kontraktile azalması ve ventriküler kontraktilede bazı azalmalara katkı sağlar. Son etki kavşak sonrası selüler sempatik etkilerin inhibisyonu yanında norepinefrin salıverilmesinin kavşak öncesi inhibisyonun sonucu olarak oluşur.

Kolin esteraz inhibitörleri çoğu damar yatakları kolinerjik inervasyondan yoksun olduğu için (koroner damarlar dışında) damar düz kasları üzerinde direkt etki ile minimal etkilere sahiptir. Orta dozlarda, kolin esteraz inhibitörleri, kuvaterner nitrojen bileşiklerde sempatik gangliyonda ve yağda çözünebilir ilaçlarda da santral sinir sisteminde başlatılan sistemik vasküler rezistans ve kan basıncındaki artışa neden olur. Santral ve periferik sinir sisteminde etkili atropin, kan basıncı artışını ve plazma norepinefrin artışını önler.

Kolin esteraz inhibitörlerinin orta dozlarının net kardiyovasküler etkileri kan basıncında yükselmeye sonuçlanan artan vasküler rezistans (hipertansiyonlu Alzheimer hastalarda kolin esteraz inhibitörleri ile tedavi esnasında kan basıncı antihipertansif ilaçla kontrol altında tutularak izlenmelidir), kalp veriminde düşme ve ılımlı bradikardiden ibarettir. Kolin esteraz inhibitörleri yüksek dozlarda belirgin bradikardi oluşturur, kalp verimini önemli ölçüde azaltır ve sonradan hipotansiyona neden olur.

Nöromusküler Kavşak

Kolin esteraz inhibitörleri iskelet kası nöromusküler kavşakta önemli terapötik ve toksik etkilere sahiptir. Düşük (terapötik) konsantrasyonlar fizyolojik olarak salıverilen asetilkolinin etkilerini uzatır ve yoğunlaştırır. Bu özellikle miyasteniya gravisli veya kürar-benzeri nöromusküler bloke edici ilaçlarla kas zayıflığında kontraksiyon gücünü artırır. Daha yüksek dozlarda, asetilkolinin birikmesi kas liflerinin fibrilasyonu ile sonuçlanır. Motor sinirlerin ters yönde ateşlenmesi tüm motor üniteyi etkileyen fasikülasyonlarla sonuçlanarak da oluşabilir. Asetilkolin esterazın belirgin inhibisyonu ile depolarize edici nöromusküler blokaj süksinilkolinde görüldüğü gibi nondepolarize edici faz ile izlenebilir ve oluşur.

Bazı kuvaterner karbamat kolin esteraz inhibitörleri, örneğin neostigmin nöromusküler kavşakta ilave direkt nikotinik agonist etkiye sahiptir. Bu özelliği ile miyasteniya tedavisinde etkilidir.

KOLİNERJİK AGONİST İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Kolinomimetiklerin ana terapötik kullanımı göz (glokom, akomodatif esotropi), gastrointestinal ve üriner kanal (postoperatif atoni, nörojenik mesane), nöromusküler kavşak (miyasteniya gravis, kürarın neden olduğu nöromusküler paralizi) ve çok nadir olarak kalp (bazı atriyal aritmiler) hastalıklarıdır. Kolin esteraz inhibitörleri bazen atropinin aşırı dozunun tedavisinde kullanılır. Birçok yeni kolin esteraz inhibitörü Alzheimer hastalığı olanları tedavi etmek için kullanılmaktadır.

Göz

Glokom intraoküler basınç artışı ile karakterize bir hastalıktır. Muskarinik stimulanlar ve kolin esteraz inhibitörleri aköz hümanın akışını kolaylaştırarak ve sekresyon hızını azaltarak **siliyer bölgenin kontraksiyonuna** neden olarak intraoküler basıncı azaltır. Geçmişte glokom, ya direkt agonistler (pilocarpin, metakolin, karbakol) ya da kolin esteraz inhibitörleri (fizostigmin, demekariyum, ekotiyofat, isofluorofat) ile tedavi edilirdi.

Kronik glokom için, bu ilaçlar yerine büyük oran-

da lokal β -blokerler ve prostaglandin türevleri kullanılmaktadır.

Akut dar açılı glokom sürekli düzelme için genelde cerrahi işlem gerektirmesine rağmen, başlangıçta ilaçlarla tedavi edilen acil bir olaydır. Başlangıç tedavi diğer ilaçlar yanında direkt muskarinik agonist ve kolin esteraz inhibitörü (ör. pilokarpin+fizostigmin) kombinasyonundan ibarettir. İntraoküler basınç kontrol edildiği ve görüş tehlikesi azaldığında, hasta cerrahi işlem için (iridektomi) için hazırlanabilir. Açık açılı glokom ve sekonder glokomun bazı tipleri geleneksel cerrahi işlemle düzeltilmeye uygun olmayan kronik hastalıklardır.

Genç çocuklarda akomodatif esotropia bazen kolino-mimetik ilaçlarla tedavi edilir. Dozaj glokomda kullanı-lana benzer veya daha yüksektir.

Gastrointestinal ve Üriner Kanal

Obstrüksiyonun olmadığı ancak düz kas aktivitesinin deprese olduğu klinik bozukluklarda, direkt veya indirekt etkili kolinomimetik ilaçlar kullanılabilir. Bu bozukluklar postoperatif ileus (cerrahi işleme müteakiben bağırsak atonisi veya paralizisi) ve konjenital megakolonu kapsar. İdrar retansiyonu postoperatif olarak veya postpartum oluşabilir veya omurilik hasarı veya hastalığına (nörojenik mesane) bağlı olabilir. Kolino-mimetikler de bazen reflü özofajitli hastalarda alt özofageal sfinkter tonusunu artırmak için kullanılır. Kolin esterlerinden betanekol, bu bozukluklar için en yaygın kullanılanıdır. Genelde oral olarak günde 3-4 kez 10-25 mg dozda kullanılır. İdrar retansiyonlu hastalarda, betanekol 5 mg dozda uygulanır ve gerek görüldüğünde 30 dk. içinde tekrarlanır. Kolin esteraz inhibitörlerinden, neostigmin bu uygulama için en yaygın kullanılanıdır. Mesane atonisi veya paralitik ileus için neostigmin 0,5-1 mg dozda s.c. olarak verilebilir. Hastalar ağız kuruluğuna dirençli ise 15 mg oral verilebilir. Tüm bu uygulamalarda, hekim mekanik bir tıkanıklığının olmadığından kesin emin olmalıdır.

Pilocarpin, ağız kuruluğunun tedavisinde tükürük sekresyonunu arttırmak için kullanılır. Asetilkolinin ku- inoslidin türevi sevimelin türevi, tükürük bezlerinin radyasyon hasarı ile meydana gelen ve Sjogren's sendromu ile ilgili ağız kuruluğu tedavisi için kullanılan yeni di- rekt etkili muskarinik agonisttir.

Nöromüsküler Kavşak

Miyasteniya gravis iskelet kası nöromüsküler kavşağı etkileyen otoimmün hastalıktır. Bu hastalıkta antikorlar nikotinik reseptör-kanal kompleksinin $\alpha 1$ alt ünitesinde bulunan ana immünolojik bölgeye karşı meydana gelir. Antikorlar myastezia hastalarının %85'inde tespit edilmiştir. Antikorlar nikotinik reseptör fonksiyonu (1) internalizasyonlarını ve yıkımını uyaran bir işlev, çapraz-bağlanan reseptörler; (2) postsinaptik membranın lizisine neden olarak; (3) nikotinik reseptöre bağlanarak ve fonksiyonu inhibe ederek azaltır. Sık görülen bulgular pitozis, diplopi, konuşmada ve yutkunmada güçlük ve halsizliktir. Birçok hastalık solunum için gerekli tüm kanalları etkileyebilir. Bu hastalıklar d-tübokürarin ve benzer nondepolarizan bloke edici ilaçlarla meydana gelen nöromüsküler paraliziye benzer. Miyasteniyalı hastalar, kürari form ilaçlar ve aminoglikozitler gibi, nöromüsküler transmisyonu etkileyen diğer ilaçların etkilerine oldukça duyarlıdır.

Kolin esteraz inhibitörleri-fakat direkt etkili asetilkolin reseptör agonistleri değil- miyasteniya tedavisinde oldukça değerlidir. Oküler miyasteniyalı hastalar tek başına kolin esteraz inhibitörleri ile tedavi edilebilir (Şekil 2-4B). Daha fazla kas zayıflığı olan hastalar da immünoşüpresan ilaçlarla (steroitler, siklosporin ve azatioprin) beraber tedavi edilir. Bazı hastalarda timus bezi çıkarılır; çok şiddetli etkilenmiş hastalarda immüno globulinlerin verilmesi ve plazmaferez yararlı olabilir.

Miyasteniya teşhisi için edrofonyum bazen kullanılır. Bazal kas gücü ölçüldükten sonra, 2 mg doz İV olarak enjekte edilir. 45 saniye içerisinde reaksiyon gelişmezse, ilave 8 mg enjekte edilebilir. Hasta miyasteniya gravisli ise yaklaşık 5 dk. süren kas gücünde düzelme genelde görülür.

Edrofonyum miyasteniya gravisli hastalarda uzun etkili kolin esteraz inhibitörleri ile tedavinin yeterliliğini incelemek için de kullanılır. Kolin esteraz inhibitörünün aşırı miktarı kullanılmışsa, hastalar paradosik olarak motor son plağın nikotinik depolarize blokajından dolayı güçsüz kalabilir.

Bu hastalar muskarinik reseptörlerinin aşırı uya-

rılması ile ilgili semptomları (abdominal kramplar, diya-re, artan salivasyon, aşırı bronşiyal sekresyon, miyozis, bradikardi) da gösterebilir. Edrofonyumun küçük dozları (1-2 mg İV olarak) hasta aşırı kolin esteraz inhibitörü tedavisi alıyorsa, düzelme olmaz veya daha kötüye giden halsizlik meydana gelecektir. Diğer taraftan, hasta edrofonyum ile düzelirse, kolin esteraz inhibitörü dozu arttırılabilir.

Şiddetli miyasteniyanın (miyasteniya krizi) aşırı ilaç tedavisinden (kolinerjik kriz) ayırt edildiği klinik durumlar, genelde myastenik hastalarda çok oluşur ve uygun acil destek sistemi (ör. mekanik ventilatör) bulunan hastalarda uygulanır. Miyasteniya gravis için uzun süreli tedavi genelde piridostigminle sağlanabilir; neostigmin veya ambenonyum alternatifidir. Dozlar kas gücündeki değişiklikler esas alınarak optimum düzeylerde titre edilmelidir. Bu ilaçlar nispeten kısa etkilidir ve bu nedenle sık doz uygulaması gerekir (piridostigmin ve ambenonyum 6 saatte bir, neostigmin 4 saatte bir, Tablo 2-4). Sürekli salıveren tabletler piyasada bulunmaktadır fakat sadece geceleri kullanılır. Uzun etkili organofosfat gibi ilaçlar kullanılmaz çünkü bu hastalıkta doz ihtiyacı uzun etkili ilaçlarla semptomların kontrolünü sağlamak oldukça güçtür. Kolin esteraz inhibitörleri direk etkili asetilkolin reseptör agonistlerine göre miyasteniya tedavisinde daha değerlidir.

Böyle tedavinin muskarinik etkileri belirginse, atropin gibi antimuskarinik ilaçların verilmesi ile kontrol edilebilir. Sıkça, kolin esteraz inhibitörlerinin muskarinik etkilerine tolerans gelişir bu yüzden atropin tedavisi gerekmez.

Nöromüsküler blokaj panküronyum ve daha yeni ilaçlar gibi nondepolarize edici nöromüsküler gevşeticiler kullanılarak, cerrahi anestezide yardımcı olarak kullanılır. Cerrahiden sonra, genelde bu farmakolojik paraliziye hızlı bir şekilde düzeltmek arzu edilebilir. Bu kolayca kolin esteraz inhibitörleri ile sağlanır; neostigmin ve edrofonyum seçilecek ilaçlardır. Bunlar hızlı etki için İV veya intramüsküler olarak verilir.

Kalp

Kısa-etkili kolin esteraz inhibitörü olan edrofonyum özellikle paroksizmal supraventriküler taşikardi ve supraventriküler taşiaritmileri tedavi etmek için kullanılır.

Bu uygulamada edrofonyumun yerini yeni ilaçlar (adenozin ve kalsiyum kanal bloker verapamil ve diltiazem) almıştır.

Santral Sinir Sistemi

Takrin, hafif-orta Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan asetilkolin esterase ve diğer kolinomimetik etkili bir ilaçtır. Takrin etkisi orta derecededir ve hepatotoksik etkisinden dolayı klinikte tercih edilmez. **Donepezil, galantamin ve rivastigmin** Alzheimer hastalarında kognitif disfonksiyon tedavisinde takrin kadar yararlı etkiye sahip olan daha selektif asetilkolin esterase inhibitörleridir. Donepezil uzun yarı ömründen dolayı günde bir kez verilir ve hepatotoksik etki görülmez.

Toksiste

Kolinergik stimülanların toksik potansiyeli; santral sinir sistemine geçmesi, metabolizması ve absorpsiyonlarına bağlı olarak değişir.

Direkt Etkili Muskarinik Stimülanlar

Pilokarpin ve kolin esterleri gibi ilaçlar aşırı dozda verildiğinde önemli muskarinik etkilere neden olur. Bu etkiler bulantı, kusma, diyare, idrar kaçırma, salivasyon, terleme, ciltte vazodilatasyon ve bronşiyal konstrikasyonu kapsar. Etkiler atropin ve benzerleri tarafından kompetitif olarak bloke edilir.

Bazı mantarlar (inocybe) muskarinik alkaloidler içerir. Bu mantarların alınması 15-30 dk. içerisinde aşırı muskarinik belirtilere neden olur. Bu etkiler çok rahatsızlık vericidir fakat nadiren öldürücüdür. Tedavi 1-2 mg parenteral atropinle yapılır.

Direkt Etkili Nikotinik Stimülanlar

Nikotin reseptörlerini aktive ederek oluşan zehirlenme olayları sık görülür. Alkaloidlerin akut toksisitesi iyi belirlenmiştir fakat sigara içmeyle ilgili olan kronik etkilerden çok daha az önemlidir. Tütün ürünlerine ilaveten, nikotin insektisit olarak da kullanılır.

Akut Toksikite

Nikotinin öldürücü dozu yaklaşık 40 mg'dır. Bu iki paket sigaradaki nikotin miktarıdır. Sigaralardaki nikotinin çoğu yanmayla tahrip olur. Bebekler ve çocuklar tarafından tütünün veya nikotin insektisitlerin alınması genelde alkaloid absorpsiyon miktarını kısıt-

layan, kusma ile atılır. En tehlikelileri (1) konvülsiyonlara neden olan ve koma ve solunum durmasına kadar ilerleyen santral stimülan etkiler; (2) depolarizasyon bloğu ve solunum durmasına yol açan iskelet kası son plak depolarizasyonu ve (3) hipertansiyon ve kardiyak aritmilerdir.

Akut nikotin zehirlenmesinin tedavisi büyük oranda semptomlara yöneliktir. Parasempatik gangliyon uyarılmasıyla sonuçlanan muskarinik etkiler atropinle kontrol edilir. Santral stimülasyon genelde diazepam gibi parenteral antikonvülzanlarla tedavi edilir. Nöromusküler blokaj farmakolojik tedaviye cevap vermez ve mekanik solunum gerektirir. Neyse ki nikotin nispeten hızlı bir şekilde metabolize edilir ve atılır. İlk 4 saat içerisinde canlı kalan hastalar hipoksi ve beyin hasarı oluşmazsa tamamen düzelir.

Kronik Nikotin Toksikitesi

Sigara içme, ülkemizde hastalık ve prematüre ölümlerin en önemli nedenidir. Sigaranın bağımlılık yapıcı etkisi direkt olarak nikotinin keyif verici etkisine bağlıdır. Günümüzde, sigara içmeyle ilgili ani koroner ölüm ve damar hastalığı risk artışına nikotinin katkı sağladığı bilinmektedir. Nikotin peptik ülserli sigara içenlerde ülser nüks insidansını da artırır.

Sigarayı bırakmak için birkaç yardımcı işlem bulunmaktadır. Birinci yaklaşım nikotinli sakız, transdermal plasterler, nazal sprey veya diğer inhalatörle nikotinin yerine koyma tedavisidir. Tüm bu uygulamalar düşük suistimal potansiyeline sahiptir ve sigara içmeyi bırakacak hastayı motive etmek için etkilidir. Etkileri santral sinir sisteminde α_4 β_2 reseptörleri işgal eden nikotinin yavaş absorpsiyonundan oluşur.

Diğer yaklaşım sigarayı bırakmada çok etkili olan son yıllarda kullanıma giren vareniklindir. α_4 β_2 nikotinik reseptörlerde parsiyel agonist etkili sentetik bir ilaçtır. Vareniklin uzun yarı ömründen dolayı kalıcı olan antagonistik özelliklere de sahiptir; bu dopamin salıverilmesine neden olan presinaptik α_4 β_2 reseptörlerde nikotinin stimülan etkisini önler. Vareniklinin etkisi anti-depresan bupropiondan üstündür. Bulantı ve uykusuzluk gibi yan tesirleri nedeniyle kullanımı sınırlıdır, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların şiddetlenmesine neden olabilir.

Kolin Esteraz İnhibitörleri

Direkt etkili ilaçlar gibi, kolin esteraz inhibitörlerinin akut toksik etkileri farmakolojik etkilerinin direkt artmasıdır. Böyle intoksikasyonların ana kaynağı ziraatte ve evde pestisitlerin kullanılmasıdır. Zirai mücadelede kullanılan kolin esteraz inhibitörleri yavaş veya hızlı gelişen semptomlara neden olur. Kimyasal savaş ilaçları (soman, sarin, VX) olarak kullanılan kolin esteraz inhibitörleri yoğun konsantrasyonlarından dolayı hızlı etkilere sahiptir.

Akut intoksikasyon olayları acilen tedavi edilmelidir. Ana semptomlar aşırı muskarinik etkilere benzer; miyozis, salivasyon, terleme, bronşiyal kontraksiyon, kusma ve diyare vb. santral sinir sistemi belirtileri (kognitif bozukluk, konvülsiyonlar ve koma) özellikle depolarizan nöromusküler blokaj, periferik nikotinik etkilerle ilgili olanlar genelde hızlı bir şekilde ortaya çıkar. Tedavi; (1) Solunum desteği (2) Dekontaminasyon (zehrin uzaklaştırılması) ve (3) Atropin uygulaması (muskarinik aşırı belirtilerin kontrolü)'nı kapsar.

Kimyasal savaş ilacı olarak kullanılan kolin esteraz inhibitörleri için önleyici tedavi askerleri ve si-

villeri korumak için geliştirilmiştir. Personele karbamat, piridostigmin ve atropin içeren otoenjektörler verilir. Koruma amaçlı verilen piridostigmin kolin esteraz enzimini önceden bağlayarak enzime irreversibl bağlanan sarin, soman, tabun gibi organofosfatlı savaş gazlarının enzime bağlanmasına engel olur. Koruma periferik sinir sistemiyle sınırlıdır çünkü piridostigmin santral sinir sistemine geçemez. Piridostigminle gerçekleşen enzim inhibisyonunun süresi kısadır.

Bazı organofosfatlı kolin esteraz inhibitörlerine kronik maruz kalınma aksonların demiyelinizasyonu ile ilgili gecikmiş nöropatiye neden olabilir. Ayrıca organofosfatlı bir bileşik olmayan **triortokrezil fosfat** (lubrikasyon yağlarında kullanılan bir madde) da nöropatiye (gecikmiş demiyelinizasyon) neden olabilir. Etkileri kolin esteraz inhibisyonuyla meydana gelmez. Kaslarda nöropati hedef esteraz (NTE) inhibisyonu ile önce gevşek daha sonra spastik nitelikte paraliziye sebep olur, ekstremitelerin distal kaslarını tutar, proksimale doğru yayılarak ağrıya neden olur. Maruz kalındıktan 2-4 hafta sonra semptomlar ortaya çıkar.

KAYNAKLAR

1. Brodde, O. E., & Michel, M. C. (1999). Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacological reviews*, 51(4), 651-690.
2. Bullock, S., & Manias, E. (2013). *Fundamentals of pharmacology*. Pearson Higher Education AU.
3. Caulfield, M. P. (1993). Muscarinic receptors—characterization, coupling and function. *Pharmacology & therapeutics*, 58(3), 319-379.
4. Clark, M. A., Finkel, R. S., Rey, J. A., & Whalen, K. (Eds.). (2012). *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
5. Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
6. Colovic, M. B., Krstic, D. Z., Lazarevic-Pasti, T. D., Bondzic, A. M., & Vasic, V. M. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Current neuropharmacology*, 11(3), 315-335.
7. Fields, J. Z., Roeske, W. R., Morkin, E. U. G. E. N. E., & Yamamura, H. I. (1978). Cardiac muscarinic cholinergic receptors. Biochemical identification and characterization. *Journal of Biological Chemistry*, 253(9), 3251-3258.
8. Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
9. Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
10. Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2009). *Pharmacology: lippincott illustrated reviews*.
11. Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
12. Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
13. Ohta, Y., Darwish, M., Hishikawa, N., Yamashita, T., Sato, K., Takemoto, M., & Abe, K. (2017). Therapeutic effects of drug switching between acetylcholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *Geriatrics & gerontology international*, 17(11), 1843-1848.
14. Pagano, G., Rengo, G., Pasqualetti, G., Femminella, G. D., Monzani, F., Ferrara, N., & Tagliati, M. (2015). Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86(7), 767-773.
15. Rosenberry, T. L. (1975). Acetylcholinesterase. *Advances in enzymology and related areas of molecular biology*, 43, 103-21.
16. Santafe, M. M., Priego, M., Obis, T., Garcia, N., Tomás, M., Lanuza, M. A., & Tomás, J. (2015). Adenosine receptors and muscarinic receptors cooperate in acetylcholine release modulation in the neuromuscular synapse. *European Journal of Neuroscience*, 42(2), 1775-1787.
17. Sharkey, J. O. H. N., Ritz, M. C., Schenden, J. A., Hanson, R. C., & Kuhar, M. J. (1988). Cocaine inhibits muscarinic cholinergic receptors in heart and brain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 246(3), 1048-1052.
18. Thal, D. M., Sun, B., Feng, D., Nawaratne, V., Leach, K., Felder, C. C., ... & Kobilka, T. S. (2016). Crystal structures of the M1 and M4 muscarinic acetylcholine receptors. *Nature*, 531(7594), 335.
19. Voigt, N., Knaut, M., Michel, M. C., Ravens, U., & Dobrev, D. (2017). Muscarinic type-1 receptors contribute to IK, ACh in human atrial cardiomyocytes and are upregulated in patients with chronic atrial fibrillation
20. Watanabe, A. M., McConnaughey, M. M., Strawbridge, R. A., Fleming, J. W., Jones, L. R., & Besch, H. R. (1978). Muscarinic cholinergic receptor modulation of beta-adrenergic receptor affinity for catecholamines. *Journal of Biological Chemistry*, 253(14), 4833-4836.
21. Whalen, K. (2018). *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins.

KOLİNERJİK ANTAGONİSTLER

3

Agonistler gibi, kolinoseptör antagonistler de spesifik reseptör afiniteleri esaslı üzerinde muskarinik ve nikotinik alt gruplara ayrılır. Gangliyon blokerleri ve nöromüsküler kavşak blokerleri antinikotinik ilaçlardır.

Gangliyon bloke edici ilaçlar klinikte çok az kullanılır ve bu bölümün sonunda tartışılmıştır. Kolinergik antagonistler, parasempatolitik ilaçlar olarak da bilinmektedir.

Muskarinik reseptörlerin beş alt grubu ligant-bağlama ve cDNA-klonlama deneyleri ile tespit edilmiştir. Bu alt tipler için standart terminoloji (M_1 - M_5) günümüzde yaygın kullanılır. Selektif agonistler ve antagonistler esaslı üzerindeki fonksiyonel farklılıklar bu alt tipler arasında gösterilmiştir.

M_1 reseptör alt tipi santral sinir sistemi nöronları, sempatik postgangliyonik hücre gövdeleri ve birçok presinaptik bölgede bulunur. M_2 reseptörler miyokard, düz kas ve bazı nöronal bölgelerde bulunur. M_3 reseptörler efektör hücre membranlarında, özellikle salgı bezleri ve düz kas hücrelerinde en yaygın bulunandır. M_4 ve M_5 reseptörlerin periferden çok SSS'de daha fazla rol aldığı görülür.

ANTİMUSKARİNİK İLAÇLARIN TEMEL FARMAKOLOJİSİ

Muskarinik antagonistler bazen parasempatolitikler olarak isimlendirilir çünkü bunlar parasempatik muskarinik etkileri bloke eder. Bu ilaçlara, antimuskarinik ilaçlar adı verilir.

Antimuskarinik etkileri olan, doğal bileşikler mevcuttur; bu bileşikler ilaç, zehir ve kozmetik olarak da kullanılır. **Atropin**, bu ilaçların prototipidir. Bilinen birçok benzer bitkisel alkaloid vardır ve yüzlerce sentetik antimuskarinik bileşik hazırlanmıştır.

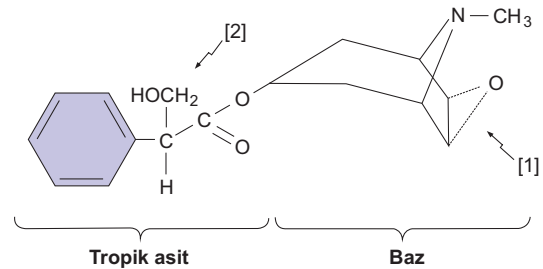
Kimyasal Yapısı ve Farmakokinetiği

Atropin ve doğal üyeleri tropik asitin tersiyer amin alkaloid esterleridir ve belladon alkaloidleridir (Şekil 8-1). Atropin (hiyosyamin) *Atropa belladonna* ve *Datura stramonium* bitkisinde bulunur. **Skopolamin** (hyosin) *Hyoscyamus niper*'de bulunur. Doğal olarak oluşan atropin 1 (-) hyosiyamindir fakat ticari ürün D, 1-hiyosiyamindir. Her iki alkaloidin L (-) izomerleri D (+) izomerlerinden 100 kat daha güçlüdür.

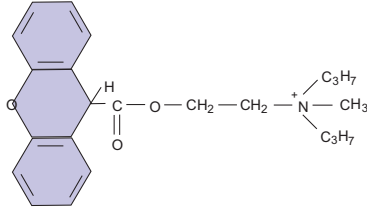
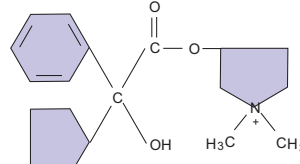
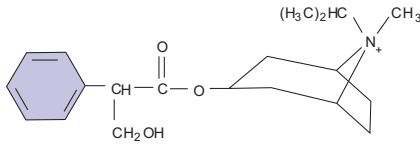
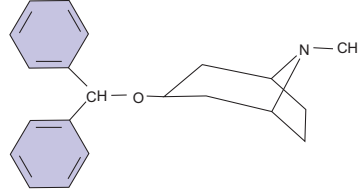
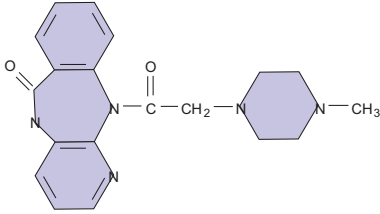
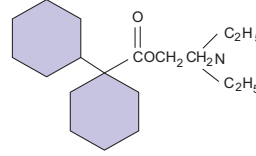
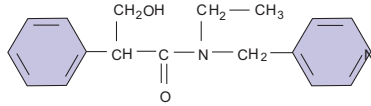
Şekil 3-1'de görüldüğü gibi atropinin (1) ve homatropinin (2) yapısında O_2 molekülü yoktur, skopolamin'de ise O_2 molekülü vardır. Homatropinde (2) ise hidroksil grubun yerini hidroksimetil almıştır.

Farklı yarı sentetik ve sentetik moleküller antimuskarinik etkilere sahiptir. Bu grubun tersiyer üyeleri (Şekil 8-2) göz veya SSS'deki etkileri için sık kullanılır. Birçok antihistaminik, antipsikotik ve antidepresan ilaç benzer yapılardan dolayı önemli antimuskarinik etkilere sahiptir. Bu ilaçların tedavide kullanımlarında yan tesirler ortaya çıkar.

Kuvaterner amin antimuskarinik ilaçlar (Şekil 3-2) SSS'ye geçemediklerinden SSS'de yan tesirleri görülmez. Periferde etkili olan ilaçlardır.



Şekil 3-1: Atropin, skopolamin ve homatropinin kimyasal yapısı. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Gastrointestinal uygulamalar için (peptik hastalık, hipermotilite) kuvaterner aminler**Propantelin****Glikopirolat****Astımda kullanılan kuvaterner amin****İpratropiyum****Parkinson hastalığında kullanılan kuvaterner amin****Benztropin****Perifer uygulamalar için tersiyer aminler****Pirenzepin
(peptik ülser)****Disiklomin
(peptik ülser, hipermotilite)****Tropikamid
(midriyatik, sikloplejik)**

Şekil 3-2: Bazı yarı sentetik ve sentetik antimuskarinik ilaçların yapısı. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Eliminasyonu

Doğal alkaloitler ve çoğu tersiyer antimuskarinik ilaçlar, sindirim kanalı ve konjunktival membranlardan iyi absorbe edilir. Uygun taşıyıcılarla uygulandığında, bazıları (ör. skopolamin) ciltten bile absorbe edilir (transdermal yol). Buna karşın, kuvaterner amin antimuskarinik ilaçlar oral verildikten sonra sadece %10-30'u sindirim kanalından absorbe edilir.

Atropin ve diğer tersiyer ilaçlar vücuda yaygın bir şekilde dağılır. SSS'de 30 dk.-1 saat içerisinde önemli düzeylere ulaşır ve bu ilaçlar, periferik etkileri için

alındığında tolere edilen dozu sınırlıdır. Skopolamin, diğer antimuskarinik ilaçlardan daha güçlü etkilere sahip olup SSS'ye hızlı ve tam dağılır. Buna karşın, kuvaterner amin türevler beyne çok az geçer ve SSS etkileri düşük dozlarda görülmez.

Verildikten sonra, kandan atropinin eliminasyonu iki fazda oluşur: hızlı fazın $t_{1/2}$ 'si 2 saattir ve yavaş fazın yaklaşık olarak 13 saattir. Dozun yaklaşık %50'si idrarla değişmeden atılır. Geri kalanın çoğu hidroliz ve konjugasyon ürünleri olarak idrarda görülür. Parasempatik fonksiyon üzerinde ilaçların etkisi göz dışında tüm

Tablo 3-1: Muskarinik reseptör alt grupları ve antagonistleri

Özellği	Alt Grup		
	M ₁	M ₂	M ₃
Primer Lokasyonlar	Sinirler	Kalp, sinirler, düz kas	Bezler, düz kas, endotelyum
Dominant Efektör Sistem	↑IP ₃ , ↑DAG	↓sAMP ³ , ↑K ⁺ kanal akımı	↑IP ₃ , ↑DAG
Antagonistler	Pirenzepin, telenzepin ² , disiklomin, triheksifenidil ³	Gallanin ¹ , metositramin, AF-DX 116 ⁴	4-DAMP darifenazin, solifenazin, oksibutinin, tolterodin
Antimuskarinik ilaçların disosiyasyon sabitesi değerlerinin karşılaştırılması ⁵			
Atropin	1	1	1
Pirenzepin	25	300	500
AF-DX 116	2000	65	4000
Darifenazin	70	55	8

¹Klinikte nöromusküler bloke edici olarak kullanılır.
²Başlangıç antispazmodik olarak klinikte kullanılır.
³Parkinson hastalığı tedavisinde klinikte kullanılır.
⁴Sadece araştırmalarda kullanılır.
⁵Atropin 1 olarak kabul edilmiştir. Düşük değerler, reseptöre daha yüksek afiniteyi gösterir.

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

organlarda hızla azalır. İris ve siliyer kas üzerindeki etkisi 72 saat sürer.

Farmakodinamiği

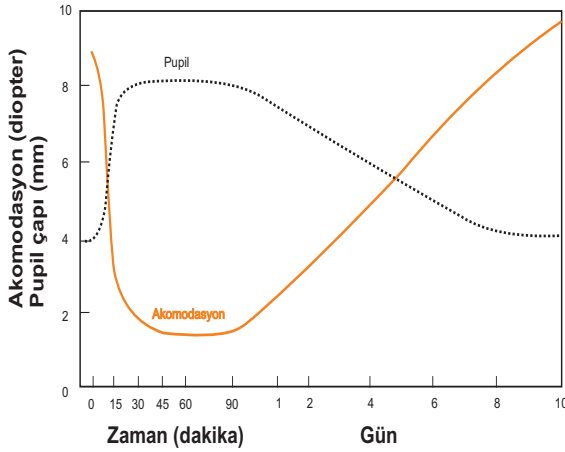
Atropin muskarinik reseptörlerde kolinomimetik etkilerin reversibl blokajına neden olur; atropinin küçük dozu ile blokaj asetilkolinin daha yüksek konsantrasyonu veya eşit muskarinik agonist ile önlenir. Mutasyon deneyleri heptahelikal reseptörün üçüncü transmembran segmentinde aspartatın asetilkolinin nitrojen atomu ile iyonik bağ oluşturduğu gösterilmiştir; bu aminoasit antimuskarinik ilaçların bağlanması için de gereklidir. Atropin muskarinik reseptörlere bağlandığında, muskarinik agonistlerin neden olduğu adenilil siklaz inhibisyonu ve inozitol trifosfatın (IP₃) salıverilmesi gibi etkileri önler. Klasik olarak muskarinik agonistler reseptörü işgal eden ve agonist bağlanmasını önleyen doğal bileşikler olarak değerlendirilir. Son bilgilere göre muskarinik reseptörlerin aktif olduğu ve asetilkolin etkilerini bloke eden ilaçların reseptörün inaktif durum dengesini değiştiren inverse agonistler olduğu görülmüştür. İnverse agonistler olan muskarinik bloke edici ilaçlar atropin, pirenzepin, triheksifenidil, AF-DX 116, 4-DAMP ve skopolaminin metil türevini içerir (Tablo 3-1).

AF-DX 116, 11-({2-[(dietilamino)metil]-1-piperidinil} asetil)-5, 11-dihidro-6H-pirido-[2,3-b] (1,4)-benzodiazepin-6-bir; 4-DAMP, 4-difenilasetoksi-N-metilpiperidin.

Antimuskarinik ilaçların etkinliği agonistin kaynağı ve dokulara göre değişir. Atropine en duyarlı dokular; tükürük bezleri, bronşiyal bezler ve ter bezleridir. Mide asit sekresyonu üzerinde daha az etkilidir. Çoğu dokuda antimuskarinik ilaçlar endojen olarak salıverilen asetilkolinden daha etkili bir şekilde ekzojen verilen kolino-septör agonistleri bloke eder.

Atropin muskarinik reseptörler için yüksek oranda selektiftir. Nikotinik reseptörler üzerindeki etkisi yok denecek kadar azdır.

Atropin'in M₁, M₂ ve M₃ muskarinik alt grupları üzerindeki etkileri eşittir. Buna karşın, diğer antimuskarinik ilaçlar bu alt gruplar için selektiftir (Tablo 3-1). Çoğu sentetik antimuskarinik ilaç nonmuskarinik reseptörlerle etkileşimde atropinden daha az selektiftir. Örneğin, bazı kuvaterner amin antimuskarinik ilaçlar önemli gangliyon bloke edici etkilere sahiptir ve diğerleri güçlü histamin reseptör blokeridir. Antipsikotik, antidepresan ve antihistaminik ilaçların da antimuskarinik etkileri bulunmaktadır.



Şekil 3-3: Topikal antimuskarinik ilaç uygulamasına bağlı akomodasyon ve pupildeki değişiklikler. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Organ Sistem Etkileri

Santral Sinir Sistemi

Genel olarak kullanılan dozlarda, atropin SSS’de özellikle parasempatik medüller merkezde minimal stimulan etkiye ve beyinde daha yavaş, daha uzun süren sedatif etkiye sahiptir. Skopolamin tavsiye edilen dozlarda verildiğinde uyku hali ve duyarlı bireylerde amnezi meydana getiren, daha belirgin santral etkilere sahiptir. Toksik dozlarda, skopolamin ve daha düşük derecede atropin; eksitasyon, ajitasyon, halüsinasyon ve komaya neden olur.

Parkinson hastalığında görülen tremor santral etkili antimuskarinik ilaçlarla azaltılır ve atropin-belladon ekstraktı şeklinde- bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilk ilaçlardan biridir. Bazal ganglia-striatum sisteminde ilaçların kullanımına bağlı (D_2 reseptör blokajı) veya dopaminerjik etkinliğin azaldığı hastalıklarda kolinerjik aktivite artışına bağlı akut distonik reaksiyonlar, akatizi, Parkinsonizm bulguları (tremor ve kas sertleşmesi) gibi bulgular ortaya çıkar. Bu semptomları gidermek için kolinerjik aktiviteyi azaltan antimuskarinik ilaçlar verilir. Dopamin aktivitesini artırmak için de levodopa ilave edilir.

Vestibular bozukluklarda, özellikle hareket hastalığında (taşıt tutması) muskarinik kolinerjik transmisyonun rol oynadığı görülür: M_1 reseptörleri). Skopolamin yolculuğa çıkılmadan yarım saat önce verildiğinde bulantı ve kusmayı giderir.

Göz

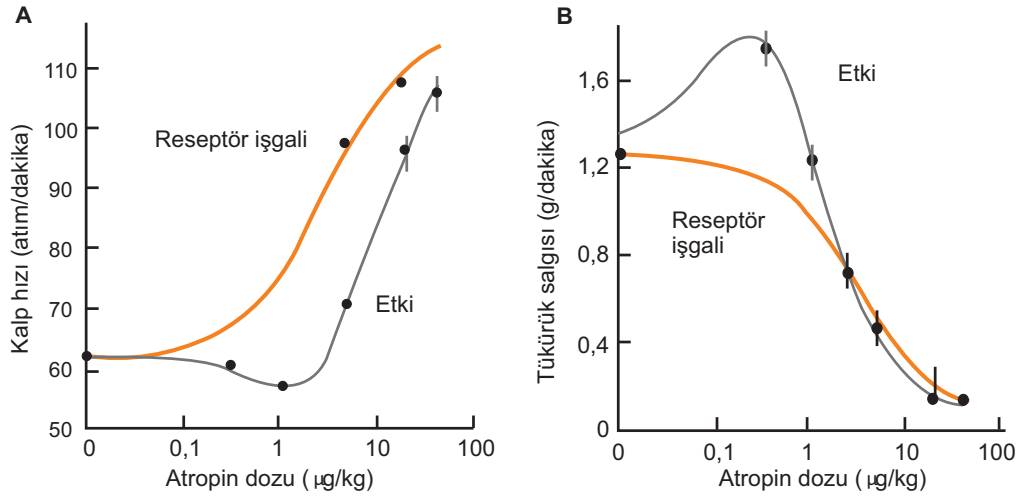
Pupilla konstriktör kas, muskarinik kolinoseptör aktivasyona bağlıdır. Bu aktivasyon lokal atropin ve ter-siyer antimuskarinik ilaçlarla bloke edilir ve sempatik dilatör aktivite ve **midriyazis** ile sonuçlanır (Şekil 3-3). Atropin göz damlaları, eskiden bayanlarda dilate pupil oluşturarak güzel görünmek için kullanılırdı, atropa belladonna’nın diğer adı “güzel avrat otu”dur. Pupillanın dilate olması, akomodasyon felcine sebep olur (siklopleji), böylece uzağı görmeye odaklanıp yakın objelerin bulanık görülmesine sebep olur. Kolinerjik bir ilaç göze damlatıldığında ise siliyer kasın kasılması miyozise neden olur, uzağı görme bozulur. Buna da akomodasyon spazmı denir.

Hem midriyazis hem de siklopleji oftalmolojide yararlıdır. Diğer yandan glokom krizini şiddetlendireceği için akut dar açılı glokomlu hastalarda kullanımı kontrendikedir.

Antimuskarinik ilaçların üçüncü oküler etkisi gözyaşı sekresyonunu azaltmasıdır. Antimuskarinik ilaçların yüksek dozları kuru veya “kumlu” göze neden olur.

Kardiyovasküler Sistem

Sinoatriyal düğüm muskarinik reseptör blokajına çok duyarlıdır. Atropinin orta-yüksek terapötik dozları vagal yavaşlatıcının blokajı ile inerve ve spontan kalp atışında taşikardiye neden olur fakat düşük dozlar perifer vagal blokaj oluşmadan önce başlangıçta bradikardi ile sonuçlanır (Şekil 3-4). Bu yavaşlama prekavşak M_1 reseptörün (otoreseptör) blokajına bağlıdır. Bu reseptörler normalde sinüs nodül ve diğer dokularda asetilkolin salıverilmesini sınırlayan vagal postgangliyonik lifler üzerindedir. Aynı mekanizmalar atriyoventriküler nodülde de çalışır; yüksek vagal tonus bulunmasında, atropin atriyoventriküler nodülde muskarinik reseptörleri bloke ederek elektrokardiyogramda PR aralığını önemli ölçüde azaltabilir. Atriyal kasta muskarinik etkiler benzer şekilde bloke edilir fakat bu etkiler atriyal flutter ve fibrilasyon dışında klinik öneme sahip değildir. Ventriküler vagal kontrol daha az derecede olduğundan terapötik düzeylerde antimuskarinik ilaçlardan daha az etkilenir. Toksik konsantrasyonlarda, ilaçlar lokal anestezik etkiye katkı sağlayan intraventriküler iletim bloğuna neden olabilir.



Şekil 3-4: Atropinin doza bağlı olarak insan kalp hızı ve tükürük salgısı üzerindeki etkisi. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Kan damarlarının çoğu, parasempatik inervasyondan yoksundur. Fakat parasempatik sinir stimülasyonu koroner arterleri genişletir ve sempatik kolinergic sinir iskelet kas damar yatağında vazodilatasyona neden olur. Atropin bu dilatasyonu bloke edebilir. Ayrıca yaklaşık olarak tüm damarlar vazodilatasyona aracılık eden endotelial muskarinik reseptörleri içerir. Bu reseptörler kolayca antimuskarinik ilaçlarla bloke edilir. Toksik dozlarda veya normal dozlarda kullanıldığında bazı bireylerde, antimuskarinik ilaçlar özellikle vücudun üst bölgesindeki cilt damarlarında vazodilatasyona neden olur.

Hemodinamik parametreleri normal olan hastalarda atropinin kardiyovasküler etkileri önemsizdir: sadece taşikardi gelişebilir. Kan basıncı üzerinde çok az etkisi vardır fakat direkt etkili muskarinik agonistlerin kardiyovasküler etkilerini kolayca önleyebilir.

Solunum Sistemi

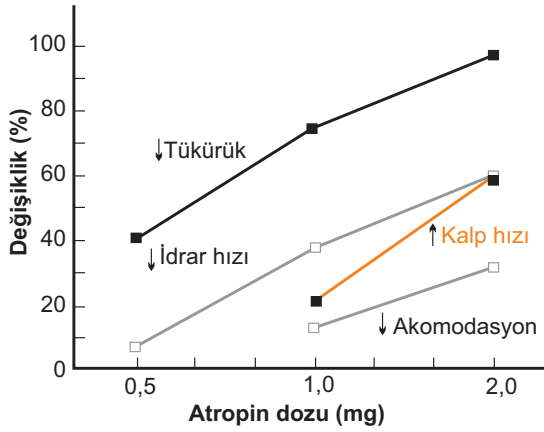
Solunum yolunun hem düz kas hem de salgı bezleri vagal inervasyona sahiptir ve muskarinik reseptörler içerir. Hatta normal bireylerde, atropin verilmesi bronkodilatasyona neden olabilir ve sekresyonu azaltır. Kolinergic etkinin arttığı hastalık durumlarında (Kronik obstrüktif akciğer (KOAH) gibi) antimuskarinik ilaçlar etkilidir fakat astım tedavisinde β -adrenoseptör uyarıcılar kadar faydalı değildir. KOAH tedavisinde nonselektif antimuskarinik ilaçlar kullanılır; postgangliyonik parasempatik sinir uçla-

rında asetilkolin salıverilmesini inhibe eden otoreseptör olan M_2 reseptörlerini de bloke eder fakat M_2 reseptörlerinden diğer muskarinik reseptörlere göre daha hızlı ayrılır. Bu sebeple M_2 reseptör blokajına bağlı bronkodilatasyon sağlanır (tiotropiyum).

Antimuskarinik ilaçlar trakeada salgı birikmesi ve muhtemelen laringospazmı azaltmak için inhalasyon anestezikleri verilmeden önce sıkça kullanılır.

Gastrointestinal Sistem

Muskarinik reseptörlerin blokajı sindirim kanalının salgı fonksiyonlarının bazısı ve motilite üzerinde belirgin etkilere sahiptir. Tam muskarinik blokaj bu organ sistemindeki aktiviteyi azaltmayabilir çünkü enterik sinir sistemindeki lokal hormonlar (motilin, somatostatin ve kolesistokinin) ve nonkolinergic nöronlar gastrointestinal fonksiyonu da modüle edebilir. Kolinergic etkinliğin artışına bağlı gelişen motilite artışı atropin gibi antimuskarinik bir ilaçla ortadan kaldırılabılır. Diğer dokulardaki gibi, ekzojen olarak verilen muskarinik stimulanlar parasempatik (vagal) sinir aktivitesinin etkilerinden daha etkin bir şekilde bloke edilir. Otoinhibisyonun ortadan kalkması, doğal asetilkolinin salıverilmesinin suprese edildiği negatif *feedback* mekanizma endojen asetilkolin etkilerine karşı antimuskarinik ilaçların daha düşük efikasitesini açıklayabilir. Gastrointestinal düz kas motilitesi mideden kolonu etkiler. Genelde, iç organ duvarları gevşetilir ve hem tonusu hem de itici hareketler azalır.



Şekil 3-5: Atropinin farklı dozlarda kalp hızı, tükürük hızı, idrar miktarı ve akomodasyon üzerine etkisi. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Bu nedenle, mide boşalma zamanı uzar ve bağırsak geçiş zamanı uzatılmış olur. Parasempatometik ilaçların aşırı dozlarına bağlı diyare kolayca durdurulur ve hatta nonotonomik ilaçlarla neden olunan diyare geçici olarak kontrol edilir. Fakat antimuskarinik ilaçlarla neden olunan bağırsak “paralizisi” geçicidir; enterik sinir sistemi içerisindeki lokal mekanizma ile antimuskarinik ilaç tedavisinden 1-3 gün sonra daha az olmak üzere peristaltizm yeniden sağlanır.

Antimuskarinik ilaçlar, ağız kuruluğu gibi sekresyonlar üzerinde belirgin etkilere sahiptir; Parkinson hastalığı veya idrar inkontinansı tedavisi için antimuskarinik ilaç alanlarda sıkça oluşur (Şekil 3-5). Gastrik pepsin ve musinin hacim ve miktarı azalır fakat atropinin yüksek dozları gerekebilir. Bazal salgılanma gıda, nikotin veya alkolle uyarılandan daha etkin olarak bloke edilir. Pirenzepin ve daha güçlü analog telenzepin, atropin ve diğer daha az selektif ilaçlardan birkaç yan tesirli mide asit sekresyonu azaltır. Bu durumun, mideyi inerve eden vagal gangliyon hücreleri üzerinde ek-sitator M_1 muskarinik reseptörlerin selektif blokajıyla sonuçlandığı düşünülür (Tablo 3-1). Fakat Karbakol’un M_1 reseptörü çıkarılmış hayvanlarda mide asit sekresyonunu uyardığı bulunmuştur; M_3 reseptörler ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir ve pirenzepin karbakolün bu etkisine zıttır. Mide asit salgılanmasının vagal regülasyon mekanizmasında birçok muskarinik reseptör-bağ-

lı yolak rol oynar. Pirenzepin ve telenzepin’in etkileri ABD’de araştırılmaktadır. Pankreatik ve bağırsak sekresyonu atropinden çok az etkilenir; bu işlevler vagal kontrolden çok hormonal kontrol altındadır.

Genitoüriner Kanal

Atropin ve benzerleri, üreter ve mesane duvarı düz kaslarını gevşetir ve boşalma yavaşlar (Şekil 3-5). Bu etki hafif yangı, cerrahi ve bazı nörolojik durumlarla meydana gelen spazm tedavisinde yararlıdır fakat antimuskarinik etkiye sahip ilaçlar, prostatik hiperplazili hastalarda idrar retansiyonunu artıracığından kullanılmaz. Antimuskarinik ilaçların uterus üzerindeki etkisi önemsizdir.

Ter Bezleri

Atropin termoregülatör terlemeyi suprese eder. Simpatik kolinerjik lifler ekzokrin ter bezlerini inerve eder ve muskarinik reseptörlere kolayca antimuskarinik ilaçlarla ulaşılabilir. Erişkinlerde, atropin yüksek dozlarda verilirse vücut sıcaklığı, bu etkiyle artar fakat bebek ve çocuklarda, normal dozlarda bile “atropin ateş”ine neden olabilir.

ANTİMUSKARİNİK İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Antimuskarinik ilaçlar ana organ sistemlerin birçoğunda ve muskarinik agonistlere bağlı zehirlenmelerin tedavisinde kullanılır.

Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığının tedavisinde antimuskarinik ilaçlar kullanılmaktadır. Tedavide kullanılan antimuskarinik ilaçlar, levodopa kullanılmadan önce geliştirilmiştir. Kullanımları aşağıda belirtilen yan tesirlerinden dolayı kısıtlıdır fakat yardımcı ilaç olarak yararlı etkileri bulunur.

Hareket Hastalığı (Taşıt Tutması)

Bazı vestibular bozukluklar, antimuskarinik ilaçlara cevap verir. Skopolamin, taşıt tutması için kullanılan eski ilaçlardan biridir ve son yıllarda tedaviye giren ilaçlar kadar etkilidir. Yarılanma ömrü kısa olduğu için oral form yerine transdermal plasterler tercih edilir. Transdermal uygulama, 48-72 saatlik etki süresine sahiptir. Skopolamin kullanımı ile sedasyon ve ağız kuruluğu

gibi yan tesirler görülür. Skopolamin, atropinin aksine SSS'i daha rahat geçebildiği için sedasyon oluşturur.

Oftalmik Bozukluklar

Genç hastalarda refraktif hatanın doğru ölçümü siliyer paralizi gerektirir. Retinanın oftalmik muayenesi de midriyazisle daha kolay yapılır. Bu nedenle damla veya ointment (merhem) gibi göze lokal uygulanan antimuskarinik ilaçlar tam muayenenin yapılmasında kullanılır. Erişkinler ve yaşlı hastalar için, daha kısa etkili ilaçlar tercih edilir (Tablo 3-2). Çocuklar için, atropinin daha fazla etkinliği bazen gereklidir fakat antimuskarinik zehirlenme ihtimali oldukça artar. Nazofarinkse nazolakrimal kanalla konjonktival keseden ilaç kaybı damladan daha çok ointment şeklinin kullanımı ile azaltılır. Genelde oftalmik tersiyer amin antimuskarinik ilaçlar, konjunktivaya daha iyi nüfuz ettiği için tercih edilmelidir; fakat yapılan deneysel çalışmalarda kuvaterner ilaç, glikopirrolatin atropin kadar uzun etkili olduğu ve çabuk etki başlangıcına sahip olduğu gösterilmiştir.

Antimuskarinik ilaçlar, siklopeji veya uzun süre etki gerekmezse midriyazis için asla kullanılmamalıdır. **Fenilefrin** gibi, α -adrenoseptör stimulan ilaçlar, funduskopik muayene için genelde yeterli olan kısa süren midriyazis meydana getirir.

İkinci oftalmik kullanım uveitis ve iritislerde adezyon (synechia) oluşumunu önlemektir. Daha uzun etkiye sahip olan ilaçlar, özellikle homatropin bu endikasyonda değerlidir.

Solunum Bozuklukları

Atropin kullanımı, sekresyon artışına sebep olan ilaçlarla yapılacak anesteziyelerde preoperatif medikasyon amacıyla kullanılır. Çünkü bu iritan anestezikler, solunum yolu sekresyonlarını artırır ve sık laringospazm olaylarına neden olurlar. Atropin veya skopolaminin preanestezik enjeksiyonu bu zararlı etkileri önleyebilir. Skopolaminin yan tesir olarak meydana getirdiği sedasyon, cerrahi ve obstetrik ile ilgili olaylarda yarar sağlar. Diğer taraftan, cerrahiye müteakiben idrar retansiyonu ve bağırsak hipomotilitesi antimuskarinik ilaçlarla şiddetlenebilir. Yeni inhaler anestezikler solunum yolları için daha az iritan olduklarından bu ilaçların kullanımına gerek kalmamıştır.

Hiperaktif nöronal bronkokonstriktör refleksi olan

Tablo 3-2: Oftalmolojide kullanılan antimuskarinik ilaçlar

İlaç	Etki Süresi (gün)	Konsantrasyon (%)
Atropin	7-10	0,5-1
Skopolamin	3-7	0,25
Homatropin	1-3	2-5
Siklopentolat	1	0,5-2
Tropikamit	0,25	0,5-1

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

astım hastalarında, bronşiyal düz kas hücreleri üzerinde muskarinik reseptörleri etkileyerek nervus vagusun uyarılmasıyla meydana gelir. Atropinin sentetik analogu, ipratropiyum (Şekil 3-2) astımda inhaler ilaç olarak kullanılır. Aerosol olarak verilmesi, azalan sistemik etkili bronşiyal hedef dokuda maksimal konsantrasyon avantajına sahiptir. Bu konu antiastmatik ilaçlar bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Özellikle ipratropiyum ve tiotropiyum gibi antimuskarinik ilaçlar, KOAH'lı hastalarda bronkodilatör olarak yararlıdır. İpratropiyumun aksine, tiotropiyum daha uzun bronkodilatör etkiye sahiptir ve günde bir kez verilebilir.

Kardiyovasküler Bozukluklar

Belirgin vagal boşalım bazen miyokardial enfarktüs ağrısına eşlik eder (ör. vazovagal nöbet) ve kalp verimini azaltacak düzeyde sinoatriyal veya atriyoventriküler nodül fonksiyonunu deprese edebilir. Bu olayda, parenteral atropin veya benzer antimuskarinik ilaçlar seçilecek ilaçlardır. Kalp hastalığı olmayan bireyler, hiperaktif karotit reflekslere sahiptir ve boyun bölgesine basınç uygulandığında olduğu gibi, vagal boşalımın sonucu olarak senkop veya baygınlık meydana getirebilir. Böyle bireylerde atropin veya ilgili antimuskarinik ilaç kullanımı yararlı olur.

Fizyopatolojik olaylar da muskarinik aktiviteyi etkileyebilir. Kalp M₂ muskarinik reseptörlerin ikinci ekstraselüler kıvrımına karşı dolaşımdaki otoantikorlar *Tripnozoma cruzi* ile neden olunan Chagas hastalığı olanlar ve idiyopatik dilate kardiyomiopati bazı hastalarda tespit edilmiştir. Bu antikorlar kalpte, atropinle önlenen parasempatomimetik etkiler gösterir. M₂ reseptörün ikinci ekstraselüler kıvrımdan peptit ile immünize edilmiş hayvanlarda, antikor reseptörün allosterik modülatörüdür. Kalp yetmezliğinin fizyopa-

Tablo 3-3: Gastrointestinal ve genitoüriner hastalıklarda kullanılan antimuskarinik ilaçlar

İlaçlar	Genel Doz
Kuvaterner Aminler	
Anisotropin	50 mg günde üç kez
Klidinyum	2,5 mg günde üç-dört kez
Glikopirolat	1 mg günde iki-üç kez
İsopropamit	5 mg günde iki kez
Mepenzolat	25-50 mg günde 4 kez
Metantelin	50-100 mg günde 4 kez
Metskopolamin	2,5 mg günde dört kez
Oksifenonyum	5-10 mg günde dört kez
Propantelin	15 mg günde dört kez
Tridihexetil	25-50 mg günde üç-dört kez
Trospiyum	20 mg günde iki kez
Tersiyer Aminler	
Atropin	0,4 mg günde üç-dört kez
Darifenazin	7.5 mg günde dört kez
Disiklomin	10-20 mg günde dört kez
Oksibutinin	5 mg günde iki kez
Oksifensiklimin	10 mg günde iki kez
Propiverin	15 mg günde iki-üç kez
Skopolamin	0,4 mg günde üç kez
Solifenazin	5 mg günde dört kez
Tolterodin	2 mg günde iki kez

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

tolojisindeki rolleri bilinmediği hâlde bu antikorlar reseptör aktivasyonunun moleküler esasına ipucu sağlar çünkü etki yerleri asetilkolinin bağlandığı ortosterik bölgeden farklıdır.

Gastrointestinal Bozukluklar

Antimuskarinik ilaçlar, dünyada peptik ülser hastalığı için nadir olarak kullanılır.

Antimuskarinik ilaçlar, genelde seyahat (turist) diyaresi ve diğer hafif hipermotilite durumlarında kullanılabilir. Genelde, opioid gibi antidiyareik ilaçlarla kombine edilebilir. Bu kombinasyonda, antimuskarinik ilaç çok düşük dozlarda kullanılır. Meperidinin nonanaljezik türevi olan difenoksilat ile atropinin klasik kombinasyonu, hem tablet hem de sıvı şekilde birçok isim altında (ör. lomotil) piyasada mevcuttur.

Üriner Bozukluklar

Atropin ve diğer antimuskarinik ilaçlar, hafif inflamatuvar mesane bozuklukları ile neden olunan idrar inkontinansı tedavisinde semptomatik rahatlamayı sağlamak için kullanılabilir (Tablo 3-3). Fakat bakteriyel sistit için spesifik antimikrobiyal tedavi gereklidir. İnsanda, mesane M₂ ve M₃ reseptörleri kontraksiyonun direkt aktivasyona yol açan M₃ alt tipleri ile önemli ölçüde bulunur. Bağırsak düz kaslarında, M₃ alt tip norepinefrin ve epinefrin ile gevşeme inhibe edilerek indirekt olarak etkili olduğu görülür.

Detrusor kas yanında aferent sinirlerde ve ürotelyum (üriner kanalın epitelyal kılıfı) asetilkolin için reseptörler aşırı aktif mesane tedavisinde antimuskarinik ilaçların etkisi için genişlik sağlar. M₃ reseptörler için oldukça selektif olan **oksibutinin** prostatektomi gibi ürolojik cerrahiden sonra mesane spazmını gidermek için kullanılır. Meningomyeloselli çocuklar gibi, nörolojik hastalığı olanlarda istek dışı boşalmaların azaltılmasında da değerlidir. Böyle hastalarda kateterle ilaç verilmesi veya oral oksibutinin uygulamasının mesane kapasitesini arttırdığı ve idrar kaçırmayı düzenlediği görülmüştür. Transdermal olarak uygulanan oksibutinin veya uzun süre salıverilen şekli günlük birkaç doz ihtiyacını azaltır. Nonselektif antagonist olarak kullanılan **Trospiyum**, yan tesirleri ve efikasitesi açısından oksibutininden üstündür. Günümüzde oksibutinin veya trospiyuma göre M₃ reseptöre daha selektif olan darifenazin ve solifenazin kullanılmaktadır. **Darifenazin** ve **solifenazin** uzun yarı-ömürlerinden dolayı günde bir kez kullanım avantajına sahiptirler. **Tolterodin** ve **fesoterodin**, M₃-selektif antimuskarinikler idrarını tutamayan erişkinlerde kullanılmaktadırlar. Darifenazin ve solifenazinin birçok özelliklerine sahiptir ve uzun süre salıverilen tabletleri vardır. Antimuskarinik ilaçlara refrakter idrar tutamama için alternatif tedavi botulinum toksininin mesane içine enjeksiyonudur. Nöronal asetilkolinin salıverilmesini inhibe ederek ve muhtemelen, ürotelyumda duyu sinirlerinin aktivasyonuna bağlı olarak, **botulinum toksininin** tek tedaviden sonra birkaç ay idrar kaçırma şikayetini azalttığı bildirilmiştir.

Güçlü antimuskarinik etkiye sahip trisiklik antidep-

resan imipramin, yaşlı hastalarda idrar kaçırmayı azaltmak için kullanılmaktadır. Orta derecede etkilidir fakat önemli SSS toksisitesine neden olur. Yeni antimuskarinik ilaç, propiverin bu amaç için kullanılmaktadır.

Antimuskarinik ilaçlar, taş geçişinin neden olduğu ağrılı üreter düz kas spazmını gidermek için ürolityaziste de kullanılır.

Kolinerjik Agonist İlaç Toksisitesi ve Tedavisi

Şiddetli kolinerjik aktivasyona bağlı zehirlenmelerde (metakolin, pilokarpin), kolin esteraz inhibitörü (insektisit veya ilaçların yaygın kullanıldığı veya muskarin içeren mantar zehirlenmelerinde) antimuskarinik ilaçlar kullanılır.

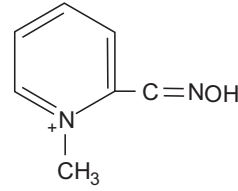
Antimuskarinik Tedavi

Kolin esteraz inhibitörlerinin hem nikotinik hem de muskarinik etkileri hayatı tehdit edebilir. Maalesef, kolin esteraz inhibisyonunun nikotinik etkilerinin direkt olarak blokajı için etkin bir metot yoktur çünkü nikotinik agonist ve antagonistler transmisyonun blokajına neden olur. Muskarinik etkileri gidermek için, tersiyer amin ilaçlar organofosfat inhibitörlerinin periferik etkileri yanında SSS etkilerini tedavi etmek için kullanılmalıdır (tercihen atropin). Atropinin yüksek dozları paratizon ve kimyasal savaş sinir gazları gibi oldukça güçlü ilaçların muskarinik etkilerini tersine çevirmek için gerekebilir: 1-2 mg atropin sülfat etki belirtilerine (ağız kuruluğu, midriyazis) kadar her 5-15 dk. İV verilebilir. İlaç, birkaç kez tekrarlanabilir çünkü antikolin esteraz ilaçların akut etkileri 24-48 saat veya daha uzun sürebilir. Bu hayatı tehdit eden durumda, 1 g kadar atropin muskarinik fazlasının tam kontrolü için 1 ay kadar süre gerekebilir.

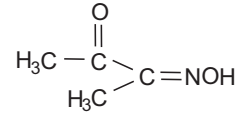
Kolin esteraz Rejeneratör Bileşikler

Organofosfor-kolin esteraz kompleksinden aktif enzimi rejenere edebilen, ikinci grup organofosfor zehirlenmesini tedavi etmek için piyasada bulunmaktadır. Bu oksim ilaçlar pralidoksim (PAM), diasetilmonoksim (DAM) ve diğerlerini kapsar.

Oksim grubu (=NOH) fosfor atomu için çok yüksek afiniteye sahiptir ve bu ilaçlar, kompleks eski değilse fosforile olmuş enzimi hidrolize edebilir. Pralidoksim, üzerinde en çok çalışılmıştır, nöromusküler kavşakla ilgili kolin esterazın rejenere edilmesinde en



Pralidoksim



Dasetilmonoksim

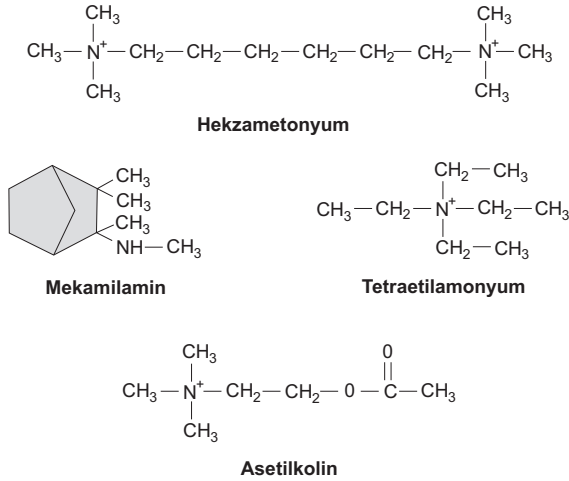
etkilisidir. Pralidoksim organofosfat zehirlenmesinin santral etkilerinin düzeltilmesinde etkisizdir çünkü pozitif yüklü olduğundan SSS'ye giremez. Diğer taraftan, diasetilmonoksim kan beyin engelini geçer ve deney hayvanlarında, SSS kolin esterazının bazılarını rejenere edebilir.

Pralidoksim İV infüzyonla, 15-30 dk. üzerinde 1-2 g uygulanır. Fosfat-enzim kompleksinin uzun süre şekillenmiş olmasına rağmen, birkaç gün pralidoksimin birçok dozunun uygulanmasının şiddetli zehirlenmelerde yararlı olabileceği söylenmektedir. Aşırı dozlarda, pralidoksim, nöromusküler halsizlik ve diğer yan tesirlere neden olabilir. Pralidoksim, karbamat insektisitleri ile gerçekleşen kolin esteraz inhibisyonunun giderilmesinde etkisizdir.

Aşırı kolin esteraz inhibisyonuna karşı koruma için üçüncü yaklaşım irreversibl organofosfat inhibitörünün bağlanmasını önlemek için reversibl enzim inhibitörü ile profilaktik tedavi, pridostigminle sağlanabilir fakat bu kimyasal savaş zehirlerinin kullanılma ihtimali olduğu savaş anlarında uygulanır.

Mantar zehirlenmesi, çabuk-etki ve geç-etki tipleri olarak ikiye ayrılır. Çabuk-etki başlangıç tipleri genelde mantarlar alındıktan sonraki 15-30 dk. içerisinde görülür. Genelde bulantı, kusma, diyare, idrar kaçırmaya, vazodilatasyon, refleks taşikardi (bazen bradikardi), terleme, salivasyon ve bazen bronkokonstriksiyon gibi muskarinik fazlası belirtileri ile karakterizedir. *Amanita muscaria*'da yalnız muskarinik değil antimuskarinik ilaçları içeren sayısız alkaloid bulunur. Gerçekte *A. muscaria*'nın yenilmesi atropin zehirlenmesi belirtileri gösterebilir. Diğer mantarlar, özellikle *Inocybe genus* türleri, muskarinik fazlasının çabuk-etki başlangıç zehirlenme tipine neden olur. 1-2 mg parenteral atropin, böyle intoksikasyonlarda etkili tedavidir.

Etkisi geç görülen mantar zehirlenmesi, genelde



Şekil 3-6-: Bazı gangliyon bloke edici ilaçlar ve asetilkolin

Amanita phalloides, *A. virosa*, *Galerina autumnalis* veya *G. marginate* ile neden olunur ve alındıktan 6-12 saat sonra ilk semptomlar görülür. Başlangıç semptomları genelde bulantı ve kusma olduğu halde; asıl toksisite RNA polimeraz II'yi inhibe eden amatoksinler (0,2-0,4 mg/g amanitin)'in neden olduğu karaciğer ve renal hücre hasarıdır.

Diğer Kullanım Yerleri

Hiperhidrozis, antimuskarinik ilaçlarla bazen azalır. Fakat şikayeti giderme tam değildir. Muhtemelen ekzokrin bezlerden çok apokrin bezler rol oynar.

Antimuskarinik İlaçların Yan Tesirleri

Antimuskarinik ilaçlar hedef doku dışındaki dokularda çeşitli yan tesirlere neden olabilir. Gastrointestinal sekresyon veya motiliteyi azaltmak için kullanılan antimuskarinik ilaçlar, midriyazis ve siklopleji gibi yan tesirlere neden olur. Bu etkileri, oftalmolojide terapötik amaçla kullanılır.

Daha yüksek konsantrasyonlarda, atropin, tüm parasempatik fonksiyonların blokajına neden olur. Fakat atropin erişkinlerde önemli güvenli bir ilaçtır. Atropin zehirlenmesi intihara kalkışılması sonucu oluşabilir fakat çoğu olay halüsinasyonlar meydana getirmesine bağlı olabilir. Zehirlenmiş bireylerde ağız kuruluğu, midriyazis, taşikardi, sıcak ve kızarmış cilt, ajitasyon ve deliryum gibi belirtiler görülür. Vücut sıcaklığı sıkça artar. Bu etkiler “kemik gibi kuru, yarasa gibi kör, pancar gibi kırmızı, şapkacı gibi deli” atasözleriyle hatırlanır.

Çocuklar özellikle yenidoğanlar atropinin hipertermik etkisine çok duyarlıdır. 400 mg gibi yüksek dozları yanlışlıkla verilmişse, ölüm 2 mg'a kadar küçük dozlara müteakiben görülebilir. Bu nedenle, atropin aşırı dozu yenidoğan ve çocuklarda yüksek oranda tehlikelidir.

Atropin ve benzerlerinin aşırı dozları genelde semptomatik olarak tedavi edilir. Fizostigmin veya diğer kolin esterase inhibitörleri ile atropin aşırı dozunun etkileri giderilmeye çalışılır. Semptomatik tedavi daha etkili ve daha az tehlikelidir. Fizostigmin, düşük dozlarda İV olarak yavaş bir şekilde verilir (erişkinlerde 1-4 mg, çocuklarda 0,5-1 mg). Semptomatik olarak; soğutulmuş battaniye ile hipertermi kontrol altına alınır ve nöbet tedavisi için diazepam uygulanır.

Kuvaterner antimuskarinik ilaçların yüksek dozlarının neden olduğu zehirlenme parasempatik blokajın tüm periferik belirtileri ile ilgilidir. Atropinin SSS etkileri azdır. Polar ilaçlar ise belirgin ortostatik hipotansiyon ile önemli gangliyonik blokaja neden olur. Gerekirse, antimuskarinik etkiler neostigmin gibi kuvaterner kolin esterase inhibitörü ile tedavi edilebilir. Hipotansiyon, fenilefrin gibi bir sempatomimetik ilaç ile kontrol altına alınabilir.

Kontrendikasyonları

Antimuskarinik ilaçların kullanılması ile ilgili kontrendikasyonlar açık değildir. Kolin esterase inhibitörlerinin neden olduğu muskarinik aşırılık daima atropinle tedavi edilir.

Antimuskarinik ilaçlar glokomlu, özellikle dar açılı glokomlu hastalarda kontrendikedir. Hatta orta dozlarının sistemik kullanımı dar ön bölümlü hastalarda açılma kapanmasını (ve akut glokom) artırabilir.

Yaşlı hastalarda, antimuskarinik etkiye sahip ilaçlar prostatik hiperplazisi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Antimuskarinik ilaçlar mide boşalmasını yavaşlatığı için, bunlar mide ülserli hastalarda semptomları artırabilir. Nonselektif antimuskarinik ilaçlar, peptik ülser hastalığı tedavisinde asla kullanılmamalıdır.

Antimuskarinik ilaçlar; kserostomi, konstipasyon, görme bulanıklığı, dispepsi, üriner kanal obstrüksiyonunda da kontrendikedir.

Tablo 3-4: Çeşitli efektör yerlerde sempatik veya parasempatik tonus baskınlığı ve otonomik gangliyon blokajının sonuçları

Yer	Baskın tonus	Gangliyon blokajının etkisi
Arteriyoller	Sempatik (adrenerjik)	Vazodilatasyon; artmış periferik kan akımı; hipotansiyon
Venler	Sempatik (adrenerjik)	Dilatasyon; kanın periferik göllenmesi; azalmış venöz dönüş; azalmış kalp debisi
Kalp	Parasempatik (kolinerjik)	Taşikardi
İris	Parasempatik (kolinerjik)	Midriyazis
Siliyer kas	Parasempatik (kolinerjik)	Siklopleji-uzak görüşe odaklanma
Gastrointestinal sistem	Parasempatik (kolinerjik)	Azalmış tonus ve motilite; kabızlık; azalmış mide ve pankreas salgılaması
İdrar kesesi	Parasempatik (kolinerjik)	İdrar retansiyonu
Tükrük bezleri	Parasempatik (kolinerjik)	Ağız kuruluğu
Ter bezleri	Sempatik (kolinerjik)	Anhidroz
Genital kanal	Sempatik ve parasempatik	Azalmış stimülasyon

Tablo, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

GANGLİYON BLOKE EDİCİ İLAÇLARIN TEMEL FARMAKOLOJİSİ

Gangliyon bloke edici ilaçlar hem parasempatik hem de sempatik gangliyonun nikotinik reseptörlerinde asetilkolin ve benzer agonistlerin etkisini kompetitif olarak bloke eder. Grubun bazı üyeleri, nikotinik kolinoseptörle açılan iyon kanalını da bloke eder. Gangliyon bloke edici ilaçlar farmakolojik ve fizyolojik araştırmalarda da kullanılır çünkü bunlar tüm otonomik akışı bloke edebilir. Selektif olmadıkları için klinik kullanımını sınırlayan arzu edilmeyen etkiler ortaya çıkabilir.

Kimyasal Yapıları ve Farmakokinetiği

Tüm gangliyon bloke edici ilaçlar sentetik aminlerdir. **Tetraetilamonyum (TEA)**, bu etkiye sahip olduğu bilinen ilk ilaç, kısa etki süresine sahiptir. Daha sonra **hekzametonyum (C6)** geliştirilmiştir ve hipertansiyon kontrolü için ilk etkili ilaç olarak kliniğe girmiştir. Şekil 3-6'da gösterildiği gibi, agonist asetilkolin yapısı ile nikotinik antagonist tetraetilamonyum ve hekzametonyumun kimyasal yapıları benzerdir. Hekzametonyumun "CIO" analogu olan deksametonyum, depolarize nöromusküler bloke edici bir ilaçtır.

Sekonder amin, **mekamilamin** GİS'ten absorpsiyon yüzdesi ve derecesini artırmak için geliştirilmiştir çünkü kuvaterner amin gangliyon bloke edici ilaçlar

oral verildikten sonra az ve zor olarak absorbe edilir. Kısa-etkili gangliyon blokleri trimetafan oral olarak inaktiftir ve İV infüzyonla verilir.

Farmakodinamiği

Çizgili kas nöromusküler kavşaktaki gibi, gangliyonik nikotinik reseptörler hem depolarizan hem de nondepolarizan blokaja maruz kalır. Nikotinin kendisi, karbamilkolin ve hatta asetilkolin depolarizan gangliyon blokajı meydana getirebilir.

Gangliyon blokerleri olarak kullanılan ilaçlar nondepolarizan kompetitif antagonistler olarak sınıflandırılır. Fakat hekzametonyum kolinoseptörün kendisini işgal etmeden, nikotinik iyon kanalı üzerinde veya içerisindeki bölgeleri işgal ederek blokajının çoğunu meydana getirebilir. Buna karşın, trimetafanın nikotinik reseptörü bloke ettiği görülür. Blokaj asetilkolin gibi bir agonist konsantrasyonu artırılarak kaldırılabilir.

GANGLİYON BLOKE EDİCİ İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Vücutta otonomik gangliyon blokajının etkileri Tablo 3-4'te özetlenmiştir.

Organ Sistemleri

Santral Sinir Sistemi

Kuvaterner amin ilaçlar ve trimetafandan farklı olarak mekamilamin kan-beyin engelini geçer ve ko-

layca SSS'ye geçer. Sedasyon, tremor, kore benzeri hareketler ve mental bozukluk mekamilamin etkileri olarak kaydedilmiştir.

Göz

Gangliyon bloke edici ilaçlar akomodasyon kaybı ile birlikte sikloplejiye neden olur. Çünkü siliyer kasa hem sempatik inervasyon (pupilla dilatasyonuna aracılık eder) hem de parasempatik inervasyon (pupilla kasılmasına aracılık eder) eşlik eder. Gangliyon blokajı pupillanın orta derecede dilatasyonuna neden olur çünkü parasempatik tonus genelde bu dokuda dominanttır.

Kardiyovasküler Sistem

Kan damarlarına başlıca sempatik sinir sisteminden vazokonstriktör lifler ulaşır; bu nedenle gangliyonik blokaj arter ve vazomotor tonusta belirgin azalmaya neden olur. Kan basıncı dik olarak düşer çünkü hem perifer vasküler rezistans hem de venöz dönüş azalır. Hipotansiyon özellikle dik pozisyonda (ortostatik ve postural hipotansiyon) belirgindir. Çünkü normal venöz göllenmeyi önleyen postural refleks bloke edilir. Kardiyak etkileri, azalan kontraktileti kapsar ve sinüsatriyal düğümün dominant inervasyonu parasempatik olduğundan genelde orta derecede taşikardi meydana gelir.

Gastrointestinal Sistem

Sekresyon, etkili olarak peptik hastalığı tedavi etmediği halde azalır ve konstipasyon belirgindir.

Diğer Sistemler

Genitoüriner düz kas özellikle normal fonksiyon için otonomik inervasyona bağlıdır. Bu nedenle, gangliyonik blokaj ürinaryonda duraklamaya neden olur ve prostatik hiperplazili erkeklerde idrar retansiyonunu artırabilir. Seksüel fonksiyon orta dozlarda hem ereksiyon hem de ejakülasyon bozulur.

Termoregülatör terleme gangliyon bloke edici ilaçlarla azalır. Fakat hipertermi çok ılık çevre dışında bir problem yaratmaz. Çünkü cildin vazodilatasyonu genelde normal vücut sıcaklığını idame ettirmek için yeterlidir.

Otonomik İlaçlara Cevap

Gangliyonik bloke edici ilaç alan hastalar muskarinik, α - ve β -adrenerjik reseptörler üzerinde etkili otonomik ilaçlara tam olarak cevap verir çünkü bu efektör hücre reseptörleri bloke olmaz. Gerçekte, cevaplar artmış olabilir veya tersine dönebilir (ör. İV verilen norepinefrin bradikardiden çok taşikardiye neden olur) çünkü normal olarak orta derecede otonomik cevapların olduğu, homeostatik refleksler yoktur.

Klinik Uygulama ve Toksisite

Gangliyon blokerleri az kullanılır çünkü piyasada daha selektif otonomik bloke edici ilaçlar bulunmaktadır. Mekamilamin santral nikotinik reseptörleri bloke eder ve sigara içmeyi bırakmaya niyetli hastalarda azaltmak için transdermal nikotin plasterine yardımcı olur. Trimetafan bazen acil hipertansif tedavide ve aort diseksiyonunda kullanılır. Operasyon bölgesindeki kanamayı azaltmak için hipotansiyon meydana getirilmesinde ve elektrokonvülfiz tedavi gören hastalarda kullanılır. Gangliyon bloke edici ilaçların toksisitesi önceden ifade edilen otonomik etkilerle sınırlıdır. Akut uygulamalar dışında kullanıldığında hastalar bu etkileri tolere edemez.

KAYNAKLAR

1. Andersson, K. E., Madersbacher, H., Altaweel, W., Vasudeva, P., & Igawa, Y. (2019). Drug Treatment 27. Neurology: Theory and Practice, 28, 231.
2. Arana, A., Margulis, A. V., McQuay, L. J., Ziemiecki, R., Bartsch, J. L., Rothman, K. J., ... & Perez. Gutthann, S. (2018). Variation in Cardiovascular Risk Related to Individual Antimuscarinic Drugs Used to Treat Overactive Bladder: A UK Cohort Study. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 38(6), 628-637.
3. Bishara, D., Harwood, D., Sauer, J., & Taylor, D. M. (2017). Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. International journal of geriatric psychiatry, 32(6), 650-656.
4. Bullock, S., & Manias, E. (2013). Fundamentals of pharmacology. Pearson Higher Education AU.
5. Clark, M. A., Finkel, R. S., Rey, J. A., & Whalen, K. (Eds.). (2012). Lippincott's illustrated reviews: pharmacology. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
6. Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
7. Friedman, N. J., Kaiser, P. K., & Trattler, W. B. (2016). Review of ophthalmology. Elsevier Health Sciences.
8. Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Lippincott Williams & Wilkins.
9. Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill.
10. Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2009). Pharmacology: lippincott illustrated reviews.
11. Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical.
12. Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
13. Riemsma, R., Hagen, S., Kirschner-Hermanns, R., Norton, C., Wijk, H., Andersson, K. E., ... & Misso, K. (2017). Can incontinence be cured? A systematic review of cure rates. BMC medicine, 15(1), 63.
14. Tannenbaum, C., Paquette, A., Hilmer, S., Holroyd-Leduc, J., & Carnahan, R. (2012). A systematic review of amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. Drugs & aging, 29(8), 639-658.
15. Whalen, K. (2018). Lippincott illustrated reviews: pharmacology. Lippincott Williams & Wilkins.

ADRENERJİK AGONİSTLER

4

Sempatik sinir sistemi hemen hemen tüm organ sistemlerin önemli bir regülatörüdür. Bu özellikle kan basıncının regülasyonunda önemlidir. Otonom sinir sistemi nispeten çok küçük stres durumlarında bile kan basıncının idamesi için çok önemlidir. Epinefrin, norepinefrin ve dopamin endojen katekolaminlerdir. Adrenerjik agonist ilaçlar, sempatomimetikler olarak da bilinir.

Sempatik stimülasyonun en son etkileri postsinaptik bölgede adreno reseptörleri aktive eden sinir uçlarından norepinefrin salınması ile sağlanır. Stres gibi, farklı stimülasyon cevabı, hedef dokuya kanla nakledilen epinefrin adrenal medulladan salınır. Diğer taraftan, epinefrin hormon olarak etkilidir oysa norepinefrin nörotransmitter olarak görev yapar.

Epinefrin veya norepinefrin etkilerini taklit eden ilaçlar genel olarak sempatomimetik (adreno reseptör agonistler) ilaçlar olarak isimlendirilmektedir. Sempatomimetikler aktive ettikleri reseptörlere veya etki şekline göre gruplandırılırlar. Bu ilaçların bazıları (ör. epinefrin ve norepinefrin) direkt agonistlerdir; bunlar adreno reseptörleri direkt etkiler ve aktive ederler. Diğerleri indirekt agonistlerdir; etkileri endojen katekolaminlerin salınmasına bağlıdır. Bu indirekt ilaçlar iki farklı mekanizmaya sahiptirler. (1) adrenerjik sinir sonlarından depo katekolaminlerin yerini alırlar (ör. tiraminin etki mekanizması) veya (2) önceden salınan katekolaminlerin geri alımını inhibe ederler (ör. kokain ve trisiklik anti-depresanların etki mekanizması). Bazı ilaçlar hem direkt hem de indirekt etkilere sahiptirler. Sempatomimetiklerin her iki tipi direkt ve indirekt, sonuçta adreno reseptörlerin aktivasyonuna neden olur ve endojen katekolaminlerin tüm karakteristik etkilerini gösterirler.

Direkt agonistlerin farmakolojik etkileri veriliş yoluna, nispeten adreno reseptör alt tipine, afinitesine ve nispeten hedef dokularda bu reseptör alt tiplerinin

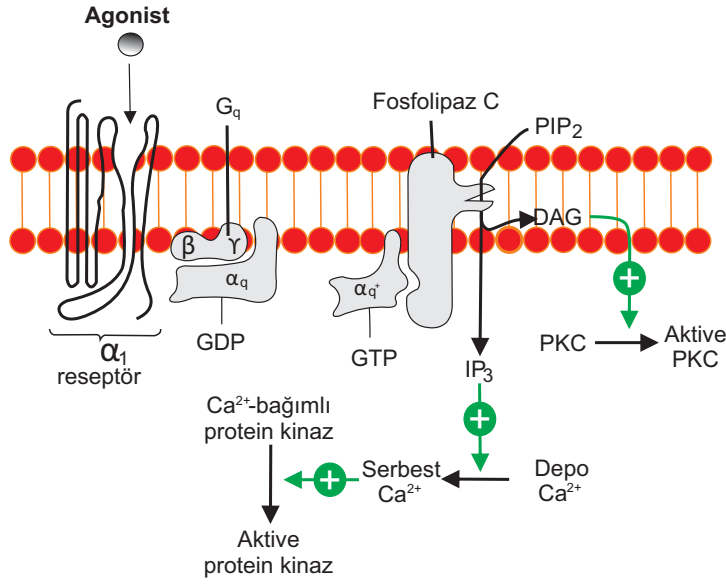
ekspresyonuna bağlıdır. İndirekt sempatomimetiklerin farmakolojik etkileri artan sempatik aktivite ve norepinefrin depo ve salınması durumundan daha fazladır.

ADRENERJİK AGONİSTLERİN ETKİ MEKANİZMASI

Katekolaminlerin etkileri hücre yüzeyi reseptörleri ile meydana gelir. Adreno reseptörler tipik G protein bitişik reseptörlerdir (GPCR'ler). Reseptör protein üç ekstraselüler ve üç intraselüler kıvrımı oluşturan transmembran bölgeleri (membranı yedi kez geçer) geçen ekstraselüler N-uçlarına ve intraselüler C-son uca sahiptir (Şekil 4-1). Her G protein α , β ve γ alt ünitelerden ibaret bir heterotrimerdir. G proteinler farklı α alt üniteler esaslı üzerine sınıflandırılırlar. Adreno reseptör fonksiyonu için önemli G proteinler adenilil siklazın uyarıcı G proteini, G_s ; adenilil siklazın inhibitör G proteinleri G_i ve G_o ve fosfolipaz C'ye α reseptörlerle bitişik G proteinler, G_q ve G_{12} den ibarettir.

Katekolaminlerle G protein bitişik reseptörlerin aktivasyonu uygun G protein α alt ünitelerden guanozin difosfatın (GDP) ayrılmasını artırır. Sonra, guanozin trifosfat (GTP) bu G proteine bağlanır ve α alt ünite β - γ alt ünitelerden ayrılır. Aktive olmuş GTP bağlı α alt ünite efektörünün aktivitesini düzenler. Adreno reseptör aktive α alt ünitelerin efektörleri adenilil siklaz, sGMP fosfodiesteraz, fosfolipaz C ve iyon kanallarını içerir. Alfa alt üniteye bağlanmış GTP'nin GDP ve fosfata hidrolizi ile inaktif olur ve sonuçta β - γ alt ünite ile α alt ünite yeniden birleşir. β - γ alt üniteler iyon kanalları ve enzimler gibi farklı efektörler üzerinde etkili olarak ilave bağımsız etkilere sahiptir.

Adreno reseptörler α reseptörler üzerindeki etki güçlerine göre epinefrin>norepinefrin>izoproterenol ve β reseptörler üzerindeki etkilerine göre izoproterenol>epinefrin>norepinefrin farmakolojik özelliklerine sa-



Şekil 4-1: Alfa₁ cevapların aktivasyonu. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

hiptir. Selektif antagonistlerin geliştirilmesi sonuçta moleküler klonlama ile belirlenen, bu reseptörlerin alt tiplerinin bulunduğunu gösterir. Tek genlerin Tablo 4-1’de listelenen reseptör alt tiplerini kodladığı günümüzde bilinmektedir.

Aynı şekilde, endojen katekolamin dopamin spesifik dopamin reseptörleri etkileyerek, farklı biyolojik etkiler meydana getirir (Tablo 4-1). Bu reseptörler α ve β reseptörlerden farklıdır ve özellikle beyinde, iç organ ve renal damarlarda önemlidirler. Moleküler klonlama ile iki D_1 -benzeri reseptör (D_1 ve D_5) ve üç D_2 -benzeri (D_2 , D_3 ve D_4) beş reseptör alt tipi belirlenmiştir.

Reseptör Tipleri

Alfa (α) Reseptörler

α reseptörler G_q üyesi G proteinleri ile fosfolipaz C’ye bağlıdır. Bu enzim **inozitol 1,4,5-trifosfat (IP_3)** ve **diasilgliserol (DAG)** şekillenmesine yol açan, polifosfoinositidlere hidrolize olur (Tablo 4-1, Şekil 4-1). IP_3 serbest Ca^{2+} ’nın sitoplazmik konsantrasyonu ve farklı Ca^{2+} bağımlı protein kinazların aktivasyonu artıran intraselüler depolardan Ca^{2+} salıverilmesini artırır. Bu reseptörlerin aktivasyonu hücre plazma membranı karşısına Ca^{2+} girişini de artırabilir. IP_3 sırası ile serbest inozitolün şekillenmesine yol açana kadar defosforile olur. DAG birçok sinyal yollarının aktivitesi-

ni modüle eden protein kinaz C’yi aktive eder. Ayrıca, α_1 reseptörler tirozin kinazı aktive eden peptit büyüme faktör reseptörler için ifade edilen sinyal transdüksiyon yollarının aktivasyonuna neden olur. Örnek olarak, α_1 reseptörlerin mitojen-aktif kinazlar (MAP kinazlar) ve polifosfoinositol-3-kinaz (PI-3-kinazlar)’ı aktive ettiği bulunmuştur. Bu yollar gen ekspresyon regülasyonu ile hücre büyüme ve proliferasyonuna α_1 -reseptör uyarısıyla aracılık ettiği için önemlidir.

Alfa₂ reseptörler adenilil siklaz aktivitesini inhibe ederler ve intraselüler sıklık adenosin monofosfat (sAMP) düzeylerinin azalmasına neden olur. Alfa₂-reseptör aracılık ettiği adenilil siklaz aktivitesinin inhibisyonu inhibitör regülatör protein, G_i (Şekil 4-2) ile sağlanır. Sadece α değil G_i ’nin β - γ alt üniteleri de adenilil siklaz inhibisyonuna katkı sağlar. Alfa₂ reseptörler otoresseptördür ve periferde adrenerjik sinir uçlarında, santral sinir sisteminde post-sinaptik nöronlarda bulunur. Reseptörün aktivasyonu ile norepinefrin salıverilmesi inhibe olur. Alfa₂ reseptörler sinyal transdüksiyonunda görev yapan önemli enzimlerin aktiviteleri ve iyon kanal aktivitelerinin düzenlenmesini içeren başka sinyal yolları kullanır.

Beta Reseptörler

Üç reseptör alt tipinin (β_1 , β_2 ve β_3) aktivasyonu adenilil siklaz stimülasyonu ile sonuçlanır ve adenosin trifosfatın (ATP) sAMP’ye dönüşümü artar (Tablo

Tablo 4-1: Adrenoseptör tipleri ve alt tipleri

Reseptör	Agonist	Antagonist	Agonistik Etki	Kromozomdaki Gen
α_1 tip	Fenilefrin	Prazosin	$\uparrow IP_3$, DAG	
α_{1A}				C5
α_{1B}				C8
α_{1D}				C20
α_2 tip	Klonidin	Yohimbin	$\downarrow sAMP$	
α_{2A}	Oksimetazolin			C10
α_{2B}		Prazosin		C2
α_{2C}		Prazosin		C4
β tip	İzoproterenol	Propranolol	$\uparrow sAMP$	
β_1	Dobutamin	Betaksolol		C10
β_2	Albuterol	Butoksamin		C5
β_3	Mirabegron			C8
Dopamin tip	Dopamin			
D ₁	Fenoldopam		$\uparrow sAMP$	C5
D ₂	Bromokriptin		$\downarrow sAMP$	C11
D ₃	-	-	$\downarrow sAMP$	C3
D ₄	-	Klozapin	$\downarrow sAMP$	C11
D ₅	-	-	$\uparrow sAMP$	C4

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

4-1, Şekil 4-2). Siklaz enzimin aktivasyonu stimülatör bitişik protein G_s ile oluşur. Siklik AMP β -reseptör aktivasyonun ana ikinci habercisidir. Örneğin, birçok türlerin karaciğerinde, β -reseptörle aktive sAMP sentezi glikojen fosforilaz aktivasyonunda artan olayların kaskatına yol açar. Kalpte, β -reseptörle aktive sAMP sentezi hücre membranı karşısına Ca^{2+} girişi ve hücre içerisinde birikmesini artırır. β_1 reseptör aktivasyonu düz kas gevşemesine de neden olur. Düz kas etki mekanizması açık olmadığı halde, miyozin-hafif zincir kinazın (MLCK) inaktif şekle fosforilasyonunu kapsar. β_1 adrenoseptörler sAMP konsantrasyonunda değişimlerden bağımsız olarak G_s -aracılı artışla kalpte voltaja duyarlı Ca^{2+} kanallarını aktive edebilir. Bazı durumlarda, β_2 reseptörler G_q proteinlerle bitişiktir. Bu reseptörlerin birçok sinyal molekülleri içeren hücreler içerisinde birçok alt ünite kompleksleri şekillendirerek MAP kinazlar gibi ilave kinazları aktive ettiği ispatlanmıştır.

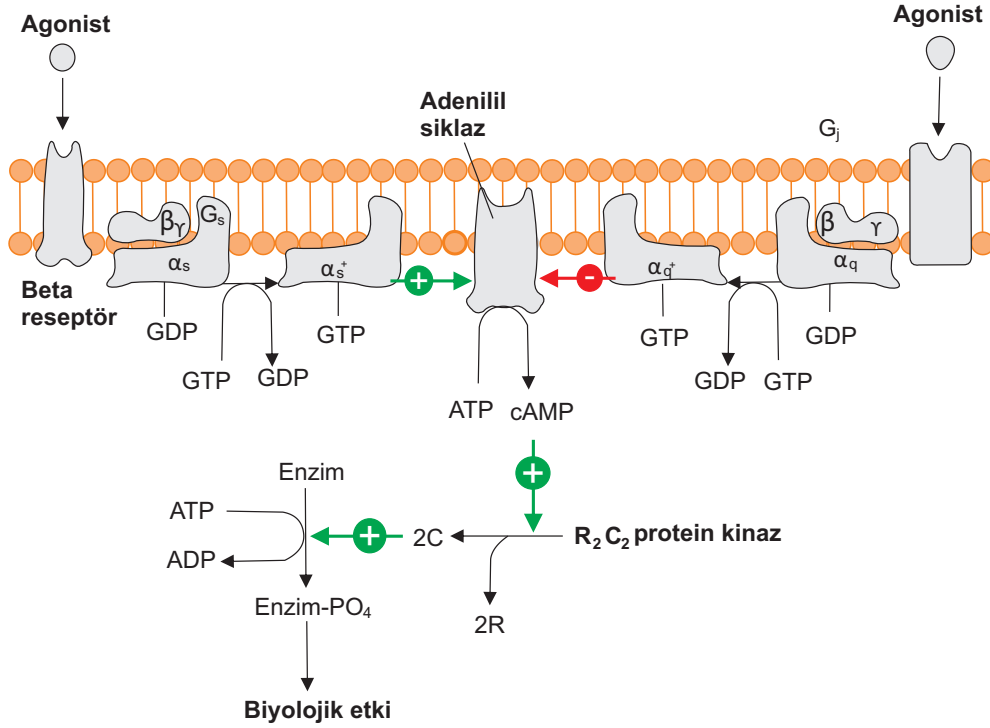
Dopamin Reseptörleri

D₁ reseptörler tipik olarak adenilil siklazın uyarılması ile ilgilidir (Tablo 4-1); örneğin D₁-reseptör neden olduğu düz kas gevşemesi dopaminin vazodilatör olduğu damar yataklarının düz kaslarında sAMP birikimine bağlıdır. D₂ reseptörlerinin adenilil siklaz aktivitesini inhibe ettiği, potasyum kanalını açtığı ve Ca^{2+} girişini azalttığı bulunmuştur.

ADRENERJİK AGONİST İLAÇLARIN TEMEL FARMAKOLOJİSİ

Kimyasal Yapısı

Feniletılamin sempatomimetik ilaçların elde edildiği ana bileşik olarak düşünülür (Şekil 4-3). Bu bileşik etılamin yan zinciri ile benzer halkasından ibarettir. Substitüsyonlar (1) benzen halkası, (2) terminal amino grup ve (3) amino zincirin α veya β karbonlarında yapılır. 3 ve 4 pozisyonunda $-OH$ grupları ile substitüsyon



Şekil 4-2: Katekolamin reseptörlerine bağlanan agonistlerle adenilil siklaz'ın inhibisyonu ve aktivasyonu. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

katekolaminler olarak bilinen sempatomimetik ilaçları oluşturur. Feniletilaminin değişikliklerinin etkisi α ve β reseptörler için ilaçların afinitesini değiştirmektedir. Reseptörleri intrinsik aktive edebilmesini etkilemesi yanında, etkiler saf α aktivite (metoksamin) ile saf β aktivite (izoproterenol) arasında değişir.

Reseptör alt tipe afinitesini belirlemesine ilaveten, kimyasal yapı bu moleküllerin ve biyoyararlanımlarının farmakokinetik özelliklerini de belirler.

Benzen Halkası Üzerindeki Değişiklikler

Maksimal α ve β aktivitesi, benzen halkası üzerinde 3-4 pozisyonunda -OH grup içeren, katekolaminlerde bulunur. Bu grupların bir veya birkaçının yokluğu, özellikle halka üzerinde başka değişiklik olmaksızın C_3 'te hidroksil ilacın potensini önemli ölçüde azaltır. Örneğin, fenilefrin (Şekil 4-4) epinefrinden çok daha az potanttir; gerçekte, α -reseptör afinitesi yaklaşık 100 kat azdır ve β aktivite çok yüksek konsantrasyonlar dışında önemsizdir. Diğer taraftan, katekolaminler katekol-O-metiltransferazla (KOMT) inaktivasyona

uğrar ve bu enzim sindirim kanalı ve karaciğerde bulunduğu için, katekolaminler oral olarak aktif değildirler. Fenil halkasında bir veya iki -OH grubunun yokluğu sonucunda oral verildikten sonra biyoyararlanım artar ve etki süresi uzar. Ayrıca halka -OH grubunun yokluğu santral sinir sistemine molekülün dağılımını artırma eğilimindedir. Örneğin, efedrin ve amfetamin (Şekil 4-4) oral olarak aktif olup uzun etki sürelerine sahiptirler ve katekolaminlerde görülmeyen santral sinir sistemi etkileri meydana getirirler.

Amino Grup Üzerinde Değişiklikler

Amino grup üzerinde alkil substitüentlerde artış β -reseptör aktivitesini artırma eğilimindedir. Örneğin, norepinefrin üzerinde metil substitüent, epinefrini oluşturur, β_2 reseptörlerde aktivitesi artar. β aktivite ayrıca amin azotunda izopropil substitüent ile artar (izoproterenol). β_2 -selektif agonistler genel olarak büyük amino substitüent grup gerektirir. Amino grupta daha büyük substitüent α reseptörlerde daha düşük aktiviteye neden olur; örneğin izoproterenol α reseptörlerde çok zayıftır.

Alfa Karbon Üzerinde Değişiklik

Alfa karbondaki substituentler monoamin oksidazla (MAO) oksidasyonu bloke eder ve özellikle, nonkatekolaminler gibi, ilaçların etkisi uzar. MAO ile oksidasyona dirençli olmaları yanında, bazı fenilizopropilaminler noradrenerjik sinirlerdeki depo bölgelerinden katekolaminlerin yerine geçebilmelerini artırır. Alfa-metil bileşikler fenilizopropilaminler olarak da isimlendirilirler. Aktif kısımları gövdedeki normal norepinefrin depolarının bulunmasına bağlıdır; bunlar direkt olarak etkili sempatomimetiklerdir.

Beta Karbon Üzerinde Değişiklik

Direkt etkili agonistler β -hidroksil gruba sahiptirler. Dopaminde bulunmaz. Adrenoseptör aktivitenin kolaylaştırılmasına ilaveten, bu hidroksil grup nöronal vezikülde sempatomimetik aminlerin depolanması için önemli olabilir.

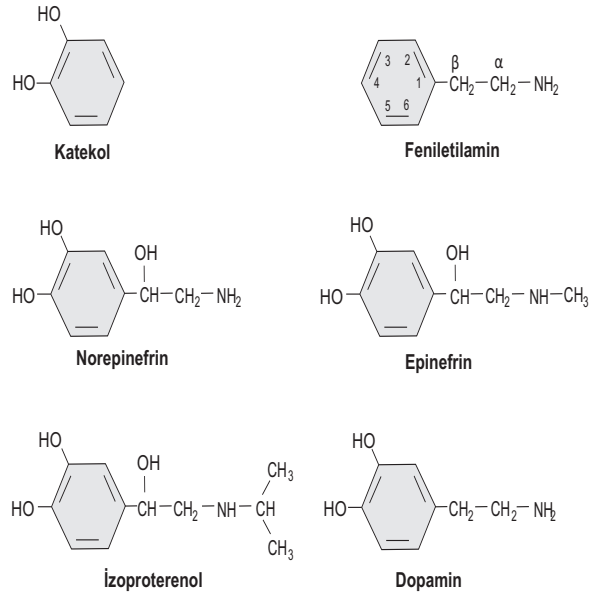
Reseptör Selektivitesi

Birçok klinikte mevcut adrenerjik agonist ana adrenoseptör tipleri için selektiftirler fakat bu ana grupların alt gruplarına selektif değildir. α_1 , α_2 ve β -adrenoseptör alt grupları için nispeten selektif olan klinik olarak yararlı sempatomimetik agonistler Tablo 4-2'de bazı nonselektif ajanlarla karşılaştırılmıştır. Selektivite bir ilacın diğer alt grup ile yaygın olarak etkileyecek kadar çok düşük konsantrasyonlarda reseptörlerin bir grubuna bağlanması anlamına gelir. Fakat selektivite genelde tam değildir (yaklaşık tam selektivite spesifik olarak isimlendirilir) ve daha yüksek konsantrasyonlarda, bir ilaç ilgili reseptör grubu ile de etkileşir. Verilen ilacın etkileri yalnız adrenoseptör tipine selektifliği değil belirli dokuda alt tipin ekspresyonuna da bağlıdır.

Adrenerjik Reseptörlerin Desensitizasyonu

G-proteinle bitişik reseptörlerle aracılık eden cevapların desensitizasyonu iki ana kategoriye içerir. **Homolog** desensitizasyon bir agonistle tekrarlanan veya devamlı aktivasyona maruz kalan reseptörlerin sadece duyarlılık kaybını ifade eder. **Heterolog** desensitizasyon agonistle bir reseptörün desensitizasyonunun agonistle direkt aktive edilemeyen diğer reseptörün de desensitizasyonu ile sonuçlandığı işlevini ifade eder.

Hızlı bir şekilde oluşan desensitizasyonun ana me-

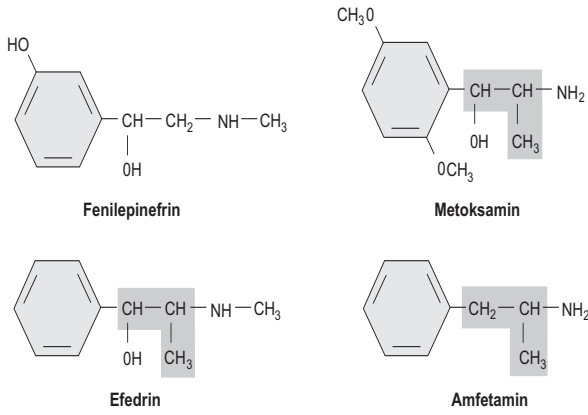


Şekil 4-3: Feniletilamin ve bazı önemli katekolaminler. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

kanizması yedi üyeli olan **G-proteinle bitişik reseptör kinaz** üyeleri ile reseptörlerin fosforilasyonunu kapsar. Spesifik adrenoseptörler bir agoniste bağlandığında sadece bu kinazlar için substrat olurlar. Bu mekanizma homolog desensitizasyona örnektir çünkü spesifik olarak sadece agonist işgal ettiği reseptörleri içerir.

Bu reseptörlerin fosforilasyonu dört tane yaygın olarak eksprese olan proteinlerin üyesi, **β arrestinler** için afinitelerini artırır. G proteinler ile birleşerek reseptöre β -arrestin molekülünün bağlanması reseptörün aktivasyonunu önler (Şekil 4-15, ACET Genel Farmakoloji). Arrestin, klatrin ve klatrin adaptör AP2 ile etkileşir, reseptörün endositozuna yol açar. Hücre yüzeyinde reseptörün bulunmasını gerektiren cevapların bozulmasına ilaveten, bu düzenleyici işlevler intraselüler yollarla reseptör sinyalinin yeni mekanizmalarına da katkı sağlar.

Reseptör desensitizasyonu ikinci haberci *feedback* ile de oluşabilir. Örneğin, β -adrenoseptörler protein kinaz C'nin aktivasyonuna yol açan sAMP birikimini uyarır; protein kinaz A reseptör fonksiyonunun inhibisyonu ile sonuçlanan, β -reseptörler üzerindeki rezidüleri fosforile edebilir. β_2 reseptörler için, fosforilasyon



Şekil 4-4: Noncatekolamin semptomimetik ilaçlar. İzopropil grup gri olarak gösterilmiştir. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

reseptörün karboksil ucunda ve üçüncü sitoplazmik kıvrımda serin rezidülerinde oluşur.

Gq bitişik reseptörlerle protein kinaz C'nin benzer şekilde aktivasyonu, G proteinle bitişik reseptörlerin fosforilasyonuna yol açabilir. Bu ikinci haberci *feed-back* mekanizması heterolog desensitizasyonla sonuçlanır çünkü aktive olmuş protein kinaz A veya protein kinaz C bu enzimlerle fosforilasyon için uygun ortak bölgelerle yapısal olarak benzer herhangi bir reseptörü fosforile edebilirler.

Adrenoseptör Polimorfizmleri

α_1 , α_2 ve β -alt tip adrenoseptörleri kodlayan genlerin belirlenmesiyle, insanlarda bu reseptör alt tiplerinin çoğu için genel genetik polimorfizm olduğu açık bir şekilde tespit edilmiştir. Bunların bazıları farmakolojik öneme sahip olan kritik aminoasit sıralarında değişikliklere yol açabilir. Sıkça, farklı polimorfizmler haplotipler olarak isimlendirilen spesifik kombinasyonla oluşur. Bu polimorfizmin bazıları kalp yetmezliği gibi hastalıklara duyarlılığı, reseptörün desensitize olma eğilimini, astım gibi hastalıklarda ilaçlara terapötik cevapları değiştirdiği görülmüştür. Bu aktif çalışma alanı olarak kalmıştır çünkü çalışmalar bazı polimorfizmlerin fizyopatolojik öneme sahip olduğunu göstermiştir.

Norepinefrin Transportör

Norepinefrin sinaptik aralığa salıverildiğinde α ve

β reseptörlere bağlanır ve fizyolojik etkilerini gösterir. Fakat nörotransmitterler için salıverilme mekanizmasının yüksek oranda etkin olması yanında, nörotransmitterlerin uzaklaştırılması için mekanizmalar da hızlı bir şekilde etkili olur. Norepinefrin transportör (NET) bunun olduğu temel yoldur. Salıverilen norepinefrinin %90'a kadarının NET ile uzaklaştırıldığı, kalp sinapslarında özellikle etkilidir. Geriye kalan sinaptik norepinefrin ekstrasinaptik bölgeye kaçabilir ve kan dolaşımına girer veya ekstrasöronal hücrelere alınır ve katekolamin N-metil transferaz ile metabolize edilir. Sinaptik yapıların daha az geliştiği damarlar gibi diğer bölgelerde uzaklaştırma NET ile %60 veya daha fazla olabilir. Presinaptik nöronal membranda bulunan NET, nöron hücre gövdesine sinaptik norepinefrini geriye pompalar. Hücre gövdesinde, bu norepinefrin veziküllere yeniden girer veya monoamin oksidazlarla hidroksi-fenilglükola (DHPG) metabolizmaya uğrar. Vücutta ki başka yerde analog transportörler dopamin (dopamin transportör, DAT), serotonin (serotonin transportör) ve diğer maddeleri uzaklaştırır. NET ilginç olarak dopamine norepinefrinden daha fazla afiniteye sahiptir ve korteks gibi DAT'ın düşük olduğu beyin bölgelerinde dopamini bazen temizler.

NET'in blokajı, örneğin nonselektif psikostimülan kokain veya NET selektif ilaçlar atomoksetin veya reboksetin ile norepinefrin uzaklaştırılmasının bu ana bölgesini bozar ve bu nedenle sinaptik norepinefrin düzeyleri α ve β adrenoseptörlerin daha fazla uyarılmasına yol açan, sinaptik norepinefrin düzeylerini artırır. Bu etki, periferde klinik semptomimetik aktivite tablosu meydana getirir fakat sempatik aktivasyonu azaltan beyin kökünde α_2 -adrenoseptörlerin birlikte uyarılması ile denkleştirilir.

Fakat norepinefrin ve dopamin transportörlerinin fonksiyonu basit blokajın meydana gelmesinden çok daha kompleksir. Örneğin, bazı müdahaleler intranöronal transmitterlerin salıverildiği transportun yönünü tersine çevirir.

Bu düşünceler biyojenik amin transportörlerini anlamamız için önemlidir. Bunlar verilen ilaçların NET bloke edici ilaçlar olduğu düşünüldüğünde gözlemlenen zıt bazı etkileri açıklar. Bu Şekil 4-5'te gösterilmiş-

Tablo 4-2: Reseptör afiniteleri

İlaçlar	Reseptör Afiniteleri
Alfa Agonistler	
Fenilefrin, metoksamin	$\alpha_1 > \alpha_2 >>>> \beta$
Klonidin, metilnorepinefrin	$\alpha_2 > \alpha_1 >>>> \beta$
Karma α ve β Agonistler	
Norepinefrin	$\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 >> \beta_2$
Epinefrin	$\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 = \beta_2$
Beta Agonistler	
Dobutamin	$\beta_1 > \beta_2 >>>> \alpha$
İzoproterenol	$\beta_1 = \beta_2 >>>> \alpha$
Albuterol, terbutalin, metaproterenol, ritodrin	$\beta_2 >> \beta_1 >>>> \alpha$
Dopamin Agonistler	
Dopamin	$D_1 = D_2 >> \beta >> \alpha$
Fenoldopam	$D_1 >> D_2$

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

tir. Normal durumlarda (panel [A]), presinaptik NET (kırmızı) veziküler füzyon ile salıverilen norepinefrini (NE, kırmızı) inaktive eder ve siklusa tekrarlatılır. Panel (B) de, amfetamin (siyah) hem NET substratı hem de *reuptake* blokleri olarak etkilidir. Normal *uptake* bloke olur ve tersine transport ortaya çıkar, bu nedenle NE düzeyleri sinaptik aralıktaki artar. (C) de, metilfenidat ve kokain gibi ilaçlar NET-aracılı NE *reuptake*'ini bloke eder ve NE sinyalinin artırır.

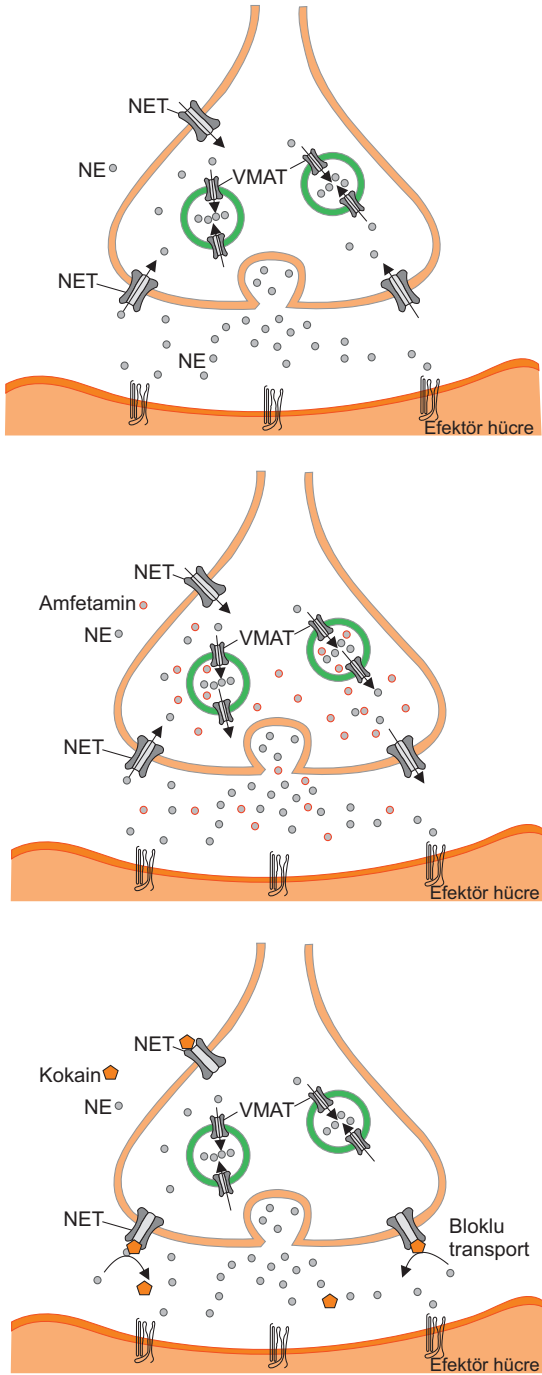
ADRENERJİK AGONİST İLAÇLARIN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

Kardiyovasküler Sistem

Sempatomimetiklerin hücresel etkilerinin geniş detayları Tablo 4-3'te gösterilmiştir. Sempatomimetikler kalp, kan damarları ve kan basıncı düzenlenmesinde rol alan nöronal ve hormonal sistemlerde α ve β adreseptörlerin yaygın dağılımından dolayı, belirgin kardiyovasküler etkilere sahiptirler. İntakt organizmada belirgin sempatomimetik etki α ve/veya β adreseptörler üzerinden gösterilir. Kan basıncı üzerindeki etkileri kompanse edici barorefleks mekanizması ile tamponlanmaya çalışılır.

Endojen katekolaminler; norepinefrin ve epinefrin, kompleks kardiyovasküler etkilere sahiptir çünkü hem α hem de β reseptörleri etkilerler. Belli adreseptörler

için selektif olan sempatomimetiklerin kardiyovasküler etkisini ilk kez açıklarken bu etkileri anlamak daha kolaydır. İV infüzyonla düşük doz (10 mcg/dk.) uygulamasında endojen katekolaminlerden epinefrin total periferik damar rezistansını (TPR) düşürür, norepinefrin yükseltir ve izoproterenol ise daha çok düşürür. Yine düşük doz infüzyon uygulamasında norepinefrin sistolik kan basıncını ve diastolik kan basıncını yükseltir, epinefrin ise sistolik kan basıncını yükseltirken diastolik kan basıncını düşürür; izoproterenol, sistolik kan basıncını hafif düzeyde yükseltirken diastolik kan basıncını azaltır. Kalp atış hızı ise norepinefrinde azalırken, epinefrin ve izoproterenol uygulamasında artar. Norepinefrin, kan basıncını yükseltmesi nedeniyle baroreseptörleri uyarır ve refleks olarak vagal tonusu artırarak kalp atış hızında azalmaya sebep olur. Düşük dozda epinefrinin vasküler rezistansı düşürmesi β reseptörlere afinitesinin fazla olmasından, norepinefrinin total periferik vasküler rezistansı artırması ise β_2 reseptöre afinitesinin yok denecek kadar az olmasından kaynaklanır (Şekil 4-6). Kan basıncı üzerinde sempatomimetik ilaçların etkileri; kalp hızı, miyokardiyal fonksiyon, periferik vasküler rezistans ve venöz dönüş üzerindeki etkileri ile açıklanabilir (Tablo 4-4).



Şekil 4-5: Monoamin transportörlerinin farmakolojik olarak hedeflenmesi. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Alfa₁ Reseptör Aktivasyonunun Etkileri

Alfa₁ reseptörleri; damar yataklarında yaygın olarak bulunurlar ve aktivasyonları arter ve venlerde kontraksiyona yol açar. Kalp fonksiyonu üzerinde direkt

etkisi nispeten daha az önemlidir. **Fenilefrin** gibi nispeten saf α agonist, periferik arteriyel rezistansı artırır ve venöz kapasitansı azaltır. Artan arteriyel rezistans genelde kan basıncında doza bağlı artışa yol açar (Şekil 4-6). Normal kardiyovasküler refleks bulunduğunda, kan basıncında artış çok belirgin olan kalp hızı yavaşlaması ile vagal tonusta baroreseptör-aracılı artış ortaya çıkar (Şekil 4-7). Fakat kalp verimi kalp atışındaki bu azalmaya oranla azalmayabilir çünkü artan venöz dönüş vurum hacmini artırabilir. Ayrıca, kalbin direkt α -adrenoseptör uyarılması orta derecede pozitif inotropik etkiye sahip olabilir. Barorefleksin engelleyici etkisinin büyüklüğü çok belirgindir. Barorefleks fonksiyonu gangliyonik bloker trimetazan ile bloke edilirse fenilefrinin presör etkisi yaklaşık 10 kat artar ve bradikardi artık görülmez (Şekil 4-7). Fenilefrinin neden olduğu kan basıncındaki artışla ilgili kalpteki azalmanın α_1 -reseptör aktivasyonunun direkt etkisinden ziyade doğal refleks sonucu meydana geldiğini gösterir.

Otonomik fonksiyonu bozuk olan hastalar (saf otonomik yetmezlik veya diyabetik nöropati gibi daha genel durumlara bağlı) ilaçları içeren, çoğu presör ve depresör uyarılara aşırı hassasiyet gösterirler. Bu durum, barorefleks yetmezliğinde daha şiddetli olur. Böyle hastalar β ve α -adrenerjik aktiviteli sempatomimetikleri aldığında sırasıyla kalp hızı veya kan basıncında belirgin artış görülür. Bu, tedavide avantaj olarak kullanılabilir. Alfa-agonist mitodrin genelde bu hastalarda ortostatik hipotansiyonun düzeltilmesi için kullanılır.

Farklı damar yataklarında predominant olarak bulunan reseptör tiplerinde çok farklılıklar vardır (Tablo 4-4). Cilt damarları, çoğunlukla α reseptörlere sahiptirler ve iç organ damarlarındaki gibi epinefrin ve norepinefrine kasılma şeklinde cevap verir. Çizgili kas damarları α veya β reseptörlerin aktivasyonuna bağlı olarak kasılır veya gevşerler. Nazal mukozaya kan damarları, α reseptörlere sahiptir ve sempatomimetiklerle neden olunan lokal vazokonstriksiyon dekonjestan etkilerini açıklar.

Alfa₂-Reseptör Aktivasyonunun Etkileri

Alfa₂ adrenoseptörler, damarlarda bulunur ve aktivasyonları vazokonstriksiyona yol açar. Bu etki α_2 agonistlerin lokal olarak, hızlı İV enjeksiyon veya çok

Tablo 4-3: Adrenoseptör alt tipleri dağılımı

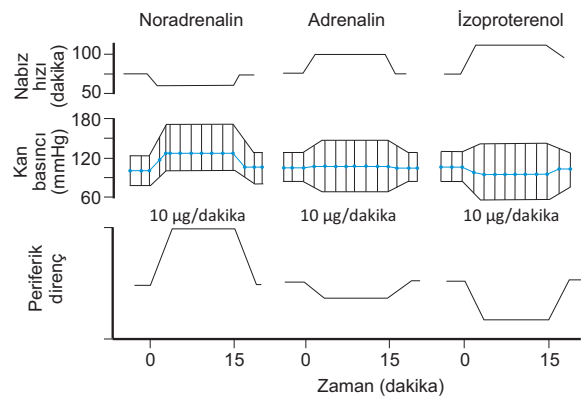
Tip	Doku	Etki
α_1	Çoğu damar düz kası	Kontraksiyon
	Pupiller dilatör kası	Kontraksiyon (pupilla dilatasyonu)
	Pilomotor düz kas	Kılların dikleşmesi
	Prostat	Kontraksiyon
	Kalp	Kontraksiyon gücü artışı
α_2	Postsinaptik SSS adrenoseptörler	Muhtemelen birçok etki
	Trombositler	Agregasyon
	Adrenerjik ve kolinerjik sinir uçları	Transmitter salımı inhibisyonu
	Bazı damar düz kasları	Kontraksiyon
	Yağ hücreleri	Lipoliz inhibisyonu
β_1	Kalp, Jukstaglomerüler hücreler	Kontraksiyon gücü ve hızı artışı; renin salgılanması artışı
β_2	Solunum, üriner ve damar düz kası	Düz kas gevşemesi artışı
	Çizgili kas	Potasyum <i>uptake</i> artışı
	İnsan karaciğeri	Glikojenoliz aktivasyonu
β_3	Yağ hücreleri	Lipolizis aktivasyonu
D_1	Düz kas	Renal kan damarlarında vazodilatasyon
D_2	Sinir sonları	Transmitter salıverilmesinin modülasyonu

yüksek oral dozlarda verildiğinde görülebilir. Sistemik olarak verildiğinde, bu vasküler etkiler sempatik tonus ve kan basıncının inhibisyonuna yol açan α_2 reseptörlerin santral etkileri ile örtülür. Bu nedenle, α_2 agonistler hipertansiyon tedavisinde sempatotikler olarak kullanılırlar. Postgangliyonik noradrenerjik liflerin nöronal dejenerasyonu ile karakterize, saf otonomik yetmezlikli hastalarda, klonidin kan basıncını artırabilir çünkü klonidin santral sempatotik etkileri önemsiz kalır fakat periferik vazokonstriksiyon değişmez.

Beta Reseptör Aktivasyonunun Etkileri

β -agonistler, sistolik kan basıncını artırırken (β_1 reseptör) damarlarda ise dilatasyona (β_2 reseptör) sebep olur. Kalpte β_1 reseptörlerin uyarılması, kontraktilitesi ve atım hızını (pozitif inotropik ve kronotropik etki) artırarak kalp debisini artırır. β agonistler bazı damar yataklarında vazodilatasyona yol açan (Tablo 4-4) β_2 reseptörleri aktive ederek periferik rezistansı da azaltır. İzoproterenol nonselektif β agonisttir; hem β_1 hem de β_2 'yi aktive eder. Bu etki sistolik basıncın hafif artışı veya idamesi ve diyastolik basıncın düşmesi, kan basıncı azalması ile sonuçlanır (Şekil 4-6).

Kalp üzerinde direkt etkiler β_2 ve daha az derecede α reseptörler rol aldığı halde (özellikle kalp yetmezliği) büyük oranda β_1 reseptörler ile meydana gelir. β reseptör aktivasyonu kalp hücrelerinde Ca^{2+} girişi artışı ile sonuçlanır. Atriyoventriküler nodülde iletim hızı artar (pozitif **dromotropik** etki) ve refrakter periyot azalır. İntrinsik kontraktilite artar (pozitif **inotropik** etki) ve gevşeme hızlanır. Sonuç olarak, izole kalp kasının se-



Şekil 4-6: Düşük doz Epinefrin, Norepinefrin ve İzoproterenol infüzyonunun kalp hızı, kan basıncı ve periferik damar direnci üzerindeki etkisi. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

Tablo 4-4: Sempatomimetik aminlere kardiyovasküler cevaplar			
	Fenilefrin	Epinefrin	İzoproterenol
Vasküler Rezistans (Tonus)			
Cilt, mukoza membran (α)	↑↑	↑↑	0
Çizgili kas (β_2 , α)	↑	↑ veya ↓	↓↓
Renal (α , D_1)	↑	↑	↓
İç organ (α , β)	↑↑	↓ veya ↑	↓
Total periferik rezistans	↑↑↑	↓ veya ↑	↓↓
Venöz tonus (α , β)	↑	↑	↓
Kalp			
Kontraktilite (β_1)	0 veya ↑	↑↑↑	↑↑↑
Kalp hızı (predominant olarak β_1)	↓↓ (vagal refleks)	↑ veya ↓	↑↑↑
Vurum hacmi	0, ↑, ↓	↑	↑
Kalp verimi	↓	↑	↑↑
Kan Basıncı			
Ortalama	↑↑	↑	↓
Diyastolik	↑↑	↓ veya ↑	↓↓
Sistolik	↑↑	↑↑	0 veya ↓
Nabız basıncı	0	↑↑	↑↑
↓ Küçük dozlar azaltır, büyük dozlar artırır.			
↑ = artış, ↓ = azalma, 0 = değişmez			
Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.			

yirme cevabı gerilimle artar fakat devam süresi kısalmır.

İntakt kalpte, intraventriküler basınç artar ve daha hızlı düşer ve ejeksiyon zamanı azalır. Bu direkt etkiler örneğin gangliyon blokajlı hastalarda ve izole miyokart preparatlarda, kan basıncındaki değişikliklerle ortaya çıkan reflekslerin yokluğunda kolayca belirlenir. Normal refleks aktivitesi bulunduğu, kalp üzerinde direkt etki kan basıncı üzerindeki değişikliklere refleks cevaplarla hakim olur. Katekolaminlerle kalbin fizyolojik stimülasyonu koroner kan akımını artırmak eğilimindedir.

Dopamin Reseptör Aktivasyonunun Etkileri

Dopaminin İV verilmesi D_1 reseptörlerin aktivasyonu ile renal, iç organ, koroner, serebral ve muhtemelen diğer rezistans damarların vazodilatasyonunu artırır. Renal damarlarda D_1 reseptörlerin aktivasyonu natriürezise de neden olabilir. Dopaminin renal etkileri oligüri durumlarında (anormal düşük idrar verimi) böbrek perfüzyonunu düzeltmek için klinikte kullanılır. Presinaptik D_2 reseptörlerin

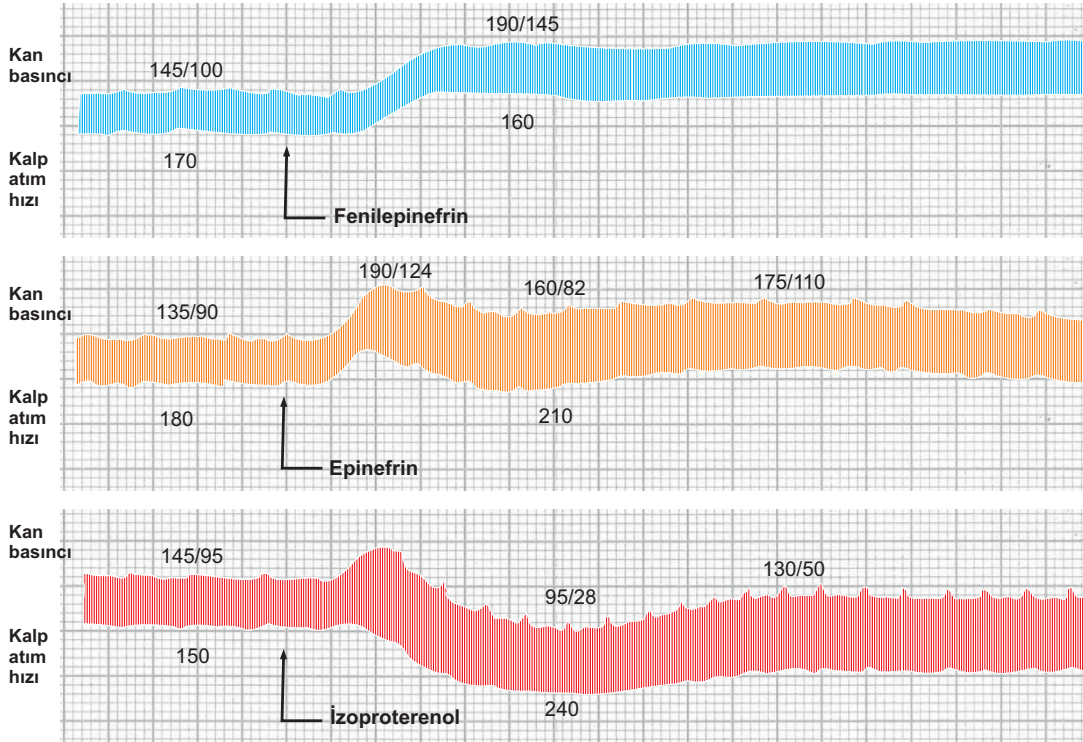
aktivasyonu norepinefrin salıverilmesini süprese eder fakat dopaminin kardiyovasküler etkilerine katkısı açık değildir. Ayrıca, dopamin kalpte β_1 reseptörleri aktive eder. Düşük dozlarda, perifer rezistans azalabilir. Daha yüksek oranda infüzyonda damarların α reseptörlerini uyarır, vazokonstriksiyona neden olur (renal damar yatakları da dahil). Sonuç olarak, dopaminin yüksek oranda infüzyonu epinefrin etkilerini taklit eder.

Adrenerjik Agonistlerin Diğer Etkileri

Adrenoseptörler hemen hemen tüm organ sistemlerine dağılırlar. Bu bölümde sempatomimetiklerin terapötik etkilerinden sorumlu olan veya yan tesirlerini açıklayan adrenoseptörlerin aktivasyonuna odaklanılmıştır. Daha detaylı bilgilerden daha sonra bu bölümde bahsedilmiştir.

Bronşiyal düz kaslarda β_2 reseptörlerin aktivasyonu bronkodilatasyona yol açar ve β_2 agonistler astım tedavisinde önemlidir.

Gözde, irisin radyal pupiller dilatör kası α reseptörleri içerir; fenilefrin gibi ilaçlarla aktivasyon



Şekil 4-7: Bir köpeğe İV bolus enjeksiyonu şeklinde verilen α -selektif (fenilefrin), β -selektif (izoproterenol) ve selettif olmayan (adrenalin) semptomimetiklerin etkileri. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

midriyazise neden olur (Şekil 6-9). Alfa stimülanlar intraoküler basınçta önemli etkilere de sahiptir. Alfa agonistler gözden aköz hümör akışını artırır ve klinikte intraoküler basıncı azaltmak için kullanılabilirler. Buna karşın, β agonistler çok az etkiye sahiptirler fakat β antagonistler aköz hümör üretimini azaltırlar. Bu etkiler körlüğün önemli nedeni, glokomun tedavisinde önemlidirler.

Genitoüriner organlarda, mesane, üretral sfinkter ve prostat kontraksiyonuna aracılık eden α reseptörler içerir ve bu nedenle idrar tutma kapasitesi artar. Mesane ve prostatın kontraksiyonuna aracılık edilmesinde görev yapan α_1 reseptörün spesifik alt tipi tespit edilememiştir fakat α_{1A} reseptörler muhtemelen önemli rol oynar. Bu etki α_1 agonist mitodrinin verilmesinin muhtemel yan tesirinin idrar retansiyonu olduğunu açıklar.

Duktus deferens, seminal veziküller ve prostatta α -reseptör aktivasyonu normal ejakülasyonda rol oynar. Normalde ejakülasyonu izleyen erektil

dokunun şişkinliğinin inmesi sinirden salıverilen norepinefrin ile (ve muhtemelen nöropeptit Y) de meydana gelir. Alfa aktivasyonun dişi hayvanlarda erektil doku üzerinde benzer şişkinliği azaltıcı etkiye sahip olduğu görülür.

Tükrük bezleri amilaz ve su salgılanmasını düzenleyen adrenoseptörleri içerir. Fakat bazı semptomimetik ilaçlar örneğin klonidin ağız kuruluşuna neden olur. Bu etkinin mekanizması şüphelidir; perifer etkiler katkı sağladığı halde, santral sinir sistemi etkilerinin sorumlu olduğu muhtemeldir.

Avuç içi ve diğer yerlerde bulunan, **apokrin ter bezleri** artan ter üretimi ile adrenoseptör uyarıya cevap verir. Bunlar fizyolojik stresle ilgili apokrin nontermoregülatör bezlerdir (yaygın olarak dağılmış termoregülatör ekzokrin ter bezleri muskarinik kolinoseptörlerle aktive olan sempatik kolinerjik postgangliyonik sinirlerle düzenlenir).

Sempatometik ilaçlar ana **metabolizma** üze-

rinde önemli etkilere sahiptir. Yağ hücrelerinde β -adrenoseptörlerin aktivasyonu kana yağ asitleri ve gliserolün artan salıverilmesi ile artan lipolize yol açar. β_3 adrenoseptörler hayvanlarda bu cevaba aracılık edilmesinde rol oynarlar fakat insanlardaki rolleri muhtemelen azdır. İnsan yağ hücreleri intraselüler sAMP'yi azaltarak lipolizi inhibe eden α_2 reseptörler de içerirler. Sempatomimetik ilaçlar dolaşıma glikoz salıverilmesi artışına yol açan karaciğerde glikojenolizi artırır. İnsan karaciğerinde, katekolaminlerin etkilerine başlıca β reseptörler aracılık eder, α_1 reseptörler de rol oynarlar. Yüksek konsantrasyonda katekolaminler metabolik asidoza da neden olabilirler. Endojen epinefrin veya sempatomimetik ilaçlarla β_2 adrenoseptörlerin aktivasyonu hücrelere potasyum uptake'ini artırır ve ekstraselüler potasyumda düşüşe yol açar. Diğer taraftan, epinefrin bazı durumlarda hiperkalemiyi tedavi etmek için kullanılabilir fakat diğer alternatifler daha yaygın kullanılır. Pankreatik hücrelerde bulunan β ve α_2 reseptörler sırasıyla insülin sekresyonu artırır ve azaltır.

Katekolaminler hormon sekresyonun en önemli endojen regülatörleridir. Yukarıda belirtildiği gibi, insülin sekresyonu β reseptörlerle uyarılır ve α_2 reseptörlerle inhibe edilir. Benzer şekilde, β_1 ile uyarılır ve α_2 ile inhibe edilir; gerçekte, β -reseptör antagonist ilaçlar en azından plazma renini düşürerek hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını düşürebilirler. Adrenoseptörler paratiroid hormon, kalsitonin, tiroksin ve gastrin salgılanmasını da modüle ederler; fakat bu kontrol mekanizmalarının fizyolojik önemi muhtemelen sınırlıdır. Yüksek konsantrasyonlarda, epinefrin ve ilgili ilaçlar lökositöze neden olurlar.

SSS üzerinde sempatomimetiklerin etkileri kan-beyin engelini geçebilmelerine bağlı olarak, belirgin olarak değişir. Katekolaminler bu engelle yaklaşık tamamen uzak tutulurlar ve subjektif santral sinir sistemi etkileri sadece yüksek oranda infüzyonlarıyla görülebilir. Bu etkiler "sinirlilik" ten "adrenalin telaşı" arasında ifade edilir. Ayrıca taşikardi ve tremor gibi β -adrenoseptör agonistlerin perifer etkileri somatik anksiyete belirtilerine benzerdir. Buna karşın, dolaşımdan santral sinir sistemine kolayca giren amfeta-

minler gibi, indirekt etkili katekolamin olmayanlar çok farklı santral sinir sistemi etkileri meydana getirir. Bu etkiler dikkatte düzelme, hafif dikkat artışı sağlar ve uykusuzluk, öfori, anoreksi huzursuzluk artışı da ortaya çıkarır. Bu etkiler ya α ya da β aracılık eden etkilere bağlanamaz ve santral sinir sisteminde bu ilaçların diğer etkileri veya dopaminin aracılık ettiği işlevlerin artışını gösterebilir.

SPESİFİK ADRENERJİK AGONİST İLAÇLAR

Endojen Katekolaminler

Epinefrin (adrenalin), hem α hem de β reseptörlerde agonisttir. Bu nedenle, çok güçlü vazokonstriktör ve kalp stimülanıdır. Epinefrin salıverilmesi veya verilmesinden sonra oluşan sistolik kan basıncındaki artış kalp üzerinde (predominant olarak β_1 reseptörler) pozitif inotropik ve kronotropik etkisiyle ve birçok damar yatağında (α reseptörler) meydana gelen vazokonstriksiyonla oluşur. Epinefrin dilatasyona yol açan, bazı damarlarda (ör. çizgili kas damarları) β_2 reseptörleri de aktive eder. Sonuç olarak, diyastolik basınçtaki düşme, total periferik rezistanstaki azalma ile açıklanır (Şekil 4-6, Tablo 4-4). Çizgili kasta β_2 reseptörlerin aktivasyonu egzersiz boyunca artan kan basıncına katkı sağlar. Fizyolojik şartlar altında, hormon olarak büyük oranda epinefrin fonksiyonları kana adrenal medulladan salıverildikten sonra, uzak hücreler üzerinde etkili olur.

Norepinefrin (noradrenalin), hem α_1 hem de α_2 reseptörlere agonisttir. Norepinefrin epinefrin gibi benzer potens ile β_1 reseptörleri de aktive eder fakat β_2 reseptörlere nispeten çok az etkiye sahiptir. Sonuç olarak, norepinefrin perifer rezistans ve hem diyastolik hem de sistolik kan basıncını artırır. Kompensatuvar barorefleks aktivasyonu norepinefrinin direkt pozitif kronotropik etkilerini önleme eğilimindedir; fakat kalp üzerinde pozitif inotropik etkiler sürdürülür (Tablo 4-4).

Dopamin, norepinefrin sentezinde oluşan prekürsördür (Şekil 1-5). Kardiyovasküler etkileri yukarıda bahsedilmiştir. Endojen dopamin sodyum atılımı ve renal fonksiyonun düzenlenmesinde daha önemli etkilere

sahip olabilir. Santral sinir sisteminde önemli bir nörotransmitterdir ve bağımlılıkta ödüllendirici uyarıcıda da görev yapar. Bazal gangliyonlarda eksikliği prekürsör levodopa ile tedavi edilen Parkinson hastalığına yol açar. Dopamin reseptörler antipsikotik ilaçlar için de hedeftir.

Direkt Etkili Adrenerjik Agonistler

Fenilefrin α_1 agonist ilaçların bahsinde detaylı açıklanmıştır (Tablo 4-2). Katekol türevi olmadığı için (Şekil 4-4), KOMT ile inaktive edilmez ve katekolaminlerden daha uzun süreli etkilere sahiptir. Etkili midriyatik ve dekonjestandır ve kan basıncını artırmak için kullanılır (Şekil 4-8).

Mitodrin selektif α_1 -reseptör agonist desglimidodrine enzimatik hidrolize olan bir ön ilaçtır. Mitodrin için primer endikasyon tipik olarak bozulmuş otonom sinir sistemi fonksiyonuna bağlı, ortostatik hipotansiyon tedavisidir. İlaç hasta ayakta durduğunda kan basıncının düşmesinin azalmasında etkiye sahip olduğu halde, kişi yatma pozisyonuna getirildiğinde hipertansiyona neden olabilir.

Metoksamin predominant olarak direkt etkili α_1 reseptör agonist olduğu için, farmakolojik olarak fenilefrin gibi etkili olur. Vazokonstriksiyona bağlı kan basıncında uzun süren artışa neden olabilir; vagal olarak da bradikardiye neden olur. Metoksamin parenteral kullanım için piyasada bulunmaktadır fakat klinik uygulamaları nadirdir ve hipotansif durumlarla sınırlıdır.

α_2 -selektif agonistler İV verildiğinde vazokonstriksiyona neden olabildikleri halde, santral sinir sistemindeki etkileri ile kan basıncını önemli ölçüde azaltırlar. Böyle ilaçlar (ör. **klonidin**, **metildopa**, **guanfazin**, **guanabenz**) hipertansiyon tedavisinde yararlıdır ve diğer bölümlerde anlatılmıştır. **Deksmedetomidin** yoğun bakım bölümünde tedavi boyunca mekanik olarak ventile edilen hastalarda ve entübasyon başlangıcında sedasyon için endike olan santral etkili α_2 -selektif agonisttir. Ağrı kontrolünde opioidler için ihtiyacı da azaltır.

Ksilometazolin ve **oksimetazolin** direkt etkili α agonisttir. Bu ilaçlar nazal mukozanın kontraksiyonunu arttırabildiklerinden dolayı lokal dekonjestan olarak

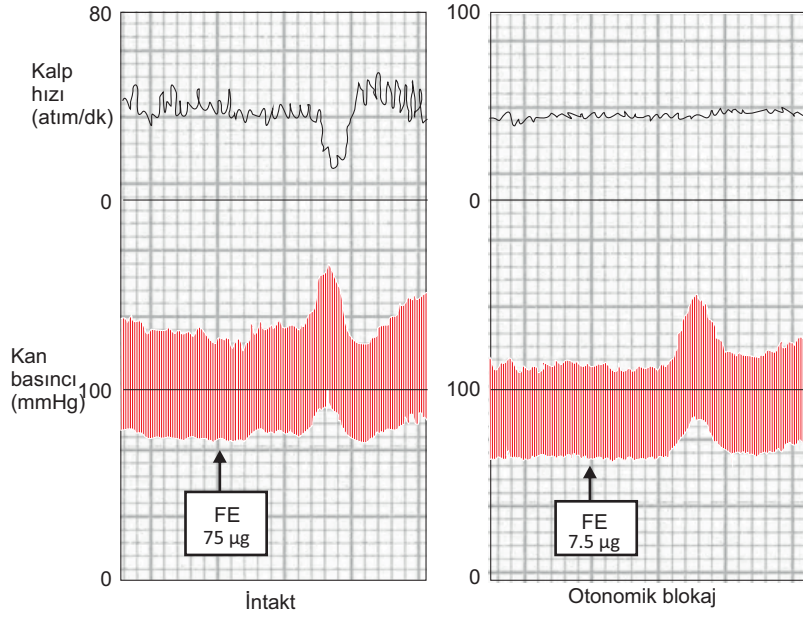
da kullanılırlar. Oksimetazolin α_{2A} reseptörler için önemli afiniteye sahiptir.

İzoproterenol çok güçlü β -reseptör agonisttir ve α reseptörler üzerinde çok az etkiye sahiptir. İlaç pozitif inotropik ve kronotropik etkilere sahiptir; izoproterenol sadece β reseptörleri aktive ettiği için, güçlü bir vazodilatördür. Bu etkiler sistolik basınçta hafif artış veya daha az azalma ve diastolik ve ortalama kan basıncında düşme ile ilgili kalp veriminde belirgin artışa yol açar (Tablo 4-4, Şekil 4-6).

β -selektif agonistler β_1 ve β_2 etkilerin ayrılması ve birçok klinik vakada yan tesirlerin azaltılması bakımından çok önemlidirler.

β_1 -selektif ilaçlar **dobutamin** ve parsiyel agonist, **prenalterolü** (Şekil 4-8) kapsar. Bunlar vazodilatör β_2 reseptörlerin aktive edilmesinde daha az etkili oldukları için, izoproterenol gibi nonselektif β agonistlerle oluşandan daha az refleks taşikardi ile kalp verimini artırır. **Dobutamin** selektif $\beta_1 > \beta_2$ agonist ilaçtır. Özellikle konjestif kalp yetmezliğinde pozitif inotropik etki elde etmek için seçilecek ilaçtır. Kimyasal yapısı dopamine benzer ancak endojen katekolamin değildir. Dobutamin klinik preparatları α_1 ve α_2 reseptörlerde her biri zıt aktiviteli (-) ve (+) izomerlerin rasemik karışımıdır. (+) izomer güçlü β_1 agonist ve α_1 reseptör antagonisttir. (-) izomer tek başına verildiğinde önemli vazokonstriksiyona neden olabilen güçlü α_1 agonisttir. Dobutaminin kardiyovasküler etkileri bu kompleks farmakolojisini yansıtır. Dobutamin predominant β reseptör aktiviteli izomerle neden olunan pozitif inotropik etkiye sahiptir. İzoproterenolle karşılaştırılan kronotropik etkiden nispeten daha fazla inotropik etkiye sahiptir. Muhtemelen α_1 reseptörlerin aktivasyonu periferel rezistansı önemli ölçüde niçin azaltmadığını açıklar.

β_2 -selektif agonistlerin astım tedavisinde önemli yeri vardır ve ilgili konuda bahsedilmiştir. İlave uygulama prematüre doğumda uterus gevşemesini sağlamaktadır. Güncel kullanımda β_2 -selektif ilaçların bazıları Şekil 4-8'de gösterilmiştir ve daha birçok piyasada bulunmakta veya araştırma altındadır.



Şekil 4-8: İnsanda gangliyon blokajının fenilefrine (FE) yanıt üzerine etkileri. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Karma Etkili Adrenerjik Agonistler

Efedrin farklı bitkilerde bulunur ve 2000 yıldan fazla Çin'de kullanılmıştır. İlk oral etkili sempatomimetik ilaç olarak 1924'te Batıda kullanıma girmiştir. Maun ağacında (Ma huang) bulunur. Maun ağacı, efedrin yanında birçok efedrin benzeri alkaloid içerir. Efedrin nonkatekol fenilizopropilamin olduğundan, (Şekil 4-4), yüksek biyoyararlanıma sahiptir ve nispeten uzun etki sürelidir (dakikadan daha çok saat). Birçok fenilizopropilaminler gibi, ilacın önemli bir fonksiyonu idrarla değişmeden atılır. Zayıf baz olduğu için, atılması idrarın asitleştirilmesi ile hızlanabilir.

Efedrin uzun kullanım öyküsüne rağmen insanlarda yaygın olarak çalışılmamıştır. β reseptörleri aktive edebilmesi muhtemelen astımda eskiden kullanımına neden olmuştur. Santral sinir sistemine geçebildiğinden, hafif bir stimülandır. Maunda bulunan efedrin alkaloidlerin alınması güvenlik kaygısını artırmıştır. Efedrin enansiyomerlerinden biri, **psödoefedrin** birçok dekonjestan karışımın bir unsuru olarak piyasada mevcuttur. Fakat metamfetaminin yasak üretiminde bir prekürsör olarak psödoefedrinin kullanılması satışında kısıtlamalara yol açar.

Fenilizopropilamin iştahın süpresanı olarak genel bir bileşiktir. Genç kadınlarda kullanılması hemorajik

inmeye neden olduğundan piyasadan kaldırılmıştır. Bu muhtemel yan tesir mekanizması bilinmemektedir fakat ilaç otonom refleksleri bozuk hastalarda kan basıncını artırabilir.

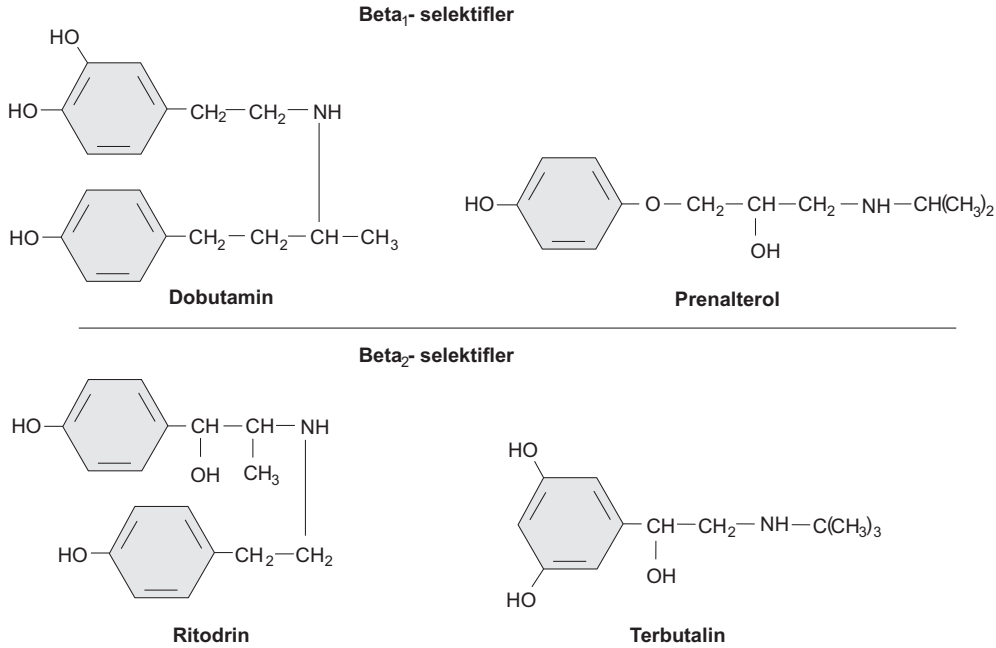
İndirekt Etkili Sempatomimetikler

Önceden belirtildiği gibi, indirekt etkili sempatomimetikler iki farklı mekanizmadan birine sahiptirler (Şekil 4-3). Birincisi, sempatik sinir uçlarına girebilirler ve depolanmış katekolamin transmitterin yerine geçerler. Böyle ilaçlar amfetamin benzerleri veya yerine geçiciler olarak isimlendirilirler. İkincisi, NET'in fonksiyonunu etkileyerek salıverilen transmitterin *re-uptake*'ini inhibe ederek etkilerini gösterir.

Amfetamin Benzeri İlaçlar

Amfetamin santral sinir sistemi stimülanı olarak suistimali ve kullanımından dolayı önemli olan fenilizopropilamin rasemik karışımıdır (Şekil 4-4). Farmakokinetik olarak efedrine benzer fakat amfetamin santral sinir sistemine girer ve orada iştah üzerinde depresan, zihinsel ve dikkat üzerinde belirgin stimülan etkilerini gösterir. D-izomeri L-izomerinden daha güçlüdür. Amfetamin norepinefrinin ve bazı derecede dopamin salıverilmesine neden olur.

Metamfetamin amfetamine çok benzer. **Fenmetrazin** amfetamine benzer etkili farklı



Şekil 4-9: β_1 ve β_2 selektif agonistler. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

fenilizopropilamindir. Anoreksik olarak kullanılır ve suistimal edilen en popüler bileşiktir. Metilfenidat suistimal edilme potansiyeli ve temel farmakolojik etkileri amfetamininkine benzeyen farklı bir amfetamindir. Metilfenidat dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan bazı çocuklarda etkili olabilir. **Modafinil** yapı, nörokimyasal profil ve davranışsal etkilerde amfetaminden farklı olan bir psikostimülandır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir; hem norepinefrin hem de dopamin taşıyıcıları inhibe eder ve sadece norepinefrinin değil dopaminin de interstisyel konsantrasyonlarını artırır fakat GABA düzeylerini azaltırken serotonin ve glutamati da artırır. Narkolepsi ve bazı durumlarda uyanıklığı artırmak için kullanılır.

Tiramin vücutta tirozin metabolizmasının ürünüdür ve peynir gibi fermente gıdalarda yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Tablo 4-5). Karaciğerde MAO ile kolayca metabolize edilir ve çok yüksek ilk geçiş etkisi gösterir (ör. düşük biyoyararlanımından dolayı oral alındığında normal olarak inaktiftir). Parenteral verilirse, depolanmış katekolaminlerin salıverilmesi ile neden olunan indirekt sempatomimetik

etkiye sahiptir. Sonuç olarak, tiraminin etki spektrumu norepinefrininkine benzer. MAO inhibitörleri- özellikle MAO-A izoformunun inhibitörleri- ile tedavi edilen hastalarda tiraminin bu etkisi kan basıncında belirgin artışlara yol açar (hipertansif kriz). Bu katekolaminlerin nöronal depolarının artışı ve tiraminin artan biyoyararlanımından dolayı oluşur. MAO inhibitörleri alan hastalar tiramin içeren gıdalardan sakınmalıdır. Tiramin biyoyararlanımı üzerine farklı MAO inhibitörlerinin etkilerinde farklılıklar vardır ve izoform-spesifik veya reverzibl enzim antagonistleri daha güvenli olabilir.

İrreverzibl monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü ilaç alan hastalarda yemekteki 20-50 mg tiramin kan basıncını önemli ölçüde artırır. Tiramin içeren tüm gıdalar (peynir, sucuk, salamura balık ve maya) tehlikeli olabilir.

Katekolamin Reuptake İnhibitörleri

Norepinefrin, dopamin ve serotonin için amin taşıyıcıların birçok inhibitörleri klinik olarak kullanılır. Tam olarak spesifik olmadığı halde bazıları taşıyıcıların biri için yüksek oranda selektiftir. Birçok antidepresan, özellikle eski trisiklik antidepresanlar farklı de-

recelerde norepinefrin ve serotonin *reuptake*'ini inhibe edebilir. Bu yan tesir olarak ortostatik hipotansiyona bağlı taşikardiye yol açabilir. Bu grubun bazı antidepresanları, özellikle imipramin, klonidin benzeri etki ile veya α_1 reseptörleri bloke ederek ortostatik hipotansiyona neden olabilir fakat mekanizma açık değildir.

Atomoksetin norepinefrin *reuptake* transportının selektif inhibitörüdür. Bu nedenle, etkisi noradrenerjik sinapslarda norepinefrin düzeylerinin artırılması ile olur. Dikkat yetmezlik bozukluklarının tedavisinde kullanılır. Atomoksetin ilginç olarak çok az kardiyovasküler etkilere sahiptir çünkü aynı zamanda periferde norepinefrin etkileri potansiyalize ederken sempatik akışı azaltmak için santral sinir sisteminde klonidin benzeri etkiye sahiptir. Bazı hastalarda kan basıncını artırabilir. Norepinefrin *reuptake* özellikle sempatik stimülasyon boyunca, kalpte özellikle önemlidir ve bu atomoksetin ve diğer norepinefrin *reuptake* inhibitörlerinin niçin sıkça ortostatik hipotansiyona bağlı taşikardiye neden olduğunu açıklar. **Reboksetin** atomoksetine benzer özelliklere sahiptir. **Sibutramin** serotonin ve norepinefrin *reuptake* inhibitörüdür ve obezite tedavisi için (uzun süreli) FDA tarafından sadece iştah süpresanı olarak kullanılmasına müsaade edilmiştir. Ancak daha sonra özellikle Avrupa'da geri çekilmiştir. **Duloksetin** serotonin ve norepinefrin *reuptake* inhibitör etkili yaygın kullanılan bir antidepresandır.

Kokain noradrenerjik presinaptik transmitter *reuptake*'inin inhibisyonu ile sonuçlanan periferik sempatik etkili bir lokal anesteziiktir. Kolayca santral sinir sistemine girer ve amfetaminden daha şiddetli ve daha kısa süren amfetamin benzeri etki meydana getirir. Santral sinir sisteminde kokainin ana etkisi beynin keyif verici merkezlerinde nöronlara dopamin *reuptake*'ini inhibe etmektir. Buruna çekilmesi, sigara içinde alınması ve enjeksiyon şeklinde kullanılması bunun önemli suistimal ilaç olmasına neden olur.

ADRENERJİK AGONİST İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Kardiyovasküler Uygulamalar

Kan basıncı kontrolünde sempatik sinir sisteminin kritik rolü olduğundan, sempatomimetiklerin ana uy-

gulama alanı kardiyovasküler durumlardır.

Akut Hipotansiyon Tedavisi

Akut hipotansiyon; şiddetli hemoraji, azalan kan hacmi, kalp aritmileri, nörolojik hastalık veya kazalar gibi farklı durumlarda, bazı enfeksiyon durumlarında ve antihipertansif ilaçların aşırı dozu veya yan tesirlerinde ortaya çıkmaktadır. Serebral, renal ve kalp perfüzyonu sürüyorsa, hipotansiyonun acil tedavisi gerekmez. Daha çok, yatar pozisyonda tutmak ve uygun sıvı hacminin sağlanması primer neden tespit edilene kadar yapılır ve tedavi doğru şekilde yönlendirilir. Hastayı tehdit etmeyen kan basıncını artırmak için sadece sempatomimetik ilaçların kullanılması morbiditeyi artırabilir. Sempatomimetik ilaçlar serebral ve koroner kan akımını düzenlemek için hipotansif acilde kullanılabilir. Tedavi, uygun İV veya kan verilirken, genelde kısa sürelidir. Norepinefrin, fenilefrin ve metoksamin gibi etkili α agonistler vazokonstriksiyon amacıyla kullanılır.

Şok, geniş sistemik etkileri ve hayati dokuların perfüzyonunda kritik azalma ile sonuçlanan kompleks akut kardiyovasküler sendromdur. Şok, genelde hipotansiyon, değişik mental durum, oligüri ve metabolik asidoz ile birlikte görülür. Tedavi edilmezse, şok genelde durumun kötüleşmesi ve ölüme kadar ilerler. Şoktan üç ana mekanizma sorumludur; hipovolemi, kalp yetmezliği ve değişmiş vasküler rezistans. Hacim replasmanı ve hastalığın tedavisi şok tedavisinin en büyük desteğidir. Sempatomimetik ilaçların tümü şok tedavisinde kullanıldıkları halde etkinlikleri tartışmalıdır.

Şokun çoğu şekillerinde, refleks sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile aracılık edilen, yoğun vazokonstriksiyon mevcuttur. Artan periferik rezistansın azaltılmasını amaçlayan uygulamalardan daha çok serebral, koroner ve renal perfüzyonu düzeltmek daha verimli olabilir. Vazokonstriktör veya vazodilatörlerin kullanılması kararının hastalığın yoğun izlem gerektirmesi nedeniyle ilgili bilgiye göre verilmesi en iyisidir.

Genelde, yoğun miyokardiyal enfarktüse bağlı **kardiyojenik şok ve akut kalp yetmezliği** kötü prognoza sahiptir. Mekanik olarak yardım edilen perfüzyon ve acil kalp cerrahisi bazı durumlarda kullanılabilir. Normal sıvı replasmanı pulmoner

kapiller wedge basıncı ve diğer kardiyak fonksiyon parametrelerinin izlenmesi gerekir. Dopamin ve dobutamin gibi pozitif inotropik ilaçlar ilerlemiş ventriküler disfonksiyonlu hastalarda kalp yetmezliği semptomlarının kısa süreli giderilmesini sağlar. Düşük orta dozlarda, bu ilaçlar kalp verimini artırır ve norepinefrinle karşılaştırılabilen düzeylerde, nispeten çok az periferik vazokonstriksiyona neden olurlar. İzoproterenol, dopamin ya da dobutaminden daha fazla kalp hızı ve işini artırır.

Maalesef şoklu hasta bu terapötik uygulamaların hiçbirine cevap vermeyebilir; o zaman kan basıncını sürdürmek için vazokonstriktörler kullanılır. Koroner perfüzyon düzeltilebilir fakat bu kazanç karın bölgesi iç organlarına kan damarlarında daha şiddetli vazokonstriksiyon yanında artan miyokardiyal oksijen talebi ile baskılanabilir. Bu nedenle, şokta tedavinin amacı kan basıncından ziyade doku perfüzyonunu düzeltmek olmalıdır.

Kronik Ortostatik Hipotansiyon

Ayakta durulması, yer çekimi gücü ile venöz dönüş azalmasıyla sonuçlanan venöz göllenmeye neden olur. Normal olarak, kan basıncında azalma artan kalp hızı ve periferik arteriyel ve venöz konstriksiyon ile refleks sempatik aktivasyonla önlenir. Kan basıncını düzenleyen otonomik reflekslerin bozulması kronik ortostatik hipotansiyona yol açabilir. Bu otonomik fonksiyonu etkileyen ilaçlar (ör. imipramin ve diğer trisiklik antidepresanlar, idrar retansiyonu tedavisi için α blokerler ve diüretikler), diyabet ve periferik otonomik nöropatiye neden olan diğer hastalıklar ve daha az genel olan otonom sinir sisteminin primer dejeneratif bozukluklarına bağlıdır.

Periferik rezistansın artırılması kronik ortostatik hipotansiyonun tedavi stratejilerinden biridir ve α reseptörleri aktive eden ilaçlar bu amaçla kullanılırlar. Oral olarak aktif α_1 agonist, mitodrin bu endikasyonda sık kullanılır. Oral efedrin veya fenilefrin gibi diğer semptomimetikler uygulanabilir.

Kalp Bloğunda Kullanımlar

İzoproterenol ve epinefrin gibi katekolaminler tam kalp bloğu ve durmasının geçici acil kontrolünde kullanılır. Epinefrin beyne ve koronerlere kardiyopulmoner canlandırma süresince kan

Tablo 4-5: Yüksek oranda tiramin ve semptomimetik ajanları içeren önemli gıdalar

Gıda	Ortalama Tiramin İçeriği
Bira	Bulunmamıştır
Fasulye	Önemsiz (fakat dopamin içerir)
Peynir	0-130 mg
Tavuk karaciğeri	0-9 mg
Çikolata	Önemsiz (fakat feniletilamin içerir)
Sucuk, sosis, fermente (ör. salam)	0-74 mg
Dumanlanmış veya salamura balık	0-198 mg
Salyangoz	Bulunmamıştır
Şarap (Kırmızı)	0-3 mg
Maya	2-68 mg

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

akışının yeniden dağılımını kısmen sağlayarak kalp durmalarında yararlı olabilir. Elektronik *pacemaker*lar kalp bloğunda hem daha güvenli hem de daha etkilidir.

Lokal Vazokonstriksiyon Uygulaması

Lokal veya bölgesel kan akımının azaltılması cerrahide hemostazisi sağlamak, lokal anesteziğin etki süresini uzatmak ve mukoza membran konjesyonunu azaltmak için kullanılır. Her uygulamada, α reseptör aktivasyonu gerekir ve ilaç seçimi gerekli maksimal etki, arzu edilen etki süresi ve veriliş yoluna bağlıdır.

Etkin farmakolojik hemostazisi sağlamak için oral cerrahide α_1 agonistler kullanılır. Epinefrin genelde epistaksis ve gingivektomi sırasında lokal olarak uygulanır. İntrensek semptomimetik aktiviteye sahip olan kokain hala nazofaringeal cerrahide kullanılan hemostatik etkiye sahip bir lokal anesteziiktir.

Bazı lokal anesteziiklerle α agonistlerin birleştirilmesi infiltrasyon sinir blok süresini uzatır; lokal anestezinin total dozu (ve muhtemelen toksisitesi) bu nedenle azaltılabilir. Epinefrin, 1:200.000 bu uygulama için tercih edilen ilaçtır fakat norepinefrin, fenilefrin ve diğer α agonistler de kullanılır. Kalp ve periferik damarlar üzerinde sistemik etkiler lokal ilaç verilmesi ile de oluşabilir fakat genelde minimaldir.

Mukoza membran dekonjestanları, alerjik iltihap rahatsızlığını ve daha az kapsamda, nazal mukoza hacmini azaltan α agonistlerdir. Bu etkiler muhtemelen α_1 reseptörlerle oluşur. Maalesef, rebound hiperemi bu ilaçların kullanılması ile oluşur ve tekrarlanan yüksek ilaç konsantrasyonların kullanılması muhtemelen besleyici arterlerin vazokonstriksiyonu ile sonuçlanan, mukoza membranlarında iskemik değişikliklerle sonuçlanabilir. Bu damarların kasılması α_2 reseptörlerin aktivasyonunda rol oynayabilir. Örneğin, fenilefrin sıkça nazal dekonjestan spreyi olarak kullanılır. Etkinin daha uzun sürmesi efedrin veya onun izomerleri gibi ilaçların oral verilmesi ile sağlanabilir. Uzun etkili lokal dekonjestanlar ksilometazolin ve oksimetazolini içerir.

Pulmoner Uygulama

Sempatomimetik ilaçların en önemli kullanımlarından biri bronşiyal astımdır. Nonselektif ilaçlar (epinefrin) β -selektif ilaçlar (izoproterenol) ve β_2 selektif ilaçlar (albuterol, metaproterenol, terbutalin) bu endikasyon için kullanılmaktadır. β_2 -selektif ilaçlardan başka sempatomimetikler günümüzde nadiren kullanılır çünkü selektif ilaçlardan daha fazla yan tesirlere sahiptir.

Anafilaksi

Anafilaktik şok ve ilgili ara ürünler (tip 1) IgE-araçlı reaksiyonlar hem solunum hem de kardiyovasküler sistemleri etkiler. Bronkospazm, mukoza membran konjesyonu, anjiyoödem ve şiddetli hipotansiyon semptomları genelde **epinefrinin** (0,3-0,5 mg, 1:1.000 epinefrin solüsyonundan 0,3-0,5 ml) parenteral verilmesiyle hızla düzelir. İntramüsküler enjeksiyon tercih edilmelidir çünkü cilt kan akımı hipotansif hastalarda tahmin edilemez. Anafilakside yoğun deneysel ve klinik çalışmalarda anafilaksinin temelini oluşturan fizyopatolojik işlevin düzeltilmesinde önemli olan α , β_1 ve β_2 reseptörleri etkileyen epinefrin tercih edilir. Norepinefrin β_2 üzerinde etkinliği olmadığından dolayı anafilaktik şok tedavisinde kullanılmaz. Epinefrine yardımcı olarak glukokortikoid ve antihistaminikler anafilakside verilebilir. İnsekt ısırığına aşırı hassasiyeti olan, şiddetli gıda alerjisi olanlar veya anafilaksinin diğer tipleri için riskli hastaların kendilerine uygulaması için otoenjektörde epinefrin taşımaları tavsiye edilir.

Oftalmik Uygulamalar

Fenilefrin retina muayenesini kolaylaştırmak için sıkça kullanılan etkin midriyatik bir ilaçtır. Alerjik hiperemi ve konjunktival membranların kaşıntıları için de yararlı bir konjestandır. Oftalmik damlalar olarak verilen sempatomimetikler Horner sendromunda lezyonun lokalize edilmesinde de yararlıdır.

Glokom farklı sempatomimetik ve sempatooplejik ilaçlara cevap verir. Epinefrin ve ön ilacı dipivefrin günümüzde nadiren kullanılır fakat β -bloke edici ilaçlar en önemli terapiler arasındadır. **Apraklonidin** ve **bri-monidin** glokomda kullanım için müsaade edilen ve intraoküler basıncı da azaltan α_2 -selektif agonistlerdir. Glokom tedavisinde bu ilaçların etki mekanizması hala açık değildir.

Horner sendromu, sempatik sinirin yüze ulaşmasıyla (kesilmesiyle) sonuçlanan -genelde tek taraflı- bir durumdur. Etkiler vazodilatasyon, ptozis, miyozis, etkilenen bölgede terleme kaybını kapsar. Sendrom bir tümör gibi ya pregangliyonik ya da postgangliyonik lezyon sonucu meydana gelir. Lezyonun lokalizasyon yeri (pregangliyonik veya postgangliyonik) optimal tedaviyi belirlemeye yardımcı eder.

Nörotransmitter üzerinde denervasyonun etkilerinin anlaşılması ilacı kullanacak klinisyenin lezyona lokalize olmasını sağlar. Çoğu durumlarda, sinirdeki lokalize lezyon sinir lifleri ile inerve edilen nöronları etkilemeksizin dejenere olmuş sinir uçlarından transmitter içeriği azalması ve lifin distal kısmının dejenerasyonuna neden olur. Bu nedenle, pregangliyonik lezyon postgangliyonik adrenerjik nöron intakt terk eder oysa postgangliyonik lezyon onlardan depolanmış katekolaminlerin kaybı ve adrenerjik sinir uçlarının dejenerasyonu ile sonuçlanır. İndirekt etkili sempatomimetiklerin normal katekolaminlere ihtiyacı olduğundan, böyle ilaçlar normal adrenerjik sinir uçlarının bulunmasını test etmek için kullanılırlar.

Horner sendromu lezyonu postgangliyonik ise, indirekt etkili sempatomimetikler (ör. kokain, hidrok-siamfetamin) anormal kasılan pupillayı dilate etmez çünkü katekolaminler irisdeki sinir uçlarından kaybolmuştur. Buna karşın, pupilla iris düz kasında α re-

septörler üzerinde direkt olarak etkili olan fenilefrine cevapta, dilate olur. Pregangliyonik lezyonlu hasta, her iki ilaca normal cevap verir. Postgangliyonik lifler ve katekolamin depoları bu durumda intakttır.

Genitoüriner Uygulama

Yukarıda belirtildiği gibi, β_2 -selektif ilaçlar uterus düz kasını gevşetici etkiye sahiptir. **Ritodrin**, **terbutalin** ve benzeri β_2 agonist ilaçlar prematüre doğumu süprese etmek için kullanılır. Amaç fetüsün uygun olgunlaşmasını sağlamak için yeterli süre doğumu engellemektir. Bu ilaçlar birkaç gün doğumu geciktirebilir. Bu yenidoğan respiratuvar distres sendromu insidansını azaltan kortikosteroid ilaçların verilmesine zaman tanır. Yapılan eski ve yeni çalışmalarda β -agonist tedavinin perinatal bebek mortalite üzerinde önemli yararlarının olmadığı ve annede morbiditeyi artırdığı ileri sürülmüştür.

Oral sempatomimetik tedavi bazen stres inkontinansı tedavisinde yararlıdır. Efedrin ve psödoefedrin uygulanabilir. β_3 reseptör agonisti olan Mirabegron, aşırı aktif mesane tedavisi için FDA'dan onay almıştır.

Santral Sinir Sistemi Uygulamaları

Amfetaminler ruhsal durumu düzeltici etkiye (öfori) sahiptir; bu etki, ilacın suistimal edilmesine neden olur. Amfetaminler santral sinir sistemini stimüle ederek uyanıklığı artırır. Elektroensefalogramın desenkronizasyonuna ve hızlanmasına neden olur. Özellikleri nedeniyle narkolepsi tedavisinde de kullanılabilir. **Modafinil**, yeni amfetamin substitüenti olup narkolepside kullanılmasına müsaade edilmiştir ve birkaç dezavantaja (aşırı ruhsal değişiklikler, uykusuzluk ve suistimal potansiyeli) sahip olduğu söylenmektedir. Bu ilaçların iştahı baskılayıcı etkisi deney hayvanla-

rında gösterilmiştir. Obez insanlarda, başlangıç cesaret verici cevaplar elde edilmiştir fakat kilo kontrolünde uzun süreli düzelme özellikle kısa süreli verildiğinde, amfetaminin tek başına başarılı olduğuyla ilgili kanıt bulunmamaktadır. Santral sinir sistemini aktive eden sempatomimetikler dikkat yetmezliği hiperaktivite bozukluğu (ADHD), hiperkinetik fiziksel davranışlar ve öğrenme probleminde kullanılabilir. Bu sendromlu hastaların bazıları klonidin, **metilfenidat** ve ilgili bileşiklerin düşük dozlarına iyi cevap verir. Metilfenidatin uzun süre salıverilen preparatları özellikle okul çağındaki çocuklarda, tedaviye uyumlarını artırır ve doz uygulamasını basitleştirir. Modafinil ADHD'de yararlı olduğu bildirilmektedir fakat çocuklarda güvenilirliği tam belirlenemediğinden, bu endikasyonda FDA tarafından kullanımına müsaade edilmemiştir.

Diğer Kullanım Alanları

Alfa₂-agonist **klonidin** primer kullanım alanı hipertansiyon tedavisi olduğu halde, ilaç muhtemelen bağırsaktan su ve tuz absorpsiyonu artırdığından dolayı, otonomik nöropatili diyabetiklerde diyare tedavisinde etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca, klonidin narkotiklere karşı aşırı isteğin azaltılmasında etkilidir ve sigara bırakılmasını kolaylaştırır, alkol kesilme sendromunu düzeltir. Klonidin menopozal sıcak basmasını azaltmak için de kullanılır ve genel anestezi boyunca hemodinamik dayanıksızlığı azaltmak için deneysel olarak kullanılır. **Deksmedetomidin** anestezi boyunca ve yoğun bakım ünitesinde sedasyon için kullanılan α_2 agonisttir. Sempatik aktivitenin azalmasının sakınca oluşturacağı bazı cerrahi durumlarda kullanılmamalıdır. Ağrı kontrolü için opioit ihtiyacını düşürür ve solunumu deprese etmez. **Tizanidin** de kas gevşetici olarak kullanılan α_2 agonisttir.

KAYNAKLAR

1. Berger, E. A., Carion, T. W., Jiang, Y., Liu, L., Chahine, A., Walker, R. J., & Steinle, J. J. (2016). Beta-Adrenergic receptor agonist, compound 49b, inhibits TLR4 signaling pathway in diabetic retina. *Immunology and cell biology*, 94(7), 656.
2. Billington, C. K., Penn, R. B., & Hall, I. P. (2016). β 2 Agonists. In *Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD* (pp. 23-40). Springer, Cham.
3. Bullock, S., & Manias, E. (2013). *Fundamentals of pharmacology*. Pearson Higher Education AU.
4. Chung, M. K., Gulick, T. S., Rotondo, R. E., Schreiner, G. F., & Lange, L. G. (1990). Mechanism of cytokine inhibition of beta-adrenergic agonist stimulation of cyclic AMP in rat cardiac myocytes. Impairment of signal transduction. *Circulation research*, 67(3), 753-763.
5. Clark, M. A., Finkel, R. S., Rey, J. A., & Whalen, K. (Eds.). (2012). *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
6. Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
7. Dror, R. O., Arlow, D. H., Maragakis, P., Mildorf, T. J., Pan, A. C., Xu, H., ... & Shaw, D. E. (2011). Activation mechanism of the β 2-adrenergic receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(46), 18684-18689
8. Giovannitti Jr, J. A., Thoms, S. M., & Crawford, J. J. (2015). Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesthesia progress*, 62(1), 31-38.
9. Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
10. Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
11. Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2009). *Pharmacology: lippincott illustrated reviews*.
12. Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
13. Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
14. Mersmann, H. J. (1998). Overview of the effects of β -adrenergic receptor agonists on animal growth including mechanisms of action. *Journal of animal science*, 76(1), 160-172.
15. Nickerson, M. (2017). Adrenergic receptor mechanisms. *Pharmacology of Cholinergic and Adrenergic transmission*, 3, 303-315.
16. Pavlov, V. A., & Tracey, K. J. (2017). Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nature neuroscience*, 20(2), 156.
17. Santulli, G., & Iaccarino, G. (2016). Adrenergic signaling in heart failure and cardiovascular aging. *Maturitas*, 93, 65-72.
18. Sibley, D. R., & Lefkowitz, R. J. (1985). Molecular mechanisms of receptor desensitization using the β -adrenergic receptor-coupled adenylate cyclase system as a model. *Nature*, 317(6033), 124.
19. Stiles, G. L., Caron, M. G., & Lefkowitz, R. J. (1984). Beta-adrenergic receptors: biochemical mechanisms of physiological regulation. *Physiological reviews*, 64(2), 661-743.
20. Whalen, K. (2018). *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins.

ADRENERJİK ANTAGONİSTLER

5

Katekolaminler önceki bölümde ifade edildiği gibi birçok farmakolojik ve fizyopatolojik cevaplarda rol oynar. Bu nedenle bu reseptörleri bloke eden ilaçlar oldukça fazla klinik değeri olan bazı önemli etkilere sahiptir. Bu etkiler belirgin olarak α ve β reseptörler için ilacın selektifliğine göre farklıdır. α_1 , α_2 ve β alt tip adrenoseptörlerin sınıflandırılması ve aktive olan bu reseptörlerin etkileri ilgili bölümlerde bahsedilmiştir. Periferik dopamin reseptörlerinin blokajı günümüzde çok az klinik öneme sahiptir. Buna karşın, santral sinir sistemi dopamin reseptörlerinin blokajı çok önemlidir. Bu reseptörler üzerinde etkili ilaçlar diğer bölümlerde tartışılmıştır.

Farmakolojik araştırmalarda, α_1 ve α_2 adrenoseptör antagonist ilaçlar otonom sinir sistemi fonksiyonunun deneysel araştırılmasında çok yararlı olur. Klinik terapötikler nonselektif α antagonistler feokromositoma (katekolamin salgılayan tümörler) tedavisinde kullanılırlar ve α_1 -selektif antagonistler primer hipertansiyon ve benign prostat hiperplazisinde kullanılır. β -reseptör antagonisti ilaçlar çok farklı klinik şartlar altında yararlıdır ve sonuç olarak hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aritmiler, endokrinolojik ve nörolojik bozukluklar, glaukom ve diğer durumların tedavisinde kullanılır.

ALFA-RESEPTÖR ANTAGONİST İLAÇLARIN TEMEL FARMAKOLOJİSİ

Etki Mekanizması

Alfa-reseptör antagonistler bu reseptörleri etkilemede reverzibl veya geri dönüşümsüz olabilir. Reverzibl antagonistler reseptörlerden ayrılır ve blok agonistlerin yeterince yüksek konsantrasyonları ile ortadan kaldırılır; irreverzibl ilaçlar reseptörlerden ayrılmaz. Fentolamin ve prazosin (Şekil 5-1) reverzibl antagonistlere örnektir. Bu ilaçlar ve labetalol-antihipertansif etkileri için kullanılan

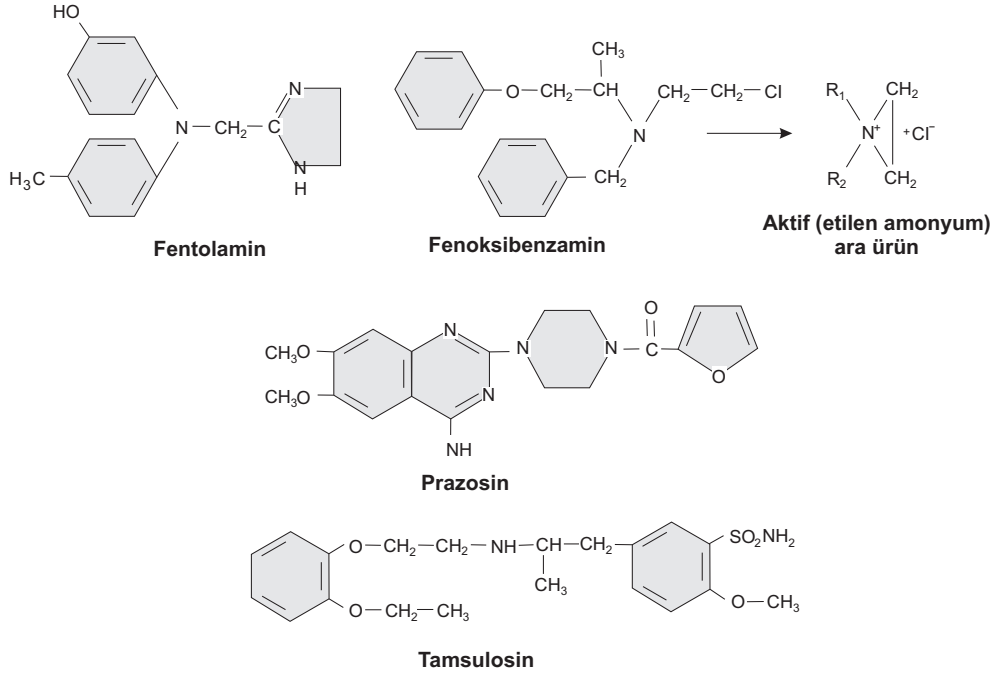
ilaçlar- birçok ergot türevi yanında reverzibl α adrenoseptör antagonistler veya parsiyel agonistlerdir. Fenoksibenzamin α reseptörlere irreverzibl kovalent bağlanır (Şekil 5-2).

Diğer bölümde tartışıldığı gibi reverzibl antagonist etki süresi büyük oranda reseptörden ayrılma hızı ve vücuttaki ilacın yarı-ömrüne bağlıdır. Vücuttaki ilacın yarı ömrü ne kadar kısa ise ilaç etkileri de o kadar kısadır. Buna karşın, irreverzibl antagonistin etkileri ilaç plazmadan temizlendikten sonra bile sürebilir. Fenoksibenzamin olayında, yoğun α reseptör blokajından sonra doku duyarlılığının düzelmesi birkaç günü alan yeni reseptörlerin sentezine bağlıdır. Alfa₁-adrenoseptör duyarlılığının geri dönme hızı acil cerrahi tedavi uygulanacak olan veya ani kardiyovasküler olaya sahip olan hastalarda özellikle önemli olabilir.

FARMAKOLOJİK ETKİLER

Kardiyovasküler Etkiler

Arter ve venöz tonusun damar düz kaslarında α reseptörlerle büyük oranda sağlandığı tespit edildiğinden, α reseptör antagonist ilaçlar periferik vasküler rezistans ve kan basıncının düşmesine neden olur (Şekil 5-3). Bu ilaçlar α agonistlerin genel dozlarının presör etkilerini önleyebilir; gerçekte, hem α hem de β_2 etkili (ör. epinefrin) agonistlerde, selektif α reseptör antagonizma depresör cevaba presör basıncı dönüştürebilir (Şekil 5-3). Cevaptaki bu değişiklik epinefrinin tersine çevrilmesi olarak isimlendirilir, norepinefrinde bu etki görülmez çünkü β_2 reseptörü üzerinde etkileri çok azdır. Damarlarda hem α hem de β 'nin aktivasyonunun nasıl zıt cevaplara yol açtığı gösterilmiştir. Alfa-reseptör antagonistler sıkça ortostatik hipotansiyona ve refleks taşikardiye neden olur, nonselektif ($\alpha_1=\alpha_2$, Tablo 5-1) blokerler kan basıncı normalin altına düşerse genelde taşikardiye



Şekil 5-1: α reseptör bloke edici ilaçların yapısı. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

neden olur. Ortostatik hipotansiyon damar düz kasında α_1 reseptörlerin sempatik sinir sistemi stimülasyonu ve antagonizmasına bağlıdır; venlerin vazokonstriksiyonu periferde venöz göllenme azaldığı için, üst kısımda kan basıncını idame ettirecek normal kapasitenin önemli bir bileşigidir. Bacaklardaki arteriyollerin kontraksiyonu normal ortostatik basınca da katkı sağlar. Taşikardi, kalpte α_2 -presinaptik reseptörleri bloke eden ilaçlarla daha belirgindir. Artan norepinefrin salıverilmesi kalpte ilave β reseptörleri uyarır.

Diğer Etkiler

Diğer dokularda α reseptörlerin blokajına bağlı miyozis ve nazal tıkanıklık meydana gelir. Alfa₁ reseptörler mesane ve prostata eksprese olurlar ve blokajları idrar akış rezistansını azaltır. Bu nedenle, α blokerler prostatik hiperplaziye bağlı idrar retansiyonunun tedavisi için terapötik olarak kullanılır. Bu ilaçlar α reseptör antagonizmasına ilaveten başka önemli etkilere sahip olabilir.

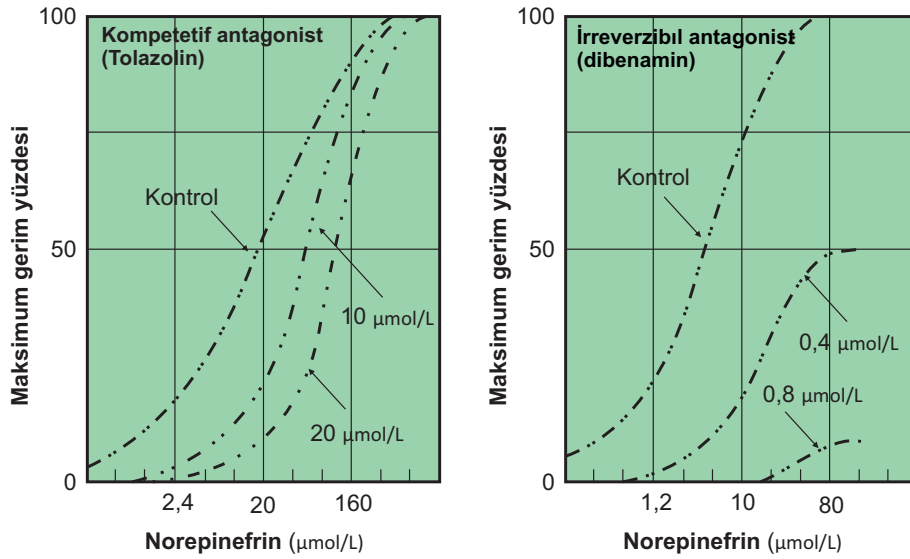
ALFA₁ ADRENOSEPTÖR BLOKE EDİCİ İLAÇLAR

Fenoksibenzamin α reseptörlere kovalent olarak bağlanır, uzun süreli (14-48 saat veya daha uzun) irreversible blokaja neden olur ve α_1 -reseptörler için spesifiktir. Prazosine göre afinitesi daha azdır (Tablo 5-1). İlaç presinaptik adrenerjik sinir ucu ile salıverilen norepinefrinin *reuptake*'ini de inhibe eder. Fenoksibenzamin α reseptörleri yanında histamin (H_1), asetilkolin ve serotonin reseptörlerini de bloke eder.

Fenoksibenzaminin farmakolojik etkileri özellikle α reseptör aracılık ettiği olayların antagonizması ile ilişkilidir. En önemli etki katekolaminin neden olduğu vazokonstriksiyonun azaltılmasıdır.

Fenoksibenzamin normal sırt üstü yatan bireylerde kan basıncında normalde çok az düşmeye neden olur. Kalp verimi; kardiyak sempatik sinirlerde presinaptik α_2 reseptörlerin blokajından dolayı ve refleks etkilerden dolayı artabilir.

Fenoksibenzaminin biyoyararlanımı düşüktür. İlaç genel olarak oral verilir, 10 mg/gün dozlarla başlanır



Şekil 5-2: İki farklı α adreseptör bloke edici ilacın varlığında norepinefrine doz-cevap eğrisi. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

ve arzu edilen etki elde edilene kadar doz artırılmaya devam edilir. 100 mg/gün'den daha az dozu genelde yeterli α reseptör blokajı sağlar. Fenoksibenzaminin ana kullanımı feokromositomadır.

Fenoksibenzaminin en sık görülen yan tesirleri α reseptör blokajı etkisiyle ilgilidir; en önemlisi ortostatik hipotansiyon ve taşikardidir. Nazal tıkanıklık ve ejakülasyonun inhibisyonu da oluşur. Fenoksibenzaminin santral sinir sistemine girdiği için yorgunluk, sedasyon ve bulantıyı içeren daha az spesifik etkilere neden olabilir. Fenoksibenzamin zayıf alkali yapıda bir ilaç olduğu için henüz belirlenmeyen başka yan tesirlere neden olabilir.

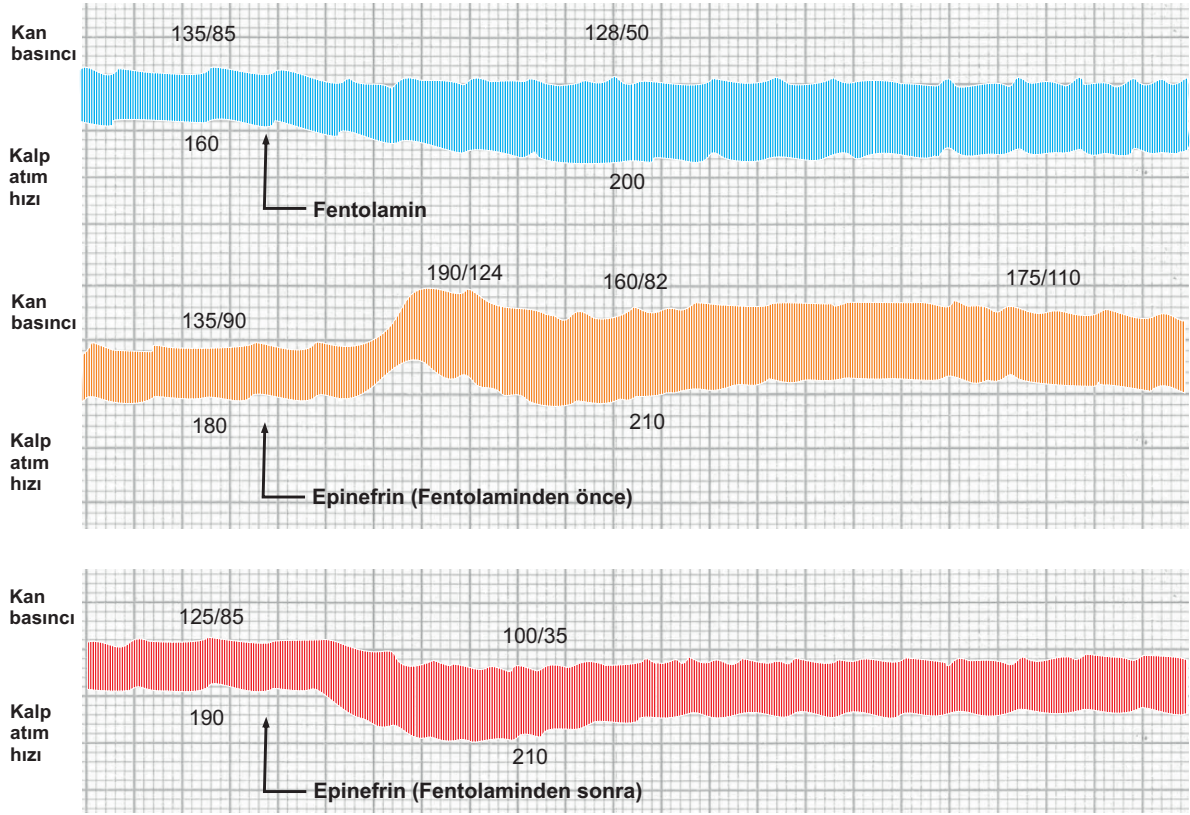
Fentolamin hem α_1 hem de α_2 reseptörlerde güçlü kompetitif antagonisttir (Tablo 5-1). Fentolamin damar düz kasında güçlü α_1 reseptörlerin blokajı ve daha az α_2 reseptör blokajı ile periferel rezistansı azaltır. Kalbi uyarması presinaptik α_2 reseptörlerin antagonizmasına (sempatik sinirlerden norepinefrin salıverilmesi artışı) ve barorefleks mekanizmasından sempatik aktivasyona bağlıdır. Fentolamin de H_1 ve H_2 histamin reseptörleri ve muskarinik reseptörlerde agonist etkiler ve serotonin reseptörlerde çok az inhibitör etkilere sahiptir. Fentolaminin temel yan tesirleri şiddetli taşikardi, aritmi ve miyokardiyal iskemiye neden olabilen kalp stimü-

lasyonu ile ilişkilidir. Fentolamin feokromositoma tedavisinde kullanılır. Maalesef, fentolaminin oral ve İV formülasyonları artık piyasada bulunmamaktadır.

Prazosin hipertansiyon kontrolünde etkili bir ilaçtır. Alfa₁-reseptörler için yüksek oranda selektiftir ve tipik olarak α_2 reseptörlerde 1000 katı daha az güçlüdür. Bu fentolamin ve fenoksibenzamin ile kıyaslanan prazosinle görülen taşikardi yokluğunu açıklar. Prazosin α_1 reseptör blokajına bağlı prostatta düz kas yanında hem arteriyel hem de venöz damar düz kasını gevşetir. Prazosin yoğun olarak insanlarda metabolize edilir; karaciğer tarafından metabolik yıkımından dolayı, ilacın sadece %50'si oral uygulandıktan sonra ortamda bulunur. Yarı ömrü yaklaşık 3 saattir. Plazma proteinlerine yüksek oranda (%93) bağlanır. Plazma trigliserit ve LDL düzeyini düşürür.

Prazosinin en önemli yan tesiri ilk doz senkobudur, bu nedenle günlük dozu düşük tutulur (oral, günde 2-3 kez 0,5 mg). İlaç gece yatarken verilir böylece ilacın yol açacağı aşırı ortostatik hipotansiyona karşı kısmi tolerans oluşmasını sağlar. Doz 3-7 gün sonra, günde 2-3 kez 1 mg'a çıkarılabilir. Alınan cevaba göre günde 16 mg'a kadar çıkarılabilir.

Terazosin hipertansiyonda etkili olan diğer rever-



Şekil 5-3: Fentolaminin etkileri. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

zibl α_1 -selektif antagonisttir; benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı üriner sendromlu erkeklerde kullanımı için de müsaade edilmiştir. Terazosin yüksek oranda biyoyararlanıma sahiptir fakat karaciğerde yoğun olarak metabolize edilir, sadece ilacın çok az bir kısmı idrarla değişmeden atılır. Terazosinin yarı ömrü 9-12 saattir.

Doksazosin hipertansiyon ve BPH tedavisinde etkindir. 22 saatlik daha uzun yarı ömrüyle prazosin ve terazosinden daha uzun etkilidir. Orta derecede biyoyararlanıma sahiptir ve yoğun olarak metabolize edilir, çok az değişmemiş ana ilaç idrar ve feçesle atılır.

Tamsulosin çoğu α_1 -reseptör blokerlerden yapısı çok farklı kompetitif α_1 antagonisttir. Biyoyararlanımı büyüktür ve yarı ömrü 9-15 saattir. Karaciğerde yoğun olarak metabolize edilir. Tamsulosin α_{1A} ve α_{1D} reseptörlere α_{1B} alt tipinden daha yüksek afiniteye sahiptir. Tamsulosin diğer α_1 selektif antagonistlerle karşılaştırıldığında damar düz kasa karşı prostat düz kasında

kontraksiyonun inhibe edilmesinde nispeten daha fazla potense sahiptir. BPH'de ilacın efikasitesi α_{1A} alt tipin prostat düz kasın kontraksiyonuna aracılık edilmesinde en önemli α alt tipi olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca diğer antagonistlerle karşılaştırıldığında tamsulosin hastalarda kan basıncını ayakta durulduğunda daha az etkiler. Sempatik sinir sistemi fonksiyonu azalmış hastalarda α antagonist kullanılırken dikkat edilmelidir.

Alfuzosin BPH için kullanılmasına müsaade edilen α_1 -selektif quinazolin türevidir. Yaklaşık %60 biyoyararlanıma sahiptir, yoğun olarak metabolize edilir ve 5 saatlik eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. **İndoramin** antihipertansif olarak da etkili olan diğer α_1 -selektif antagonisttir. **Urapidil** β_1 reseptörlerde zayıf antagonist etki ve $5HT_{1A}$ agonist etkiler ve zayıf α_2 -agonist etkili olan α_1 antagonisttir (primer etkisi). Antihipertansif ilaç olarak ve benign prostat hiperplazisi için Avrupa'da kullanılmaktadır.

Labetalol hem α_1 -selektif hem de β antagonistik etkilere sahiptir; aşağıda tartışılmıştır. **Klorpromazin** ve **haloperidol** gibi nöroleptik ilaçlar güçlü dopamin reseptör antagonistleridir fakat α reseptörlere de antagonisttirler. Alfa reseptörlerin antagonizması özellikle hipotansiyon gibi bazı yan tesirlere neden olur. Benzer şekilde, antidepresan trazodon α_1 reseptörleri bloke etme kapasitesine sahiptir. **Ergotamin** ve **dihidroergotamin** gibi ergot türevleri parsiyel agonist etkili reverzibl α reseptör blokaja neden olur.

Yohimbin, indol alkaloid α_2 -selektif antagonisttir. Bazen presinaptik α_2 reseptörlerin blokajı ile norepinefrin salıverilmesini artırdığı için, ortostatik hipotansiyon tedavisinde kullanılırdı fakat günümüzde sildenafil gibi fosfodiesteraz-5 inhibitörleri kullanılmaktadır. Yohimbin, klonidin gibi α_2 -adrenoseptör agonistin antihipertansif etkilerini tersine çevirir.

ALFA RESEPTÖR ANTAGONİST İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Feokromasitoma

Feokromasitoma adrenal medulla veya sempatik gangliyon hücrelerin tümörüdür. Tümör özellikle norepinefrin ve epinefrini salıverir.

Feokromasitoma teşhisi katekolaminler, metanefrin ve normetanefrinin artan plazma ve idrar düzeyleri ile belirlenir. Biyokimyasal olarak teşhis yapıldığında, feokromasitomayı lokalize edecek teknikler tümör hücreleri tarafından alınan norepinefrin transportu substrat ^{131}I -meta-iodobenzyguanidin (MIBG) gibi radyomarkırlar ile bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans taramasını kapsar.

Fenoksibenzaminin ana klinik kullanımı feokromasitoma kontrolüdür. Hastalar hipertansiyon, baş ağrısı, palpasyonlar, artan terleme gibi aşırı katekolamin etkilerine bağlı bulgu ve semptomlara sahiptir.

Feokromasitomada depolanmış katekolaminlerin salıverilmesi fiziksel basınç, kimyasal uyarı veya spontan olarak cevap şeklinde oluşabilir. Feokromasitoma cerrahi uygulama boyunca oluştuğunda, meydana gelen hi-

Tablo 5-1: Adrenoseptörlere antagonistlerin selektivitesi

İlaçlar	Reseptöre Afinitesi
Alfa Antagonistler	
Prazosin, terazosin, doksazosin	$\alpha_1 \gg \alpha_2$
Fenoksibenzamin	$\alpha_1 > \alpha_2$
Fentolamin	$\alpha_1 = \alpha_2$
Yohimbin, tolazolin	$\alpha_2 \gg \alpha_1$
Karma Antagonistler	
Labetalol, Karvedilol	$\beta_1 = \beta_2 \geq \alpha_1 > \alpha_2$
Beta Antagonistler	
Alprenolol Asebutolol Atenolol Betaksolol- Esmolol Metoprolol Nebivolol Seliprolol	$\beta_1 \gg \beta_2$
Karteolol Nadolol Penbutolol Pindolol Propranolol Timolol	$\beta_1 = \beta_2$
Bopindolol Butoksamin	$\beta_2 \gg \beta_1$

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

pertansiyon α reseptör blokajı veya nitroprussit ile kontrol edilebilir. Nitroprussit daha kolay titre edilebildiği ve daha kısa etki süresine sahip olduğu için tercih edilir.

Alfa reseptör antagonistler feokromasitomalı hastaların preoperatif idaresinde çok yararlıdır (Şekil 5-1). Preoperatif periyotta fenoksibenzamin verilmesi hipertansiyonun kontrolünü sağlayacaktır ve aşırı katekolamin sekresyonu ile sonuçlanan plazma hacim kontraksiyonu gibi kronik değişiklikleri tersine çevirme eğiliminde olacaktır. Üstelik hastanın operatif gidişatı daha basitleşir. 10 mg/gün oral doz hipertansiyon kontrol edilene kadar birkaç gün aralıklarla artırılabilir. Bazı

hekimler ameliyattan 1-3 hafta önce feokromasitomalı hastalara fenoksibenzamin verir. Bazı cerrahlar fenoksibenzamin uygulamadan hastada operasyona girişmeyi tercih eder. Fenoksibenzamin metastatik feokromasitomanın kronik tedavisinde çok yararlı olabilir. Alternatif ilaçlar daha az denendiği halde, feokromasitomalı hastalarda hipertansiyon reverzibl α_1 -selektif antagonistlere veya geleneksel Ca^{2+} kanal antagonistlere de cevap verebilir. β -reseptör antagonistler α reseptör blokajın katekolaminlerin kardiyak etkilerini tersine çevirdiği araştırıldıktan sonra gerekebilir. β antagonistler etkin α reseptör blokajı sağlanmadan önce kullanılmamalıdır. Çünkü zıt olmayan β reseptör blokaj teorik olarak artan vazokonstriksiyonla kan basıncı artışına neden olur.

Feokromasitoma **Metirozin** (α -metiltirozin) ile tedavi edilir ve bu tirozinin α metil analogudur. Bu ilaç dopamin, norepinefrin ve epinefrinde hız kısıtlayıcı basamak, tirozin hidroksilazın kompetitif bir inhibitörüdür. Metirozin özellikle cerrahi müdahale yapılamayan veya metastatik feokromasitomalı semptomatik hastalarda yararlıdır. Santral sinir sistemine geçtiği için, Metirozin azalan dopamin düzeylerine bağlı ekstrapiramidal etkilere neden olur.

Hipertansif Kriz

Alfa adrenoseptör antagonist ilaçlar acil hipertansiyon tedavisinde sınırlı uygulamaya sahiptir fakat labetalol bu amaçla kullanılır. Teorik olarak, α adrenoseptör antagonistler kan basıncı artışı, feokromasitoma gibi α agonistlerin dolaşımında artan konsantrasyonları, semptomimetik ilaçların aşırı dozu veya klonidin kesilmesi durumlarında çok yararlıdır. Diğer ilaçlar genelde tercih edilir çünkü antagonist ilaçlar deneyimli kişiler tarafından uygulanmalıdır.

Kronik Hipertansiyon

Alfa $_1$ -selektif antagonistlerin üyeleri (prazosin gibi) hafif-orta sistemik hipertansiyon tedavisinde etkili ilaçlardır. Bunlar genelde iyi tolere edilir, hipertansiyon için monoterapi olarak genelde tavsiye edilmezler. Ana yan tesirleri ilk birkaç dozdan sonra şiddetli olan ortostatik hipotansiyondur. Nonselektif α antagonistler primer sistemik hipertansiyonda kullanılmaz. Prazosin

ve ilgili bileşikler baş dönmesine neden olabilir. Kan basıncındaki ortostatik değişiklikler hipertansiyon için tedavi edilen herhangi bir hastada rutin olarak kontrol edilmelidir. Prazosin gibi α adrenoseptör antagonistlerin kullanılması plazma lipidlerde trigliserit, VLDL, LDL'yi düşürür; HDL'yi artırır.

Periferik Vasküler Hastalık

Alfa reseptör bloke edici ilaçlar damarlarda akışı kısıtlayan morfolojik değişikliklerle karakterize periferik vasküler oklüzif hastalığın tedavisinde etkili değildir. Bazen, perifer dolaşımında aşırı reverzibl vazospazmı içeren Raynaud fenomeni ve diğer durumlu bireylerde prazosin veya fenoksibenzamin yararlı olur fakat Ca^{2+} kanal blokerleri çoğu hastalarda tercih edilir.

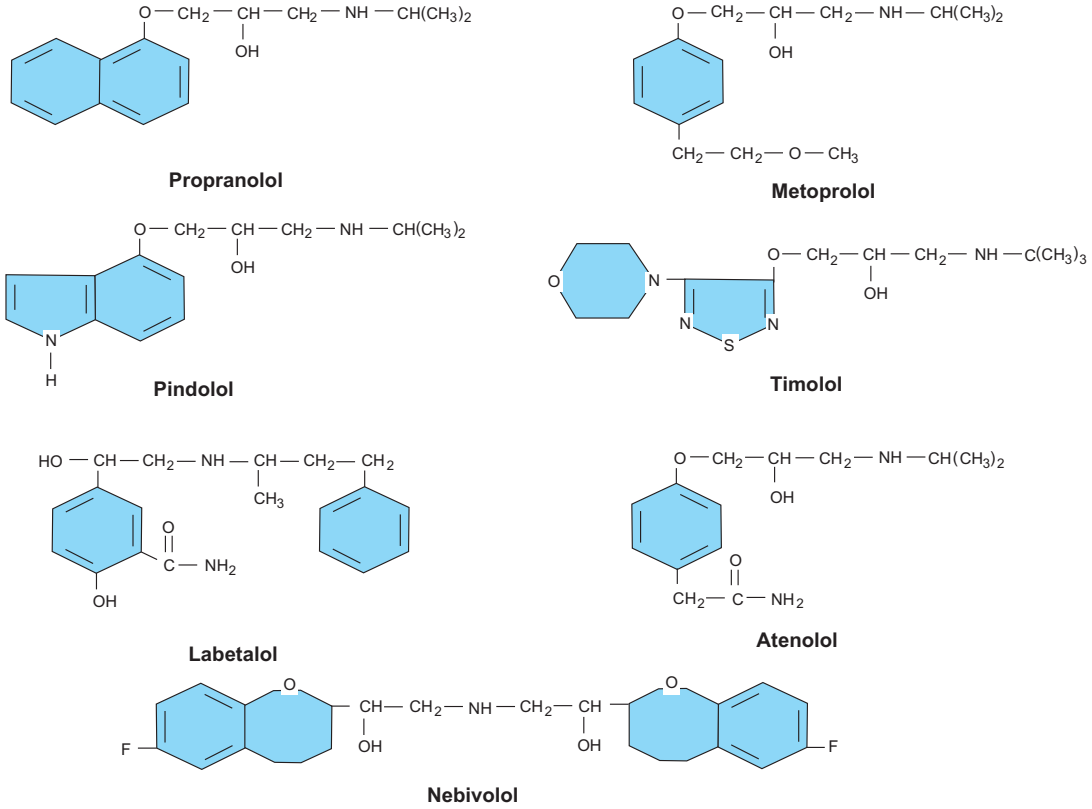
İdrar Yolu Tıkanıklığı

BPH, yaşlı erkeklerde yaygındır. Farklı cerrahi tedaviler BPH'nin üriner semptomlarının giderilmesinde etkilidir. İdrar akışının düzeltilmesinde genişlemiş prostat ve mesanede düz kas kontraksiyonunun kısmi düzelmesi rol oynar. Bazı α_1 reseptör antagonistlerinin semptomların düzelmesine yardım eden prostattaki hücreler üzerinde ilave etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

Prazosin, doksazosin ve terazosin BPH'li hastalarda etkilidir. Bu ilaçlar özellikle hipertansiyona da sahip olan hastalarda yararlıdır. Oldukça ilginç prostatta düz kas kontraksiyonu için çok önemli olduğu üzere odaklanmış: alt tip selektif α_{1A} -reseptör antagonistler bu hastalık tedavisinde etki ve güvenliliğin düzelmesine yol açar. Tamsulosin BPH'de de etkilidir ve nispeten düşük dozda kan basıncı üzerinde nispeten çok az etkilere sahiptir. Tamsulosin, diğer α_1 -reseptör antagonistlere bağlı görülen ortostatik hipotansiyona sahip hastalarda tercih edilebilir.

Eretil Disfonksiyon

Penise direkt olarak enjekte edildiğinde, nonspesifik düz kas gevşetici papaverin ile fentolamin kombinasyonu seksüel disfonksiyonlu erkeklerde ereksiyonlara neden olabilir. Uzun-süre verilmesi fibrotik reaksiyonlarla sonuçlanır. Sistemik absorpsiyon ortostatik hipotansiyona yol açabilir; priapizm fenilefrin gibi α adrenoseptör agonistle direkt tedavi gerektirir.



Şekil 5-5: Bazı β reseptör antagonistlerin yapıları. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Eretil disfonksiyon için alternatif tedaviler prostaglandinler, sildenafil ve diğer sGMP fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ve apomorfini kapsar.

BETA RESEPTÖR ANTAGONİST İLAÇLARIN TEMEL FARMAKOLOJİSİ

Beta reseptör antagonistler, β adrenoseptörlerde katekolaminlerin etkilerini antagonize etme özelliğine sahiptir. β bloke edici ilaçlar, β reseptörleri işgal ederler ve kompetitif olarak katekolaminler ve diğer β agonistler tarafından reseptör işgalini azaltırlar. Klinikte kullanılan çoğu β bloke edici ilaçlar saf antagonistlerdir; reseptörün parsiyel aktivasyonuna da neden olurlar (epinefrin ve izoproterenol tam agonistlerden neden olunandan daha az). Parsiyel agonistler yüksek katekolamin konsantrasyonlarının bulunduğu β reseptörlerin aktivasyonunu inhibe ederken orta derecede endojen agonist yokluğunda reseptörleri aktive ederler. Sonuç olarak, bazı β blokerler

(ör. betaksolol, metoprolol) inverse agonistlerdir. Bu özelliğin klinik önemi bilinmemektedir.

β -reseptör bloke edici ilaçların, β_1 ve β_2 için afiniteleri farklıdır (Tablo 5-1). Bazıları β_1 reseptörlere β_2 'lerden daha fazla afiniteye sahiptirler. β adrenoseptör antagonistleri, selektif ve non-selektif olmak üzere 2 farklı gruba ayrılır. β antagonistler arasındaki diğer temel farklılıklar, farmakokinetik özellikleri ve lokal anestetik membran stabilize edici etkilerle ilişkilidir. Kimyasal olarak, çoğu β reseptör antagonist ilaçlar (Şekil 5-5) bazı yönlerde izoproterenole benzer.

Farmakokinetiği

Absorpsiyon

Bu gruptaki ilaçların çoğu oral uygulandıktan sonra iyi absorbe edilirler; pik konsantrasyonları alındıktan 1-3 saat sonra oluşur. Sürekli salıverilen propranolol ve metoprolol preparatları piyasada mevcuttur.

Tablo 5-2: β adrenoseptör antagonistlerin farmakokinetik özellikleri

Selektivite		Parsiyel Agonist	Lokal Anestezik Etki	Yağda Çözünürlük	$t_{1/2}$	Biyoyararlanım
Asebutolol	β_1	Evet	Evet	Düşük	3-4 saat	50
Atenolol	β_1	Hayır	Hayır	Düşük	6-9 saat	40
Betaksolol	β_1	Hayır	Hafif	Düşük	14-22 saat	90
Bisoprolol	β_1	Hayır	Hayır	Düşük	9-12 saat	80
Karteolol	Hiçbiri	Evet	Hayır	Düşük	6 saat	85
Karvedilol	Hiçbiri	Hayır	Hayır	Orta	7-10 saat	25-35
Seliprolol	β_1	Evet	Hayır	Düşük	4-5 saat	70
Esmolol	β_1	Hayır	Hayır	Düşük	10 dk.	0
Labetalol	Hiçbiri	Evet	Evet	Düşük	5 saat	30
Metoprolol	β_1	Hayır	Evet	Orta	3-4 saat	80
Nadolol	Hiçbiri	Hayır	Hayır	Düşük	14-24 saat	31
Nebivolol	β_1	-	Hayır	Düşük	11-30 saat	12-96
Penbutolol	Hiçbiri	Evet	Hayır	Yüksek	5 saat	> 90
Pindolol	Hiçbiri	Evet	Evet	Orta	3-4 saat	90
Propranolol	Hiçbiri	Hayır	Evet	Yüksek	3-5-6 saat	30
Sotalol	Hiçbiri	Hayır	Hayır	Düşük	12 saat	90
Timolol	Hiçbiri	Hayır	Hayır	Orta	4-5 saat	50

¹Karvedilol ve labetalol α -adrenoseptör blokaja da neden olurlar²Tespit edilmemiş³Biyoyararlanımı doza-bağlı

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Biyoyararlanım

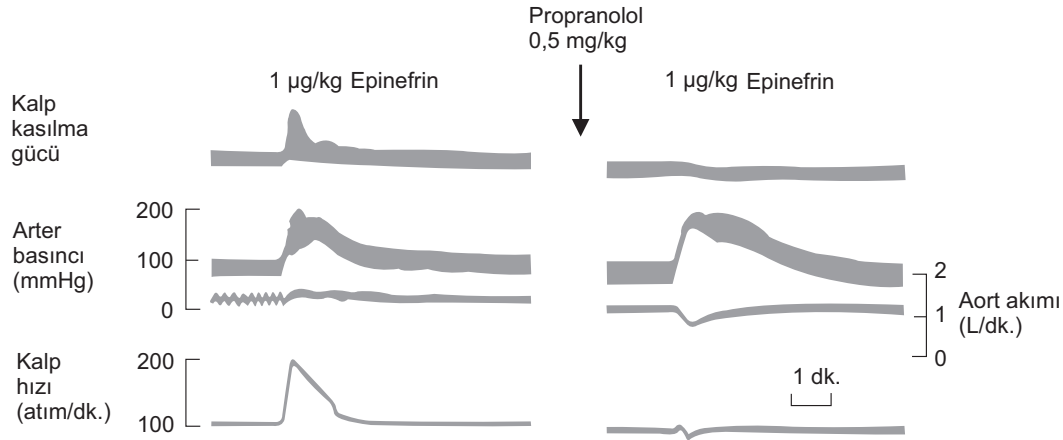
Propranolol, büyük oranda karaciğerde metabolize olduğundan biyoyararlanımı nispeten düşüktür (Tablo 5-2). Sistemik dolaşımdaki ana ilaç miktarını arttırmak için yüksek dozda kullanılır. Çünkü doza bağlı olarak karaciğer ekstraksiyon mekanizması doyurulabilir.

Propranololun düşük biyoyararlanımının ana sonucu ilacın oral verilmesinin aynı dozlarda İV enjeksiyondan sonra sağlandığından çok daha düşük ilaç konsantrasyonlarına yol açmasıdır. İlk geçiş etkisi bireyler arasında farklılık gösterdiği için, oral propranololdan sonra sağlanan plazma konsantrasyonlarında oldukça fazla bireysel farklılıklar görülür. Aynı nedenden dolayı betaksolol, penbutolol, pindolol ve sotalolün dışında çoğu β antagonistler için biyoyararlanım farklılık gösterebilir.

Dağılım Hacmi ve Klerens

β -antagonistler, tüm vücuda hızlıca dağılır ve geniş dağılım hacmine sahiptirler. Propranolol ve penbutolol, çok lipofiliktir ve kolayca kan beyin engelini

aşarlar (Tablo 5-2). Çoğu β antagonistler, 3-10 saat arasında yarı ömre sahiptirler. Ana istisna esmololdür, plazmada hızla hidrolize olur ve yaklaşık 10 dakikalık yarı ömre sahiptir. Propranolol ve metoprolol, yoğun olarak karaciğerde metabolize olur, çok az kısmı idrarla değişmeden atılır. CYP2D6 genotip, metoprolol plazma klerensinde bireyler arasında farklılıkların ana belirleyicisidir. Zayıf metabolizerler, yoğun metabolize edicilerden metoprolol uygulandıktan sonra üç-on katı daha yüksek plazma konsantrasyonu gösterirler. Atenolol, seliprolol ve pindolol daha az metabolize olurlar. Nadolol, idrarla değişmeden atılır ve piyasadaki β antagonistlerin en uzun yarı ömrüne (24 saate kadar) sahiptir. Nadololün yarı ömrü renal yetmezlikte artar, propranolol gibi ilaçların eliminasyonu karaciğer hastalığı, azalan karaciğer kan akımı veya karaciğer enzim inhibisyonu ile uzar. Bu ilaçların farmakodinamik etkilerinin bazen uzun sürdüğü bildirilmektedir.



Şekil 5-6: Anestezi uygulanmış köpekte propranololdan önce ve sonra epinefrin enjeksiyonu. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Farmakodinamiği

Bu ilaçların etkilerinin çoğu β reseptörlerin işgali ve blokajına bağlıdır. Fakat bazı etkiler β blokerler arasında farklı olan lokal anestetik etki ve β reseptörlerde parsiyel agonist aktiviteyi içeren diğer etkilere bağlıdır.

ORGAN SİSTEM ETKİLERİ

Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

β bloke edici ilaçlar, hipertansiyon tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Rol oynayan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır fakat muhtemelen santral sinir sistemindeki etkileri ve renin salıverilmesinin süpresyonunu kapsar. Bu ilaçlar genelde normal kan basınçlı sağlıklı bireylerde hipotansiyona neden olmaz.

β reseptör antagonistler, kalp üzerinde önemli etkileresahiptirler (Şekil 5-6) ve anjina, supraventriküler taşikardi ve diğer ilaçlarla tedavi edilemeyen kronik kalp yetmezliği tedavisinde de kullanılırlar. Negatif kronotropik ve inotropik etkiler, bu fonksiyonların düzenlenmesinde adrenoseptörlerin rolünü yansıtır. Artan PR aralıklı yavaşlamış atriyoventriküler iletim atriyoventriküler nodülde adrenoseptör blokajının sonucudur. Vasküler sistemde, β reseptör blokajı β_2 aracılı vazodilatasyonu tersine çevirir. Bu durum, kardiyak verimdeki yapmış olduğu azalmayla dengelenmiş olur. β -bloker ilaçlar (β_1), sempatik sinir sistemi ile aktive olunan renin salıverilmesini

antagonize ederler. Klinik açıdan, non-selektif ve β_1 -adrenerjik reseptör blokerleri arasında farmakolojik etki açısından belirgin bir fark yoktur. Ancak astım, konjestif kalp yetmezliği, AV blok gibi komorbiditeler var ise non-selektif ilaçlar yerine β_1 -adrenerjik reseptör blokerleri tercih edilmelidir.

Bu ilaçların akut etkileri periferik rezistansı artırıldığı halde, uzun dönem kullanımlarında ise hipertansiyonlu hastada periferik rezistans düşmeye yol açar.

Solunum Sistemi Üzerindeki Etkileri

Bronşiyal düz kasta β_2 reseptörlerin blokajı özellikle astımlı hastalarda havayolu rezistansında artışa yol açabilir. Metoprolol ve atenolol gibi β_1 reseptör antagonistleri kalpte β_2 reseptörlerin blokajı önem arz ettiğinde ve β_2 reseptör blokajının gereksiz veya sakıncalı görüldüğü durumlarda nonselektif β antagonistler üzerinde bazı avantajlara sahiptirler. Fakat günümüzde piyasada β_1 -selektif antagonist β_2 adrenoseptörleri tam olarak etkilemeden uzaktır ve yeterince spesifik değildir. Sonuç olarak, bu ilaçlar genelde astımlı hastalarda kullanılmamalıdır. β_2 adrenoseptör blokajının riskli olduğu hastalarda (KOAH, astım) non-selektifler kullanılmamalıdır.

Gözdeki Etkileri

β reseptör bloke edici ilaçlar özellikle glokomda intraoküler basıncı azaltır. Bu ilaçların etki mekanizması, aköz hümör üretiminin azalmasıdır.

Metabolik ve Endokrin Etkileri

Propranolol gibi β reseptör antagonistler, lipolizisin sempatik sinir sistemi uyarısını inhibe eder. Karbonhidrat metabolizması üzerinde etkileri belirgin değildir, insan karaciğerinde glikojenoliz β_2 reseptör blokajından sonra en azından kısmen inhibe edilir. Glukagon, hipoglisemiye önlemek için kullanılan ana hormondur ve β antagonistlerin hipoglisemiden düzeltilmeyi nasıl önlediği mekanizması bilinmemektedir. İnsüline bağımlı diyabetik hastalarda mekanizması bilinmediği için dikkatli kullanılmalıdır. Pankreatektomize hastalarda ve uygun olmayan glukagon rezervli diyabetik hastalarda özellikle önemlidir. Çünkü katekolaminler hipoglisemiye cevapta karaciğerden glikoz salıverilmesinde ana faktörlerdir. β_1 reseptör selektif ilaçlar hipoglisemiden düzeltilmeyi inhibe etmeye daha az eğilimlidirler. β reseptör antagonistler, labil diyabet ve sık hipoglisemik reaksiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda seçilecek ilaç grubu β_1 selektif antagonistlerdir.

β -adrenoseptör antagonistlerin kronik kullanılması çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) plazma konsantrasyonlarında artış ve HDL kolesterol konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Bu değişiklikler, muhtemel kardiyovasküler hastalık riski yaratır. LDL konsantrasyonları genelde değişmediği halde, koroner arter hastalığı riskini artırabilen LDL kolesterol/HDL kolesterol oranında farklı artışlar vardır. Bu değişiklikler intrinsik semptomimetik aktiviteye sahip olan β blokerlerle (parsiyel agonist) daha az olduğu halde, hem selektif hem de nonselektif β blokerlerle oluşma eğilimindedir.

β reseptör antagonistlerinin bu değişikliklere neden olduğu mekanizma anlaşılmamıştır ve insülin etkisine duyarlılıkta değişikliklere katkı sağlayabilir.

Beta Blokajla İlişkili Olmayan Etkiler

Parsiyel β agonist aktivite ilk sentezlenen β bloke edici ilaç, diklorizoproterenoldür. İntrinsik semptomimetik aktivite (İSA) aşırı bradikardi veya astımın şiddetlenmesi gibi istenmeyen yan tesirleri önlemek amacıyla tercih edilmiştir. Pindolol ve diğer parsiyel agonistler, Tablo 5-2’de gösterilmiştir. Ayrıca bu ilaçlar miyokardiyal enfarktüs geçirmiş hastalarda ikincil

atağı önlemek için profilaktik amaçla tercih edilmezler fakat bronkokonstriksiyon veya semptomatik bradikardili hastalarda tam antagonist β adrenoseptör ilaçlar yerine parsiyel agonist ilaçlar tercih edilmelidir.

“Membran-stabilize edici” etkili olarak da bilinen lokal anestezi etki birçok β blokerin belirgin etkisidir (Tablo 5-2). Bu etki sodyum kanallarının tipik lokal anestezi blokajı sonucudur ve izole nöronlar, kalp kası ve çizgili kas membranında deneysel olarak ispatlanmıştır. Fakat bu etkiyi oluşturacak plazma düzeyine çıkamazlar. Bu membran stabilize edici β blokerler gözde lokal olarak kullanılmazlar ve korneada lokal anestezi etkilerinin görülmesi istenmez. Sotalol, lokal anestezi etkiden yoksun nonselektif β reseptör antagonisttir. Ayrıca potasyum kanal blokajı da yapan sınıf III antiaritmik ilaç grubunda da yer alır (amiodaron gibi).

BETA RESEPTÖR BLOKE EDİCİ İLAÇLAR

Propranolol, nonselektif β reseptör bloke edici ilaçtır. Yukarıda belirtildiği gibi düşük ve doza bağlı biyoyararlanıma sahiptir. Propranololun uzun etkili şekli piyasada bulunmaktadır; ilacın uzun süren absorpsiyonu 24 saatin üzerinde oluşur. Beyinde bazı serotonin reseptörleri bloke eder fakat klinik önemi yoktur.

Metoprolol, atenolol ve birçok diğer ilaç (Tablo 5-2) β_1 selektif grup üyeleridir. Bu ilaçlar propranolole cevapta bronkokonstriksiyon gösteren hastalarda daha güvenli olabilir. β_1 selektiviteleri daha çok olduğu için, bunlar astım gibi hastalarda güvenle tercih edilebilir. β_1 -selektif antagonistler, β blokerlerle tedavi gerektiğinde diyabetler veya periferik vasküler hastalıklı hastalarda tercih edilebilir. Çünkü β_2 reseptörler muhtemelen karaciğer (hipoglisemiden kurtulma) ve kan damarlarında (vazodilatasyon) önemlidir.

Nebivolol β_1 -adrenerjik reseptörler üzerinde selektif aktivitelidir. Ayrıca vazodilatasyon meydana getiren ilave özelliğe sahiptir. Bu endotelial nitrik oksit yolunun uyarılmasına bağlı olabilir.

Nadolol non-selektif β adrenerjik reseptörlerde ($\beta_1=\beta_2$) uzun etki süreli olmasından dolayı dikkate değerdir; etki spektrumu timololunkine benzer. Timolol, lokal anestezi etkiye sahip olmayan bir nonselektif

ilaçtır. Açık açılı glokom ve intraoküler hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Levobunolol (nonselektif) ve betaksolol (β_1 -selektif) glokomda lokal oftalmik uygulama için de kullanılır; betaksolol nonselektif antagonistlerden daha az bronkokonstriksiyon oluşturabilir. Karteolol, nonselektif β reseptör antagonistidir.

Pindolol, asebutolol, karteolol, bopindolol, oksiprenolol ve penbutolol, parsiyel β agonist aktiviteye sahiptirler. β bloke edici grubun (hipertansiyon ve anjina) ana kardiyovasküler uygulamalarında etkilidirler. Bu parsiyel agonistler, non-selektif antagonistlerden daha az bradikardi ve plazma lipit anormalitelerine neden olurlar. Pindolol, muhtemelen serotonin sinyali üzerinde etkileri sonucu olarak geleneksel antidepresan ilaçların etkilerini potansiyelize edebilir. Seliprolol, β_1 -selektif antagonisttir ve β_2 reseptörler üzerinde zayıf parsiyel agonist etkiye sahiptir. Seliprololün astımda daha az yan tesir bronkokonstriktör etkiye sahip olduğu ve hatta bronkodilatasyonu artırdığı ile ilgili çok az bilgi elde mevcuttur. Asebutolol da β_1 -selektif antagonisttir.

Labetalol, kiral izomerlerin iki çift rasemik karışım olarak (molekül iki merkeze sahiptir) piyasada bulunan reverzibl adrenoseptör antagonisttir. (S,S)- ve (R,S)- izomerler inaktiftirler, (S,R)- güçlü α blokerdir ve (R,R)- izomer güçlü β blokerdir. Alfa reseptörler için labetalolün afinitesi fentolaminden daha azdır fakat labetalol α_1 -selektiftir. β bloke edici gücü propranololdan daha düşüktür. Labetalol ile neden olunan hipotansiyon, fentolamin ve benzer α blokerlerle oluşandan daha az taşikardiye sebep olur.

Karvedilol, medroksalol ve busindolol, α_1 adrenerjik reseptörleri az da olsa bloke etme kapasiteli nonselektif β reseptör antagonistlerdir. Karvedilol, α_1 reseptörlerden daha güçlü olarak β reseptörlerde katekolaminlerin etkilerini antagonize eder. İlaç 6-8 saat yarı ömre sahiptir. Yoğun olarak karaciğerde metabolize edilir. (R)- karvedilolün metabolizması CYP2D6 aktivitedeki polimorfizmle ve bu enzim aktivitesini inhibe eden ilaçlarla (kinidin ve fluoksetin gibi) etkilendiği için ilaç etkileşimleri oluşabilir. Karvedilolün, adrenoseptör blokajından bağımsız vasküler düz kas

mitojenezisi inhibe ettiği ve oksijen serbest radikal başlatan lipit peroksidasyonu azalttığı da gösterilmiştir. Bu etkiler kronik kalp yetmezliğinde ilacın klinik yararlarına katkı sağlayabilir.

Esmolol, en kısa etkili β_2 -selektif adrenoseptör antagonisttir. Esmololün yapısı, ester bağı içerir; eritrositlerdeki esterazlar β reseptörler için düşük afiniteye sahip olan bir metabolite esmolol hızla metabolize olur. Sonuç olarak, esmolol kısa yarı ömre (10 dk.) sahiptir. Bu nedenle, esmololün infüzyon ile kararlı durum konsantrasyonuna çok çabuk ulaşılır ve ilacın terapötik etkisi infüzyonu kesildiğinde hızla sonlanır. Esmolol, supraventriküler aritmiler, tirotoksikozis ile ilgili aritmiler, operasyon öncesi hipertansiyon ve miyokardial iskemi kontrolünde β blokerler içerisinde tercih edilecek ilaçtır.

Butoksamin β_2 reseptör için araştırılan selektif ilaçtır. Selektif β_2 bloke edici ilaçlar uygulama alanı olmadığından klinik kullanım için piyasada bulunmamaktadır.

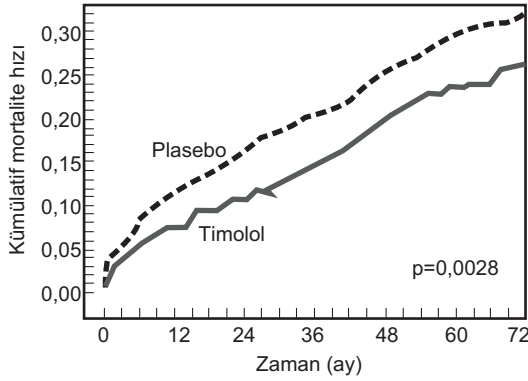
BETA RESEPTÖR BLOKE EDİCİ İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Hipertansiyon

β -adrenoseptör bloke edici ilaçların hipertansiyonda etkili oldukları ve iyi tolere edildikleri ispatlanmıştır. Birçok hipertansif hasta, sadece β bloker kullanımına cevap verdiği halde, bu ilaç ya diüretik ya da vazodilatör ile kombine kullanılmalıdır. Hipertansiyon tedavisinde β antagonist ilaçlar, günde bir veya iki kez verilebilirler. Kompetitif α ve β antagonist olan labetalol, hipertansif kriz tedavisinde seçilecek ilaçlardan biridir ve perifer damar rezistansı yüksek olan hastalarda da α_1 reseptör bloke ettiği için tercih edilmelidir. Bu gruptaki ilaçların yaşlılarda ve Afrikalılarda az etkili oldukları ile ilgili bazı veriler vardır. Bu farklılıklar nispeten önemsizdir ve bireysel hastaya uygulanamaz. Gerçekte, kan basıncı üzerinde etkileri belirgindir.

İskemik Kalp Hastalığı

β -adrenoseptör blokerler anjinalı birçok hastada egzersiz toleransını arttırlar ve anjina sıklığını azaltırlar. Bu etkiler oksijen talebindeki azalma ve azalan



Şekil 5-7: Timololün miyokart enfarktüsli hastalarda sağkalım üzerine etkisi. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

kardiyak işle sonuçlanan, kardiyak β reseptörlerin blokajı ile ilişkilidir. Kalp hızının yavaşlaması ve düzelmesi, klinik yararlar katkısı sağlar. Yapılan uzun süreli çalışmalarda timolol, propranolol veya metoprolol'ün miyokardiyal enfarktüsli hastalarda hayatta kalmayı artırdıkları gösterilmiştir. Günümüzde, bu üç ilaç bu endikasyonda diğerlerine göre daha fazla kullanılmaktadır. Ayrıca, β adrenoseptör antagonistler miyokardiyal enfarktüsün akut fazında da kullanılır. Bu durumda, nispeten kontrendikasyonlar bradikardi, hipotansiyon, orta ve şiddetli sol ventrikül yetmezliği, şok, kalp bloğu ve aktif havayolu hastalığını kapsar. Beta₂-adrenoseptör genlerde bazı polimorfizmler, akut koroner sendromdan sonra antagonistleri alan hastalar arasında sağkalımı etkileyebilirler.

Kardiyak Aritmileri

Beta antagonistler, supraventriküler aritmilerde etkilidir. Beta antagonistleri kullanan miyokardiyal enfarktüs geçirmiş hastalarda aritmi sıklığını azaltarak sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (Şekil 5-7). Atriyoventriküler nodal refraktör periyodu artırarak, β antagonistler atriyal flutter ve fibrilasyonda ventriküler cevap hızını yavaşlatır. Bu ilaçlar, katekolamin artışına bağlı ortaya çıkan ventriküler ektopik atımları da azaltabilir. Sotalol, β bloke edici etkiye ilaveten potasyum iyon kanal blokajını içeren antiaritmik etkilere sahiptir.

Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliğinde β blokerler kullanılmaz çünkü β blokerler AV impuls iletimini yavaşlatır. Kalp yetmezliğindeki AV blok daha da şiddetlenecaktır. Beta antagonistler içerisinde sadece metoprolol, bisoprolol ve karvedilolün, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Kalbin sempatik etkinliğini ve oksijen tüketimini azaltmasına bağlı olarak mortaliteyi azalttığı düşünülmektedir.

Glokom

Diğer endikasyonlar için β bloke edici ilaçların sistemik verilmesinin glokomlu hastalarda intraoküler basıncı azalttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, lokal uygulamanın intraoküler basıncı da azalttığı bulunmuştur. Mekanizmasında, fizyolojik olarak sAMP ile aktive olan siliyer kasın ile aköz hümanın azalan üretiminin rol oynadığı görülmüştür. Timolol ve benzer β antagonistler gözde lokal kullanım için uygundur çünkü lokal anestezi etkileri yoktur. Beta antagonistler, açık açılı glokomda epinefrin veya pilokarpın kadar etkilidirler ve çoğu hastalar tarafından iyi tolere edilirler. Lokal uygulanan maksimal günlük doz (1 mg), hipertansiyon veya anjina (10-60 mg) tedavisinde kullanılan dozlardan düşüktür ancak bu dozlarda bile timolol, gözden absorbe olarak duyarlı bireylerde kalp ve solunum yollarında ciddi yan etkilere neden olabilir. Beta bloker ilaçlar, verapamil ile birlikte kullanıldığında kalp bloğuna neden olur.

Betaksolol, karteolol, levobunolol ve metipranolol glokom tedavisi için kullanımına müsaade edilen β reseptör antagonistleridir. Betaksolol β_1 -selektiviteye sahiptir. İlaç bazı hastalarda pulmoner semptomların kötüleşmesine neden olabilir.

Glokom Tedavisi

Glokom, körlüğün ana nedenidir ve farmakolojik tedaviye iyi cevap verir. Primer belirtiler semptomlarla başlangıçta ilgisi olmayan intraoküler basınç artışıdır. Tedavisiz, artan intraoküler basınç, retina ve optik sinirde hasarla görüş alanı kısıtlaması ve sonuç olarak körlükle sonuçlanır. İntraoküler basınç, rutin oftalmik muayene ile kolayca değerlendirilir. Glokomun geniş-açılı ve dar-açılı olarak iki ana alt tipi bilinmektedir.

Tablo 5-3: Geniş açılı glokomda kullanılan ilaçlar

İlaçlar	Mekanizma	Veriliş Yolu
Kolinomimetikler		
Pilokarpin, karbakol, fizostigmin, Ekotiyofat, demekaryum	Siliyer kas kontraksiyonu, trabeküler ağın açılması; artan dışarı akış	Lokal damlalar veya jel; plastik film yavaş salıverilen
Alfa Agonistler		
Nonselektif (Epiverin, dipiverin)	Artan dışa akış	Lokal damlalar
Alfa ₂ -selektif (Apraklonidin, Brimonidin)	Azalan aköz sekresyon	Lokal
Beta Blokerler		
Timolol, betaksolol, karteolol, levobunolol, metipranolol	Siliyer epitelden azalan aköz sekresyon	Lokal damlalar
Diüretikler		
Dorzolamit, brinzolamit	HCO ₃ eksikliğine bağlı azalan aköz sekresyon	Lokal
Asetazolamit, diklorfenamit, metazolamit		Oral
Prostaglandinler		
Latanoprost, bimatoprost, travoprost, unoproston	Artan dışa akış	Lokal

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Dar açılı şekli, yüzeysel anterior bölge ile ilgilidir. Dilate iris kornea ile siliyer gövde arasındaki açıda dışarı drenaj yolağını tıkayabilir. Bu şekil irisin bir kısmının cerrahi çıkarılması (iridektomi) ile önlenemeyen veya ilaçlarla kontrol altına alınabilen basıncın akut ve ağırlı artışı ile ilgilidir. Glokomun geniş açılı şekli ise kronik bir durumdur ve tedavi büyük oranda farmakolojik olarak yapılır. İntraoküler basıncı, göze sıvı girişi ile sıvı çıkışı arasındaki dengenin bir fonksiyonu olduğu için geniş açılı glokomun tedavisi için stratejiler iki gruba ayrılır: aköz hümanın sekresyonun azaltılması ve aköz hümanın dışarı akışının artırılması. Beş ilaç grubunun genelde intraoküler basıncın azaltılmasında yararlı olduğu bulunmuştur (kolinomimetikler, α agonistler, β blokerler, PGF_{2 α} analogları ve diüretikler) ve Tablo 5-3’de gösterilmiştir. Prostaglandin analogları ve β blokerler en popüleridir. Bu popülerite uygunluğu (günde bir veya iki kez dozlam) ve yan tesirlerinin nispeten azlığı (astımlı veya kalp iletim bozukluğu olan hastalarda β blokerler dışında) sonucudur. İntraoküler basıncı azalttığı kaydedilen diğer ilaçlar prostaglandin E₂ ve marihuanayı kapsar. Akut dar açılı glokomda kullanılan ilaçlar cerrahiden önce ozmotik ilaçlar asetazolamit ve kolinomimetiklerle sınırlıdır. Diğer ilaçların etki başlangıcı bu durumda çok yavaştır.

Hipertiroidizm

Hipertiroidizmlı hastalarda katekolaminlere duyarlılık artmıştır. Çünkü β adrenerjik reseptör sayısı artmıştır. Bu nedenle hipertiroidi hastalarda sempatik etkinliğin artmasından dolayı β antagonistler kullanılmalıdır. Beta adrenoseptörlerin blokajı yanında tiroksinin triiyodotironine perifer dönüşümünü inhibe ederek de etkili olurlar. Propranolol, tirotoksikoz hastalarında (şiddetli hipertiroidizm) sık tercih edilir. Beta bloker tedavisi gören hastalarda ilaç tedavisi aniden kesilmemelidir ve doz azaltılarak belirli bir sürede sonlandırılmalıdır.

Nörolojik Hastalıklar

Propranolol, migren baş ağrısının şiddet ve sıklığını azaltır. Önleyici etkili diğer β reseptör antagonistler metoprolol ve muhtemelen atenolol, timolol ve nadololdur. Mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Sempatik aktivite çizgili kas tremorlarını artırdığı için, β antagonistlerin bazı tremorları azalttığı bulunması sürpriz değildir. Anksiyetenin somatik belirtileri özellikle profilaktik alındığında propranololun düşük dozları belirgin olarak cevap verir. Örneğin, müzisyenlerde “Sahne Korkusu”nu giderdiği görülmüştür. Propranolol, bazı hastalarda alkol kesilmesinin semptomatik tedavisine katkı sağlar.

Diğerleri

Beta reseptör antagonistlerin, sirozlu hastalarda portal ven basıncını azalttığı bulunmuştur. Hem propranolol hem de nadolol, özofagal varis kanama insidansını ve sirozlu hastada kanama ile ilgili mortaliteyi azaltır. İzosorbid mononitratla nadolol kombinasyonunun önceden özofagus kanaması olan hastalarda yeniden kanamayı önlemede skleroterapiden daha etkili olduğu görülmüştür.

İLAÇ SEÇİMİ

Propranolol sistemik kullanım için geliştirilmiş yeni ilaçlar mukayese edildiği halde bu grubun prototipidir. Yıllarca yaygın şekilde kullanılan propranololun güvenli ve birçok endikasyonda etkili olduğu gösterilmiştir. Miyokardiyal enfarktüstten sonra profilaktik tedavide veya stabil kalp yetmezliğinde etkili olduğu bilinen non-selektif veya selektif β antagonistler kullanılır. Beta₂ adrenerjik reseptörleri de bloke eden nonselektif etkili ilaçlar solunum fonksiyonu bozuk olan hastalarda (astım, KOAH gibi) seçilmemelidir. Beta₂ reseptör blokajına bağlı olumsuz etkilerden sakınmak için β_1 reseptörünün selektif bloke edici ilaçlar kullanılmalıdır.

YAN TESİRLERİ

Çoğu yan tesirler propranolol için tespit edilmiştir fakat önemsizdir. **Bradikardi**, β reseptör bloke edici ilaçların en genel yan kardiyak etkileridir. Bazı hastalar kışın el ve ayaklarının üşüdüğünü söylemektedir. Santral sinir sistemi etkileri hafif sedasyon, halüsinasyon ve nadiren depresyonu kapsar. Depresyon gelişen hastalarda β blokerlerin kullanımı sonlandırılmalıdır. Lipitte çözünürlüğü düşük β reseptör antagonist ilaçların yağda çözünürlüğü daha fazla olanlara göre santral sinir sistemine geçişinin daha az olmasına bağlı olarak yan tesirlerinin daha az olduğu kabul edilmektedir (Tablo 5-2). Diğer β blokerlere bağlı santral sinir sistemi yan tesirleri önceden görülmüş hastalarda nadolol veya atenolol gibi hidrofilik ilaçlar denenmektedir.

Beta reseptör antagonist ilaçların ana yan tesirleri β blokajın sonuçları ile ilişkilidir. Nonselektif ilaçlar ile ilgili β_2 reseptör blokajı normal bireylerde bu so-

nuçlara sahip olmaksızın solunum yolu tıkanıklığının diğer şekilleri ve astımlı hastaların durumunun kötüleşmesine neden olur. Hafif astımlı hastalarda dahi β blokerler hastalığı şiddetlendirir. Fakat kardiyovasküler hastalıkta potansiyel hayat kurtarıcı olduğundan dolayı β blokerler için uygun endikasyonlar olan KOAH hastalarında kullanılmaktadır. Beta selektif ilaçların nonselektif β antagonistlere göre solunum yollarında daha az etkiye sahipken, reaktif solunum hastalıklı bireylerde çok dikkatli kullanılmalıdır. Beta₁-selektif antagonistler genelde hafif-orta perifer vasküler hastalıklı hastalarda daha iyi tolere edilirler fakat şiddetli perifer vasküler hastalık veya vazospastik bozukluklu hastalarda dikkat edilmesi gerekir.

β -reseptör blokajı miyokardiyal kontraktilete ve eksitabilitateyi deprese eder. Anormal miyokardiyal fonksiyonlu hastalarda, kalp verimi sempatik duruma bağlıdır. Bu uyarı β blokajla ortadan kalkarsa, kalbin kompensasyon mekanizmasını bozar. Kalp yetmezliği olan hastalarda konjesyon gelişene kadar sempatik aktivasyon ile kalbin kendini koruma mekanizması bozulur. Bu nedenle β reseptör antagonistler dikkatli kullanılmalıdır. Beta antagonistin hayatı tehdit eden yan kardiyak etkileri izoproterenol veya glukagon ile direkt olarak önlenabilir fakat klinikte kullanım alanı sınırlıdır. Beta antagonistin (ör. 10 mg propranolol) çok düşük dozu duyarlı bireyde şiddetli kalp yetmezliğini artırabilir. Beta blokerler Ca²⁺ antagonisti verapamille etkileşerek şiddetli hipotansiyon, bradikardi, kalp yetmezliği ve kalp iletim anormalliklerine neden olur. Bu nedenle birlikte kullanılmaz. Bu yan tesirler oftalmik β bloker ve oral verapamil alan duyarlı hastalarda da ortaya çıkabilir.

İskemik kalp hastalığı veya renovasküler hipertansiyonlu hastalarda β blokerle yapılan tedavi ani sonlandırılmamalıdır. Çünkü β reseptörlerin sayısının up-regülasyonuna bağlı sempatik etkinliğin artmasına neden olur. Bu nedenle β bloker ilaçlar, tedavinin sonlandırılması düşünüldüğünde kademeli olarak doz azaltılarak sonlandırılmalıdır ve aniden kesilmemelidir.

Diyabetiklerde β bloke edici ilaçlarla şiddetlenen hipoglisemi insidansı bilinmemektedir. Bununla bir-

likte, alternatif tedavi mevcutsa sık hipoglisemik reaksiyon görülen insülin bağımlı diyabetik hastalarda β antagonistleri kullanmak tavsiye edilmez. Beta₁ selektif antagonistler bu hastalarda bazı avantajlara sahiptir. Çünkü hipoglisemiden düzelme hızı nonselektif β ad-

renoseptör antagonistleri alan diyabetiklerle karşılaştırıldığında daha hızlıdır. Miyokardiyal enfarktüs geçirmiş diyabet hastalarında β_1 adrenerjik reseptör blokleri ilaçlar seçilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Brubacher, J. R. (2015). 62. β -adrenergic antagonists. Goldfrank's toxicologic emergencies, 856-869.
2. Bullock, S., & Manias, E. (2013). Fundamentals of pharmacology. Pearson Higher Education AU.
3. Clark, M. A., Finkel, R. S., Rey, J. A., & Whalen, K. (Eds.). (2012). Lippincott's illustrated reviews: pharmacology. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
4. Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
5. Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Lippincott Williams & Wilkins.
6. Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill.
7. Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2009). Pharmacology: lippincott illustrated reviews.
8. Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical.
9. Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
10. Liu, X., Ahn, S., Kahsai, A. W., Meng, K. C., Latorraca, N. R., Pani, B., ... & Chen, X. (2017). Mechanism of intracellular allosteric β_2 AR antagonist revealed by X-ray crystal structure. Nature, 548(7668), 480.
11. Nickerson, M. (2017). Adrenergic receptor mechanisms. Pharmacology of Cholinergic and Adrenergic transmission, 3, 303-315.
12. Procyshyn, R. M., Bezchlibnyk-Butler, K. Z., & Jeffries, J. J. (Eds.). (2017). Clinical handbook of psychotropic drugs. Hogrefe Publishing.
13. Saleh, N., Saladino, G., Gervasio, F. L., Haensele, E., Banting, L., Whitley, D. C., ... & Clark, T. (2016). A three-site mechanism for agonist/antagonist selective binding to vasopresin receptors. Angewandte Chemie, 128(28), 8140-8144.
14. Silva, R. L., Castanheira, F. V., Figueiredo, J. G., Bassi, G. S., Ferreira, S. H., Cunha, F. Q., ... & Kanashiro, A. (2016). Pharmacological beta-adrenergic receptor activation attenuates neutrophil recruitment by a mechanism dependent on nicotinic receptor and the spleen. Inflammation, 39(4), 1405-1413.
15. Stahl, S. M. (2016). Mechanism of action of cariprazine. CNS spectrums, 21(2), 123-127.
16. Whalen, K. (2018). Lippincott illustrated reviews: pharmacology. Lippincott Williams & Wilkins.

VAZOAKTİF PEPTİTLER

6

Peptitler çoğu doku tarafından hücreler arası iletişim için kullanılır. Bunlar otonom ve santral sinir sisteminde transmitter olarak önemli rol oynar. Peptitlerin çoğu, damar ve birçok düz kas hücresinde önemli direkt etkilere sahiptir. Bu peptitler; **vazokonstriktörler** (anjiyotensin II, vazopresin, nöropeptit Y ve ürotensin) ve **vazodilatörler** (bradikinin ve ilgili kininler, natriüretik peptitler, vazoaktif intestinal peptit (VIP), substans P, nörotensin, kalsitonin gen-ilişkili peptit ve adrenomedullin) dir. Bu bölümde peptitlerin düz kaslar üzerindeki etkilerinden bahsedilmiştir.

ANJİYOTENSİN

Anjiyotensinojenin renin tarafından enzimatik yıkılımı ile anjiyotensin I oluşur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) etkisiyle anjiyotensin (Ang) I, Ang II'ye dönüştürülür. Aminopeptidazlar tarafından Ang II metabolize edilir. Ang II'nin oluşumu ve metabolizması ile ilgili yollar Şekil 6-1'de özetlenmiştir.

Ang II; damar düz kası, adrenal korteks, böbrek, kalp ve beyinde önemli etkilere sahiptir. Bu etkileri ile sıvı-elektrolit dengesi ve arteriyel kan basıncının düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aşırı aktivitesi sonucunda hipertansiyon ve sıvı-elektrolit dengesi bozuklukları görülür. Anjiyotensin II'nin bu olumsuz etkileri AT₁ reseptörleri üzerinden gerçekleşir. Bilinen en güçlü **vazokonstriktör**lerden biridir. Konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon tedavisinde seçilecek önemli ilaç grupları; ADE inhibitörleri ve AT₁ reseptör blokerleridir. ADE inhibitörleri, Ang II düzeyini azaltırken AT₁ reseptör blokerleri artırabilir. AT₁ blokajı ile anjiyotensinin etkili olduğu AT₂ ve MasR yolağının da aktive olmasıyla ADE inhibitörlerine göre uzun süre kullanımlarında yararlı etkilerinin daha fazla olacağı düşünülmektedir. Bu konunun detayları RAS bölümünde anlatılacaktır.

KİNİNLER

Kininler, kininojen olarak isimlendirilen protein yapısındaki substratlar üzerinde etkili olan kininojenazlar veya kallikrein olarak bilinen enzimlerin etkileri ile oluşan güçlü **vazodilatör** peptitlerdir. Kallikreinin sistemi ile renin-anjiyotensin sisteminin birçok ortak özelliği vardır.

Kallikreinler

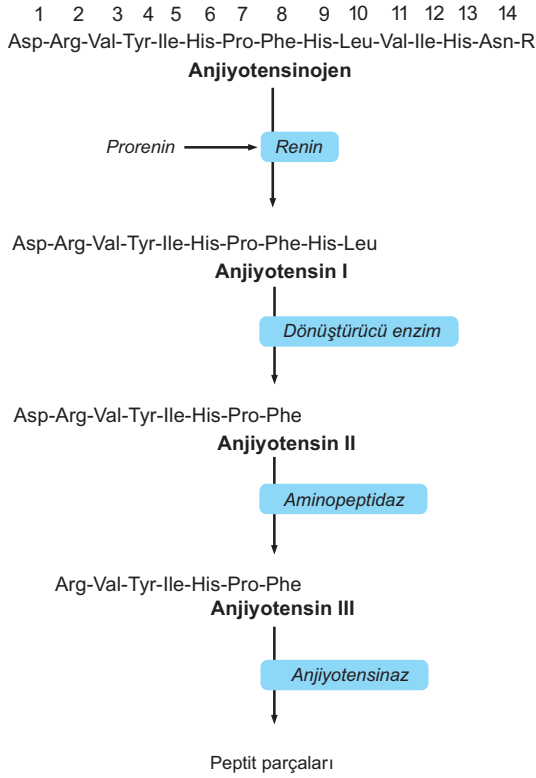
Kallikreinler; böbrek, pankreas, bağırsak, ter ve tükürük bezleri dahil birçok dokuda ve plazmada bulunur. Plazma kallikreini; tripsin, Hageman faktör ve muhtemelen kallikreinin kendisi ile aktive edilir. Genelde doku kallikreinlerinin biyokimyasal özellikleri plazma kallikreinlerinkinden farklıdır. Kallikreinler prorenini aktif renine dönüştürebilir fakat bu etkinin fizyolojik önemi tespit edilememiştir.

Kininojenler

Kininojenler-kininlerin prekürsörleri ve kallikreinlerin substratları- plazma, lenf ve interstiyel sıvıda bulunur. Plazmada iki kininojen bilinmektedir; **düşük molekül ağırlıklı olan (LMW kininojen)**, **yüksek molekül ağırlıklı olan (HMW kininojen)**. Toplam plazma kininojeninin yaklaşık %15-20'si HMW kininojendir. LMW kininojen kapiller duvarı kolayca geçer ve doku kallikreini için substrat olarak görev yapar. HMW kininojen ise kan dolaşımında bulunur ve plazma kallikreini için substrat olarak görev yapar.

Plazma ve Dokularda Kininlerin Oluşumu

Kininlerin oluşumu ve metabolizması Şekil 6-2'de gösterilmiştir. Memelilerde üç kinin tespit edilmiştir: bradikinin, lizil-bradikinin (kalidin) ve metionil-lizil-bradikinin. Her birinin yapısında bradikinin bulunur.



Şekil 6-1: Anjiyotensin II'nin oluşumu ve metabolizması. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Her kinin farklı enzim etkisiyle kininojenden şekillenir. Bradikinin plazma kalikreini, doku kalikreini lizil-bradikinin ve pepsin ve pepsin benzeri enzimlerle metionil-lizil-bradikinin ile salıverilir. Bu üç kinin plazma ve idrarda bulunmaktadır. Bradikinin plazmada predominant kinindir. Lizil-bradikinin ise esas idrarda bulunan şeklidir.

Kininlerin Etkisi

Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri:

Kininler kalp, böbrek, bağırsak, çizgili kas ve karaciğer gibi organların birçok damar yatağında belirgin **vazodilatasyona** neden olur. Bu anlamda kininler histaminden molar olarak 10 kez daha güçlüdür. Vazodilatasyon; arteriyoler düz kas üzerinde kininlerin direkt inhibitör etkisi ile sonuçlanır veya nitrik oksit veya PGE_2 ve PGI_2 gibi vazodilatör prostaglandinlerin salıverilmesi ile ortaya çıkar. Buna karşın venler üzerinde kininlerin predominant etkisi vazokonstriksiyondur;

bu venöz kasın direkt stimülasyonu veya $PGF_{2\alpha}$ gibi venökonstriktör prostaglandinlerin salıverilmesi ile sonuçlanır. Kininler çoğu visseral düz kasın kontraksiyonuna da neden olur.

Kininler İV olarak enjekte edildiğinde arterlerde vazodilatör etkileri ile kan basıncında hızlı fakat kısa süren düşüş meydana getirirler. Peptitlerin İV infüzyonu kan basıncında sürekli azalma meydana getirmeyiz; infüzyon hızı artırıldığında uzun süren hipotansiyon oluşturulabilir. Kininlere hipotansif cevabın hızla düzelmesinin nedeni; kalp hızı, miyokardiyal kontraktilete ve kalp verimindeki refleks artışlardır. Bazı türlerde bradikinin kan basıncında bifazik değişim meydana getirir. Kan basıncındaki artış sempatik sinir sisteminin refleks aktivasyonuna bağlı olabilir fakat bazı şartlar altında bradikininin adrenal medulladan direkt olarak katekolamin salıverilmesine ve sempatik gangliyonun uyarılmasına neden olabilir. Bradikinin santral sinir sistemine enjekte edildiğinde kan basıncını artırır fakat bu etkinin fizyolojik önemi belirgin değildir. Çünkü kininlerin kan beyin engelini geçişleri farklıdır. Kininler sempatik veya parasempatik sinir uçlarında sürekli etkiye sahip değildir.

Kininlerle meydana gelen arteriyoler dilatasyon basıncında artış ve kapiller yataкта akışa neden olur. Bu nedenle sıvının kandan dokuya geçişi kolaylaşır. Bu etki endotelial hücrelerin kontraksiyonu ile sonuçlanan artan kapiller permeabilite ve intraselüler kavşakların genişlemesi ve venlerin kontraksiyonu ile venöz basıncın artışı nedeniyle kolaylaşır. Bu değişikliklerin sonucu olarak su ve tuz kandan interstisyel sıvıya geçer, lenf akışı artar ve ödeme sonuçlanır.

Endokrin ve Ekzokrin Bezler Üzerine Etkileri:

Prekallikreinler ve kallikreinler pankreas, böbrek, bağırsak, tükrük ve ter bezleri gibi yapılarda bulunur ve bu bezlerin salgılarıyla salgılanabilirler. Bu dokulardaki enzimlerin fonksiyonu bilinmemektedir. Enzimler (veya aktif kininler) organlardan kana diffüze olurlar ve kan akışının lokal etkileri olduğundan salgı ve pankreatik kanalların tonusunu modüle ederler ve gastrointestinal motilitenin düzenlenmesine yardımcı olurlar. Kininler su, elektrolit, glikoz ve aminoasitlerin

epitelyal transportunu etkilerler ve GİS ve böbrekte bu maddelerin transportunu düzenlerler. Sonuçta kallikreinler proinsülin ve prorenin içeren farklı prohormonların fizyolojik aktivasyonunda rol oynarlar.

İnflamasyondaki Rolü: Kininler yangı işlevlerinde önemli görevler yaparlar ve kininler ciltte kızarıklık, lokal ısı artışı ve ağrı meydana getirirler. Kininlerin üretimi oluşan yangının şiddetini artırır.

Duyu Sinirlerindeki Etkileri: Kininler intradermal uygulandıklarında güçlü ağrı oluşturan maddelerdir. Cilt ve iç organlarda nosiseptif aferentleri uyarak ağrı meydana getirirler.

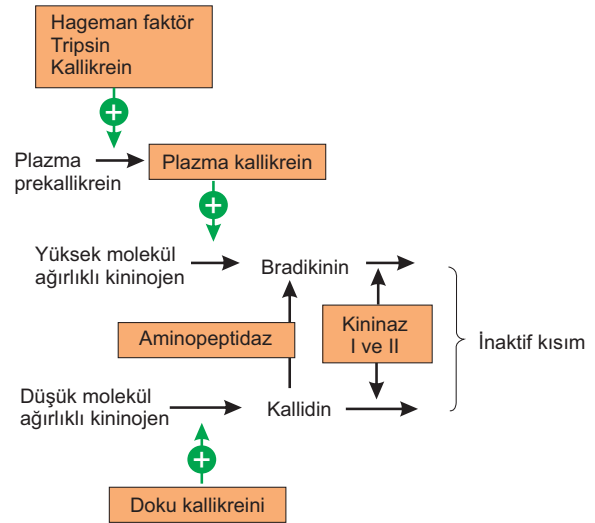
Kinin Reseptörleri ve Etki Mekanizmaları

Kininlerin biyolojik etkilerine hedef dokuların membranlarında bulunan spesifik reseptörler aracılık eder. β_1 ve β_2 olarak isimlendirilen iki kinin reseptörü agonist potansiyellerine göre belirlenmiştir. Bradikininin çoğu β_2 reseptör sistemine en yüksek afinite gösterir ve lizil-bradikinin ve sonra metionil-lizil-bradikinin izler. Venöz düz kas kontraksiyonuna aracılık eden bir istisna olarak, β_2 reseptörü; lizil-bradikinine oldukça duyarlıdır. Yeni çalışmalarda β_2 reseptörünün β_{2A} ve β_{2B} olarak isimlendirilen iki alt tipi olduğu tespit edilmiştir.

β_1 reseptörleri memeli dokularında çok sınırlı dağılıma sahiptir. Beta₁ reseptör fonksiyonu eksik olan *knockout* farelerde yapılan çalışmalar; bu reseptörlerin yangı cevabına katkıda bulunduğunu, kollajen sentezi ve hücre çoğalması gibi uzun zaman gerektiren etkilerde önemli olduğunu göstermiştir. Buna karşın β_2 reseptörler oldukça yaygın dağılıma sahiptir, biyolojik etkilerin çoğunda görev alır. Beta₂ reseptörleri G proteinle bitişiktir ve agonist bağlanması; Ca^{2+} mobilizasyonu, klor transportu, nitrik oksit üretimi, fosfolipaz C, fosfolipaz A₂ ve adenilil siklaz aktivasyonunu içeren birçok sinyal transdüksiyon olayını başlatır.

Kininlerin Metabolizması

Kininler genelde kininazlar olarak ifade edilen, nonspesifik ekzopeptidazlar veya endopeptidazlarla hızla metabolize olurlar (yarı ömrü < 15 sn). İki plazma kininazı tespit edilmiştir. Karaciğerde tespit edilen kininaz I karboksil terminal arjinin rezidüsünü salıveren



Şekil 6-2: Kininlerin oluşumu ve metabolizması. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

karboksipeptidazdır. Kininaz II damar endotelial hücreleri ve plazmada bulunur. Yukarıda belirtildiği gibi ADE benzeri peptidil dipeptidazdır. Kininaz II karboksil terminal dipeptit difenilalaninarginini parçalayarak kininleri inaktive eder. Bradikinin'in tamamına yakını, anjiyotensin I gibi pulmoner damar yatağından geçiş sırasında hidrolize edilir.

Kallikrein–Kinin Sistemini Etkileyen İlaçlar

Kallikrein-kinin sistem aktivitesini modifiye eden ilaçlar piyasada mevcuttur. Klinikte yaygın olarak kullanılmazlar. Tüm çalışmalar bu ilaçların antiinflamatuar ve antinoseptif olarak tedavi potansiyelleri olduğu düşünüldüğünde kinin reseptör antagonistlerinin geliştirilmesi yönündedir. Hem β_{2B} hem de β_2 kompetitif antagonistleri araştırma amaçlı olarak piyasada bulunmaktadır. Beta₁ reseptör antagonistleri olarak (les-des-arg) bradikinin ve lis (leu-des-arg) bradikinin peptitler verilebilir. Nonpeptit β_1 reseptör antagonistleri henüz piyasada bulunmamaktadır. Bulunan ilk β_2 reseptör antagonist bradikininin peptit türevidir. Bu ilk jenerasyon antagonistler kinin reseptör farmakolojisinin hayvanlar üzerindeki çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yarı ömrü kısadır ve insan β_2 reseptörler üzerinde inaktiftir.

İkatibant; ikinci jenerasyon β_2 reseptör antagonistidir. Oral olarak aktif, potent ve selektiftir. Etki süresi uzundur (>60 dak), insanlar ve hayvanlarda yüksek β_2 reseptör afinitesi gösterir. İkatibant; ağrı, hiperaljezi ve yangıda kininlerin rolünün araştırılmasında yaygın olarak kullanılır.

Son yıllarda üçüncü jenerasyon β_2 reseptör antagonistleri geliştirilmiştir; bunlara FR173657, FR172357 ve NPC18884 örnek verilebilir. Bu antagonistler hem insan hem de hayvan β_2 reseptörlerini bloke ederler ve oral olarak aktiftirler. Bunların kobaylarda bradikininin neden olduğu bronkokonstriksiyon, ratlarda carogenin neden olduğu yangı ve farede kapsaisin neden olduğu nosisepsiyonu inhibe ettiği kaydedilmiştir. Bu antagonistler insanlarda yangı ağrısının tedavisi için bir umut olmuştur.

SSR240612 insanlar ve birçok hayvan türlerinde β_1 reseptörlerin yeni, potent ve oral olarak aktif selektif antagonistidir. Fare ve ratlarda analjezik ve antiinflamatuar aktivite gösterirler ve günümüzde yangı ve nörojenik ağrı tedavisinde denenmektedir.

Kininlerin sentezi kallikrein inhibitörü aprotinin ile inhibe edilebilir. Prostaglandin üretimi ile aracılık edilen kininlerin etkileri aspirin gibi prostaglandin sentezi inhibitörleri ile nonspesifik olarak bloke edilebilir. Bunun aksine kininlerin etkileri peptitlerin yıkımını bloke eden ADE inhibitörleri ile artırılabilir. Gerçekte yukarıda bahsedildiği gibi ADE inhibitörleri ile bradikininin metabolizmasının inhibisyonu önemli olarak antihipertansif etkilerine katkı sağlar.

Bradikininin kardiyovasküler hastalıkta yararlı, koruyucu rol oynayabileceği (β_2 reseptörleri etkileyerek) bildirilmektedir. Selektif β_2 agonistleri piyasada mevcuttur ve kardiyovasküler hastalık deneysel modellerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçlar hipertansiyon ve miyokardiyal hipertrofi tedavisi için potansiyelle sahiptir.

VAZOPRESİN

Vazopresin (antidiüretik hormon [ADH]) su reabsorpsiyonunu artırmak için böbrekler üzerindeki etkisiyle kan basıncının uzun süreli kontrolünde önemli rol

oynar. Vazopresin **vazokonstriktör** etkisiyle arteriyel basıncın kısa süreli regülasyonunda da önemli göreve sahiptir. Maksimum idrar konsantrasyonu meydana getirmek için gerekli dozlardan daha düşük düzeyde infüze edildiğinde total periferik rezistansı artırır. Bu dozlarda normal olarak arteriyel basıncı artırmaz çünkü peptitin vazopresör aktivitesi kalp veriminde refleks azalma ile tamponlanır. Bu refleks etkinin şok gibi durumlarda ortadan kalkmasıyla vazopresinin vazokonstriktör etkisine duyarlılık gittikçe artar. Bu duyarlılık idiyopatik ortostatik hipertansiyonlu hastalarda da artabilir. Vazopresinin daha da yüksek dozları baroreseptör refleksin bozulmadığı durumlarda kan basıncını artırır.

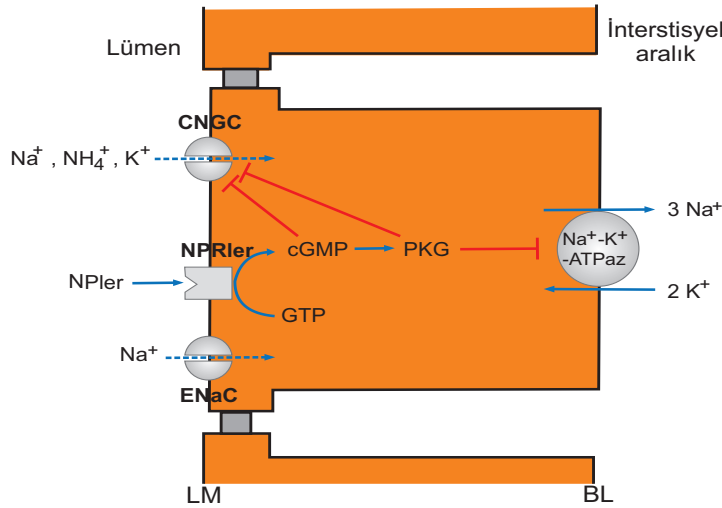
Vazopresin Reseptörleri ve Antagonistleri

Vazopresin reseptörlerinin üç alt tipi ayırt edilmiştir. V_{1A} reseptörler vazopresinin vazokonstriktör etkisinden; V_{1B} reseptörler hipofizden ACTH sekresyonunun artırılmasından; V_2 reseptörler ise antidiüretik etkisinden sorumludur. V_{1A} reseptörünün aktivasyonu; fosfolipaz C aktivasyonu-inozitol trifosfat- intraselüler Ca^{2+} konsantrasyonu artışına neden olur. V_2 reseptörünün aktivasyonu; adenilil siklaz aktivasyonuna neden olur.

Vazokonstriktör veya antidiüretik etki için selektif vazopresin benzeri peptitler sentezlenmiştir. Sentez edilen en spesifik V_1 vazokonstriktör; vazotosindir. Arjinin vazopresin bir selektif V_2 antidiüretik analogudur.

Vazopresinin vazokonstriktör etkisinin spesifik antagonistleri de piyasada mevcuttur. Peptit antagonist (1-[β -merkapt-beta, β -siklopentametilenpropionik asit]-2-[o-metil] tirozin); arjinin vazopresinin oksitosik etkisini antagonize eder fakat antidiüretik etkisini antagonize etmez. Son yıllarda oral aktif V_{1A} reseptör antagonistleri OPC-21268 ve SR 49059 bulunmuştur.

Vazopresinin V_1 reseptör antagonistleri, hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde kullanılabilir. V_2 reseptör antagonistleri de kalp yetmezliği tedavisinde yardımcı ilaç olarak düşünülebilir. Hem V_{1A} hem de V_2 antagonist etkili bir ilaç olan Konivaptan'ın (YMO87), dilüsyonlu hiponatremi tedavisinde kullanımına müsaade edilmiştir. Bu konu ile ilgili detaylı bilgiler üriner sistem farmakolojisi bölümünde anlatılmıştır.



Şekil 6-3: Natriüretik peptitlerin etki mekanizması. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

NATRIÜRETİK PEPTİTLER

Atriyum ve diğer memeli dokularında, natriüretik, vazodilatör etkilere sahip peptitler sentezlenir; bunlar atriyal natriüretik peptit (ANP), beyin natriüretik peptit (BNP) ve C-tipi natriüretik peptit (CNP)'lerdir. Biyolojik etkilerinde farklılıklar vardır. ANP preproANP olarak isimlendirilen genel prekürsörün karboksil son ucunda oluşur. ANP başlıca kalp atriyal hücrelerde sentezlenir fakat az miktarlarda ventrikül hücrelerinde de sentezlenir. Santral ve periferik sinir hücreleri ve akciğerlerde de sentez edilir. ANP 17- rezidü halkasından oluşan tek disülfid bağlı 29 aminoasit peptit olarak dolaşımında bulunur.

Birçok faktör kalpten ANP salıverilmesini artırır fakat en önemlisi mekanosensitif iyon kanalları ile atriyal gerilim olduğunda görülür. Atriyal natriüretik peptit salıverilmesi; hacim genişlemesi, suya dalma, ayakta iken yatar pozisyona geçme ve egzersiz ile de artar. Atriyal natriüretik peptit salıverilmesi $\alpha 1$ adrenajik reseptörlerle sempatik stimülasyon, endotelin, glukokortikoidler ve vazopresin ile de artırılabilir. Sonuçta ANP konsantrasyonları kalp yetmezliği, primer aldosteronizm, kronik renal yetmezlik ve uygun olmayan ADH sekresyonu sendromlarını kapsayan farklı patolojik durumlarda artar.

ANP; natriürezi ve diüreziye neden olur. Glomerüler

filtrasyon hızı artar, böbrek kan akımında değişme olmaz, filtrasyon fraksiyonu artar. ANP'ye bağlı natriürezis, hem glomerüler filtrasyon hızındaki artışa hem de proksimal tübül sodyum reabsorpsiyonunda azalmaya bağlıdır. ANP; renin, aldosteron ve vazopresin sekresyonunu inhibe ederek ANP'nin natriüretik ve diüretik etkisine katkı sağlar. Sonuçta ANP atriyal kan basıncını azaltır. Bu antihipertansif etki guanil siklaz aktivasyonu, sGMP düzeyi artışı ve azalan sitozolik serbest Ca^{2+} konsantrasyonu ile sonuçlanan vazodilatasyona bağlıdır (Şekil 6-3). ANP vazokonstriktörlerin periferik damar üzerindeki sempatik tonusu ile anjiyotensin II ve diğer vazokonstriktörlerin etkilerini antagonize eder. Bu etkiler peptitin hipotansif aktivitesine katkı sağlar.

ANP natriüretik ve diüretik etkisine bağlı olarak kan basıncının kontrolüne katkı sağlar. Örneğin, ANP üretiminin baskılanması ve etkisinin blokajı hacim genişlemesine cevabı bozar ve kan basıncını artırır.

BNP domuz beyninden izole edilmiştir fakat ANP gibi özellikle kalpte sentezlenir. 26 veya 32 aa'lı iki şekli vardır. ANP gibi BNP salıverilmesi hacimle ilgilidir; iki peptit birlikte salıverilebilir. BNP, ANP'ye benzer natriüretik, diüretik ve hipotansif aktivite gösterir fakat daha düşük konsantrasyonlarda bulunur.

Farmakodinamiği ve Farmakokinetiği

Natriüretik peptitlerin biyolojik etkileri hedef hü-

relerin yüzeyinde bulunan spesifik yüksek afiniteli reseptörler aracılığı ile olur (Şekil 6-3). ANP_a, ANP_b ve ANP_c olarak isimlendirilen üç reseptör alt tipi ayırt edilmiştir. ANP_a; 120 kDa bir proteindir, primer ligantları ANP ve BNP'dir. ANP_b reseptör ANP_a reseptöre yapıcı benzer fakat primer ligantının CNP olduğu görülmüştür. ANP_a ve ANP_b reseptörler guanil siklazla ilişkilidir.

Natriüretik peptitler dolaşımda kısa yarı ömre sahiptir. Bunlar doğal endopeptidaz NEP24.11 (Endopeptidaz) ile böbrek, karaciğer ve akciğerde metabolize edilir. Bu endopeptidazın inhibisyonu natriürezis, diürezis ve natriüretik peptitlerin dolaşımdaki düzeylerinde artışla sonuçlanır. Peptitler damar endoteliumundaki ANP_c reseptörlere bağlanarak dolaşımdan uzaklaştırılır. Bu reseptör eşit afiniteli üç natriüretik peptiti bağlar. Reseptör ve bağlı peptit internalize edilir, peptit enzimatik olarak yıkılır ve reseptör hücre yüzeyine tekrar geri döner (Şekil 6-3).

Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda nesiritit (BNP) verilmesi sodyum atılımını artırır ve hemodinamik durumu düzeltir. Nesiritit İV infüzyonla verilir. Hızlı infüzyonu renal hasara neden olur. Endopeptidaz inhibitörleri de kalp yetmezliği tedavisinde kullanılır. Bu konu vazopeptidaz inhibitörleri konusunda anlatılmıştır. Kalp yetmezliğinin son evresine doğru hastalarda ANP ve BNP plazma düzeyleri gittikçe artar. BNP diyagnostik ve prognostik markır olarak da kullanılabilir.

VAZOPEPTİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

Vazopeptidaz inhibitörleri iki metalloproteaz enzim endopeptidaz ve ADE'yi inhibe eden yeni grup kardiyovasküler ilaçlardır. Bu nedenle natriüretik peptit düzeyleri artar ve anjiyotensin II oluşumu azalır. Sonuç olarak vazodilatasyon artar, vazokonstriksiyon azalır ve sodyum atılımı artar (Periferik damar rezistansı ve kan basıncı azalması).

Son yıllarda geliştirilen vazopeptidaz inhibitörleri omapatrilat, sampatrilat ve fasidotrilattır. Bu ilaçlar hipertansif hastalarda kan basıncını düşürür. Kalp yetmezlikli hastalarda da kalp fonksiyonunu

düzeltilir. Omapatrilatın baş dönmesi ve öksürüğe ilaveten anjiyoödem neden olması nedeniyle klinik kullanımına müsaade edilmemiştir.

ENDOTELİNLER

Endotel vazodilatör (PGE₂ ve nitrik oksit) ve vazokonstriktör aktiviteli farklı maddelerin kaynağıdır. Endotelin, ilk olarak aortik endotel hücrelerden izole edilen güçlü vazokonstriktör peptitler endotelium kaynağıdır.

Biyosentezi, Yapısı ve Klerensi

Endotelinin üç izoformu izole edilmiştir; ET-1, ET-2 ve ET-3. Her izoform farklı genlerle üretilir ve prepro şeklinde sentezlenir. Olgun peptit dönüşümü endotelin dönüştürücü enzimin etkisiyle oluşur. Her endotelin iki disülfid bağı içeren 21 aminoasitli peptittir.

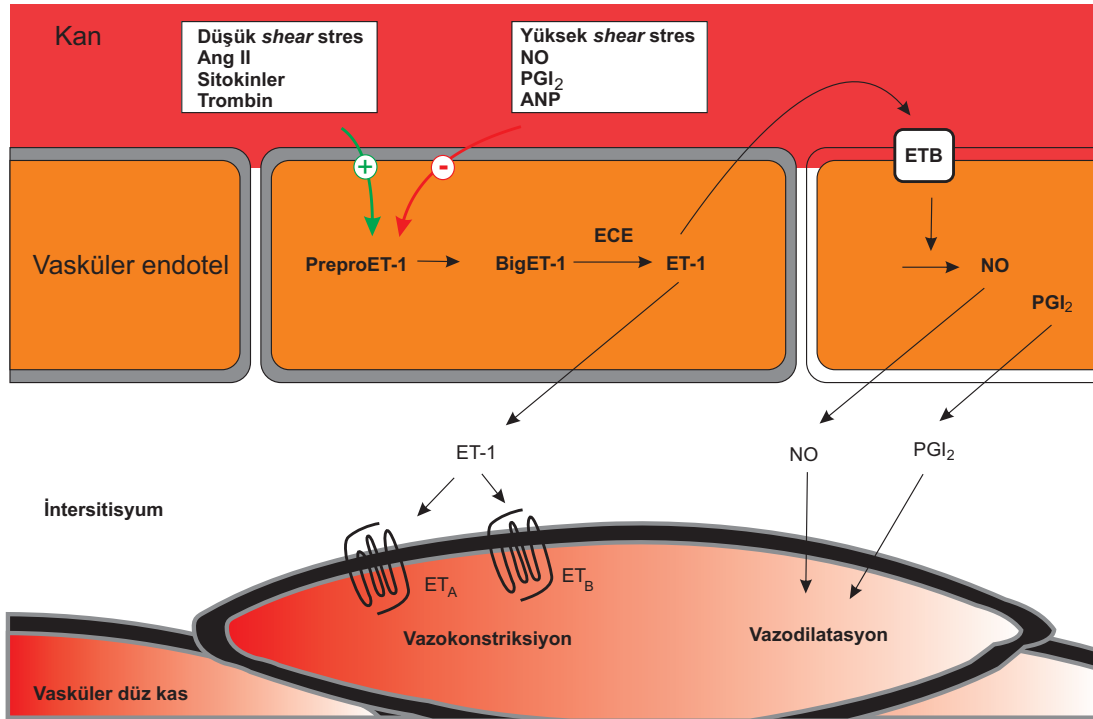
Endotelinler vücutta yaygın olarak bulunur. ET-1 damar endoteliumu tarafından salgılanan predominant endotelindir. SSS'de nöronlar ve astrositler ve endometrial, renal mezenşimal, sertoli, meme epitelyum ve diğer hücrelerde üretilir. ET-2 böbrek ve bağırsaklarda üretilir. ET-3 ise beyinde yüksek konsantrasyonda bulunur fakat GİS, akciğer ve böbrekte de bulunur. Endotelinlerin plazmadaki konsantrasyonları düşük düzeydedir. Hormonlardan daha fazla parakrin veya otokrin davranış gösterir.

ET-1 gen ekspresyonu vazoaktif endojen maddeler ve mekanik stres ile artar, NO, prostasiklin ve ANP ile inhibe edilir. Dolaşımda endotelinlerin klerensi hızlıdır.

Etkileri

Endotelinler vücutta yaygın etki gösterir. Damarlarda doza bağlı vazokonstriksiyona neden olur. ET-1'in İV verilmesi arteriyel kan basıncında çabuk ve geçici azalmaya neden olur ve bunu uzun süren artış izler. Kan basıncındaki düşüş damar endotelinden prostasiklin ve NO salınması ile oluşur. Kan basıncındaki artış da damar düz kaslarının kontraksiyonuna bağlıdır. Endotelinler güçlü vazokonstriktördür ve diğer endojenlerin sekresyonuna da neden olur.

Endotelin reseptörleri vücutta yaygın olarak bulu-



Şekil 6-4: Endotelinin damar üzerindeki direkt ve indirekt etkileri. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

nur. İki endotelin reseptör alt tipi, ET-A ve ET-B tespit edilmiştir. ET-A reseptörler ET-1 için yüksek afiniteye, ET-3 için ise düşük afiniteye sahiptir. Düz kas hücrelerinde bulunur ve vazokonstriksiyona aracılık eder. ET-B reseptörler ET-1 ve ET-3 için yaklaşık eşit afiniteye sahiptir ve damar endotelial hücrelerde bulunur. PGI₂ ve nitrik oksit salıverilmesine aracılık eder. Bu iki reseptör alt tipi G proteinle bitişiktir.

ET-1'in reseptörlere bağlanması ile başlatılan sinyal transdüksiyon mekanizması fosfolipaz C'nin uyarılması, inozitol trifosfatın şekillenmesi, vazokonstriksiyonla sonuçlanan endoplazmik retikulumdan Ca²⁺ salıverilmesini kapsar. PGI₂ ve NO sentezinin uyarılması azalan intraselüler Ca²⁺ konsantrasyonu ve vazodilatasyonla sonuçlanır (Şekil 6-4).

ENDOTELİN SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ

Endotelinin etkileri endotelin dönüştürücü enzimi bloke eden ilaçlar ve reseptör antagonistleri ile bloke edilir.

Bosentan nonselektif antagonisttir. Bu ilaç İV ve oral olarak verilir ve İV endotelinin hem başlangıç geçici depresör (ET-B) hem de uzun süren presör (ET-A) cevaplarını bloke eder. Selektivitesi artırılmış birçok oral aktif endotelin reseptör antagonisti geliştirilmiş ve araştırmalarda kullanılmaktadır. Endotelinlerin sentezi fosforamidon ile endotelin dönüştürücü enzim inhibe edilerek bloke edilir. Fosforamidon endotelin dönüştürücü enzim için spesifik değildir fakat birçok potent ve daha selektif inhibitör bulunmaktadır. Bu ilaçların terapötik potansiyeli endotelin reseptör antagonistlerinininkine benzer.

Endotelin Antagonist İlaçların Etkileri

Endotelin reseptör antagonistleri veya endotelin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin sistemik verilmesi vazodilatasyona neden olarak arteriyel basıncı azaltır. İlaçların intraarteriyel verilmesi de insanlarda ön kollarda yavaş başlayan vazodilatasyona neden olur.

Endotelinlerin hipertansiyon, kalp hipertrofisi, kalp yetmezliği, ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve miyokart infarktüsünü içeren farklı kardiyovasküler hasta-

lıkta rol aldığı ile ilgili bilgiler mevcuttur. Endotelinlerin birçok renal hastalık yanında astım ve pulmoner hipertansiyonu kapsayan pulmoner hastalıklarda da ilişkisi vardır.

Endotelin antagonistleri bu hastalıkların tedavisinde potansiyel olarak düşünülmelidir. Klinik çalışmalarda ET-A selektif antagonistlerin (**sitaksentan**, **ambrisentan**) yanında bosentan ve diğer nonselektif antagonistlerin kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve esansiyel hipertansiyonda diğer semptomlar ve hemodinamikler üzerinde yararlı etkileri görülmüştür. Bosentan günümüzde pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılır ve **tezosentan** akut kalp yetmezliği tedavisinde denenmektedir.

Endotelin antagonistleri bazen sistemik hipotansiyon, taşikardi, yüzde kızarıklık veya ödem ve baş ağrısına neden olabilir. Muhtemel gastrointestinal etkiler bulantı, kusma, konstipasyonu içerir. Teratojenik etkilerinden dolayı ET antagonistleri gebelikte kontrendikedir. Bosentan hepatotoksiste oluşturabilir ve bu ilacı alan hastalar aylık karaciğer fonksiyon testleri yaptırmalıdır. Bu ilacı kullanan hastalarda mutlaka gebelik testi yaptırılmalıdır.

VAZOAKTİF İNTESTİNAL PEPTİT

Vazoaktif intestinal peptit (VIP) sekretin ve glukagona yapısal olarak benzeyen 28 aminoasitli bir peptittir. VIP yaygın olarak periferik ve santral sinir sisteminde bulunur. Nörotransmitter veya nöromodülatör olarak görev yapar. GİS, kalp, akciğer, böbrek ve tiroit bezinde de bulunur. Çoğu kan damarları VIP nöronları ile inerve edilir. VIP kanda bulunur fakat hormon olarak etkisi yoktur.

VIP kardiyovasküler sistemde önemli etkilere sahiptir. Çoğu damaryataklarında belirgin vazodilatasyon meydana getirir ve bu anlamda asetilkolinden daha güçlü etkilidir. Kalpte VIP koroner vazodilatasyona neden olur ve pozitif inotropik ve kronotropik etkiler gösterir. Koroner kan akımı, kalp kontraksiyonu ve kalp hızının düzenlenmesinde katkısı vardır.

VIP etkileri G proteinle bitişik reseptörlerle oluşur; iki alt tip VPAC1 ve VPAC2 insan dokularında tes-

pit edilmiştir. Her iki alt tipi santral sinir sisteminde, kalp, kan damarları ve diğer dokularda yaygın olarak bulunur. VIP'in reseptörlerine bağlanması adenilil siklaz aktivasyonu ve vazodilatasyondan sorumlu sAMP şekillenmesiyle sonuçlanır. Peptitin birçok etkilerinin ortaya çıkmasından sorumludur. Diğer etkileri nitrik oksit ve sGMP ile meydana gelir.

Spesifik VIP reseptör agonistleri ve antagonistleri araştırmalarda kullanılmak üzere piyasada bulunmaktadır. Günümüzde üçlü tedaviye (Diüretik+ADEİ+Kalsiyum kanal blokeri) dirençli hipertansiyon (TDH) hastalarında lipozomal VIP (*nanodrug*) preparatları etkili bulunmuştur ve Faz 3 çalışmaları devam edilmektedir.

SUBSTANS P

Substans P genel terminal karboksil zincir Fe-X-Gly-Leu-Met zincirini paylaşan taşikinin üyesi peptitlere aittir. Bu grubun diğer üyeleri decapeptit yapısında nörokinin A ve nörokinin B'dir.

Substans P nörotransmitter olarak görev yaptığı santral sinir sisteminde ve lokal hormon olarak ve enterik sinir sisteminde ara nöronlarda transmitter olarak görev yapar.

Substans P davranış, anksiyete, depresyon, bulantı ve emeziste peptit olarak ilişkisi olan farklı santral etkiler gösterir. İnsanlar ve birçok hayvan türlerinde belirgin hipotansiyon meydana getiren güçlü arteriyoller vazodilatördür. Vazodilatasyon endotelden NO salıverilmesi ile meydana gelir. Buna karşın substans P venöz, bağırsak ve bronşiyal düz kasların kontraksiyonuna neden olur. Tükürük bezi sekresyonunu uyarır. Böbreklerde diürezis ve natriüresize neden olur.

Substans P ve nörokinin A ve B üç Gq protein ile bitişik taşikinin reseptörler NK₁, NK₂ ve NK₃ ile meydana gelir. Substans P, NK₁ reseptör için tercih edilen liganıtır ve insan beyninde predominant reseptördür. Nörokinin A ve B bu reseptör için de oldukça yüksek afiniteye sahiptir. İnsanlarda substans P'nin santral ve periferik etkilerinin çoğu NK₁ reseptörleri ile meydana gelir.

Birçok nonpeptit NK₁ reseptör antagonisti gösterilmiştir. Bu bileşikler yüksek oranda selektiftir. Oral olarak aktiftirler ve beyne geçerler. Son klinik çalışmalarda bu antagonistlerin kemoterapinin neden olduğu emezisi önlemede ve depresyon gibi diğer bozuklukların tedavisinde yararlı olabileceği gösterilmiştir. **Aprepitant**, antiemetik etkili ilaçlar içerisinde CTZ (Kemoreseptör tetikleyici bölge) ve NTS (Nükleus traktus solitarius)'de bulunan NK₁ reseptörünü bloke ederek etkisini gösteren ilk ilaçtır. Kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmanın önlenmesinde de etkili olan bir ilaçtır. Aprepitantın İV verilen **fosaprepitant** önilaç da bulunmaktadır.

Substant P-NK₁ sistem tümör hücrelerinde bulunur, antagonistlerinin antitümoral etkileri bulunmaktadır.

NÖROTENSİN

Nörotensin santral sinir sisteminden ilk izole edilen tripeptittir. GİS ve dolaşımda da bulunmaktadır. Altı aminoasit nörotensin benzeri nöropeptit **nöromedin N** içeren daha büyük prekürsör kısmı olarak sentezlenir.

Beyinde prekürsörün işlenmesi nörotensin ve nöromedin N şekillenmesine yol açar; bunlar sinir uçlarından birlikte salıverilir. Sindirim kanalında, karboksiterminalle nöromedin N zinciri içeren daha büyük peptit ve nörotensin şekillenmesine yol açar. Her iki peptit de gıda alındıktan sonra dolaşıma salıverilir.

Birçok diğer peptit gibi nörotensin periferde lokal hormon ve santral sinir sisteminde nörotransmitter veya nöromodülatör olarak görev yapar. Nörotensin beyine uygulandığında hipotermik, antinosiseptik ve dopamin nörotransmisyonunun modülasyonunu içeren güçlü etkiler gösterir. Periferel dolaşıma verildiğinde vazodilatasyon, hipotansiyon, artan vasküler permeabilite, birçok ön hipofiz hormonunun sekresyon artışı, hiperglisemi, mide asit ve pepsin sekresyonunun inhibisyonu ve mide motilitesinin inhibisyonuna neden olur. Santral sinir sisteminde nörotensinle dopamin

sistemi arasında yakın bir ilişki vardır ve nörotensin, şizofreni, Parkinson hastalığı ve ilaç suistimali gibi dopamin yolları içeren klinik bozukluklarda rol alır.

NT₁, NT₂ ve NT₃ olarak 3 nörotensin reseptörü bulunur. NT₁ ve NT₂ reseptörleri yedi transmembran bölgesi G proteinle bitişik alt gruba aittir; NT₃ reseptör protein türüne ait olan tek transmembran bölgedir.

Kan beyin engelini geçen nörotensin agonistler geliştirilmiştir ve şizofreni, Parkinson hastalıklarında terapötik potansiyele sahiptirler.

Nörotensin reseptörler SR142948A ve SR48692 nonapeptit antagonistlerle bloke edilebilir. SR142948A santral olarak verilen nörotensin ile meydana gelen hipotermi ve analjezinin güçlü antagonistidir. Sistemik nörotensinin kardiyovasküler etkilerini de bloke eder.

KALSİTONİN GENLE İLİŞKİLİ PEPTİT

Kalsitonin genle ilişkili peptit (CGRP) kalsitonin, adrenomedullin ve amilinidini içeren kalsitonin türlü peptitlerin bir üyesidir. CGRP 37 aminoasit içerir ve salmon kalsitonin ile yaklaşık %30 yapısal benzerlik gösterir.

Kalsitonin gibi, CGRP tiroit bezi C hücrelerde fazla miktarda bulunur. Santral ve perifer sinir sistem, kardiyovasküler sistem, GİS ve ürogenital sistemde yaygın olarak da dağılım gösterir. CGRP bu bölgelerin bazılarında substans P ile ve diğerlerinde asetilkolinle birlikte bulunur.

CGRP santral sinir sistemine enjekte edildiğinde, hipertansiyon ve beslenmenin süpresyonunu içeren farklı etkiler meydana getirir. Sistemik dolaşıma enjekte edildiğinde, peptit hipotansiyon ve taşikardiye neden olur. CGRP'nin hipotansif etkisi peptitin güçlü vazodilatör etkisi ile sonuçlanır; gerçekte **CGRP yeni keşfedilen en güçlü vazodilatördür**. Birçok damar yatağını genişletir fakat koroner dolaşım daha duyarlıdır.

CGRP'nin etkileri CGRP1 ve CGRP2 olarak isimlendirilen iki reseptörle olur. Bu reseptörlerin peptit

ve nonpeptit antagonistleri geliştirilmiştir. Nonpeptit antagonistler piyasada mevcuttur. En iyi bilinen insan CGRP reseptör için yüksek afinite ve duyarlılığa sahip olan BIBN 4096BS'dir.

CGRP'nin trigeminal sinirlerden salıverilmesinin migrenin fizyopatolojisinde santral rol oynadığı gösterilmiştir. Peptit migren nöbetleri boyunca salıverilir ve selektif serotonin agonisti ile migrenin başarılı tedavisi kraniyal CGRP düzeylerini normale döndürür. BIBN4096BS'nin migren için etkili iyi tolere edilen tedavi sağladığı görülmüştür.

Günümüzde CGRP antagonistleri olarak *olcegepant* ve *telcagepant* geliştirilmiştir. *Olcegepant* biyoyararlanımı düşük olduğundan migren tedavisinde İV verilir. *Telcagepant* ise oral kullanılır, fakat karaciğer toksisitesine neden olabilir.

ADRENOMEDULLİN

Adrenomedullin ilk olarak insan adrenal medüller feokromasitoma dokusundan elde edilmiştir. Altı aminoasit halka ve C-terminal amidasyon zinciri ile 52 aminoasitli peptittir. CGRP gibi adrenomedullin kalsitonin peptit grubunun bir üyesidir.

Adrenomedullin vücutta yaygın olarak bulunur. En yüksek konsantrasyonu adrenal bez, hipotalamus ve ön hipofizde bulunur fakat böbrek, akciğer, kardiyovasküler sistem ve GİS'te de yüksek düzeylerde bulunmaktadır. Plazmada bulunan adrenomedullin kalp ve damar kaynaklıdır.

Hayvanlarda adrenomedullin belirgin, uzun süren hipotansiyonla sonuçlanan böbrek, beyin, akciğer, kol ve mezenterik rezistan damarları genişletir. Hipotansiyon sırasıyla kalp hızı ve kalp verimi refleks artışına neden olur. Bu cevaplar sağlıklı insanlarda peptitin İV infüzyonu ile de oluşur. Adrenomedullin sodyum atılımını artırmak için böbrekler üzerinde de etkilidir ve aldosteron, insülin sekresyonu inhibisyonunu içeren birçok endokrin etkiler gösterir. Sonuç olarak sempatik akışı artırmak için santral sinir sistemi üzerinde de etkilidir.

Adrenomedullinin farklı etkileri hem CGRP resep-

törleri hem de AM₁ ve AM₂ olarak isimlendirilen spesifik adrenomedullin reseptörleri ile meydana gelir. Her iki reseptör için ikincil haberci sAMP'dir.

Dolaşımda adrenomedullin düzeyleri yoğun egzersizle artar. Esansiyel hipertansiyon, kalp ve renal yetmezlik ve spesifik şoku içeren patolojik durumlarda da artar. Bu durumlarda adrenomedullinin rolü endotelin 1 ve Ang II'yi içeren vazokonstriktör etkilerinin fizyolojik antagonisti olduğu düşünülmektedir. Bu etkilerin avantajı ile adrenomedullin kardiyovasküler aşırı yüklenme ve hasara karşı koruyucu olabilir.

NÖROPEPTİT Y

Nöropeptit Y peptit YY ve pankreatik polipeptitleri kapsayan grubun bir üyesidir. Her peptit 36 aminoasitten meydana gelir.

Nöropeptit Y hem santral hem de periferde en çok bulunan peptitlerden biridir. Sempatik sinir sisteminde, nöropeptit Y noradrenerjik sinirlerde bulunur ve norepinefrinle bir kotransmitter olarak ve vazokonstriktör olarak faaliyet gösterir. Peptit Y ve pankreatik polipeptitin ikisi de sindirim kanalı endokrin peptitleridir.

Nöropeptit Y aşırı yemek yeme (beyindeki en güçlü oreksijenik moleküllerden biridir), hipotansiyon, hipotermi ve solunum depresyonunu içeren farklı santral sinir sistemi etkilerini meydana getirir. Diğer etkileri serebral kan damarlarının vazokonstriksiyonu, kalpte pozitif kronotropik ve inotropik etkiler ve hipertansiyonu kapsar. Peptit güçlü vazokonstriktördür ve renin sekresyonunu süprese eder fakat nöronal kavşaklarda sempatik ve parasempatik sinirlerden transmitter salıverilmesini inhibe eder. Vasküler etkileri; direkt vazokonstriksiyon, vazokonstriktörlerin etkilerinin artırılması ve vazodilatör etkinin inhibisyonunu kapsar.

Bu farklı etkilere NPY₆ ile NPY₁ olarak belirlenen birçok reseptör aracılık eder. NPY₃ dışındaki tüm reseptörler etkilerini Gi protein bitişik reseptörler üzerinden Ca²⁺ mobilizasyonu ve adenilil siklaz inhibisyonu ile gösterir. NPY₁ ve NPY₂ reseptörler peptitlerin kardiyovasküler ve diğer periferik etkilerinde önemlidir. NPY₄ reseptörler pankreatik

polipeptit için yüksek afiniteye sahiptir ve nöropeptit Y'den daha çok pankreatik peptit için bir reseptör olabilir. NPY₅ reseptörler başlıca santral sinir sisteminde bulunur ve gıda alınması kontrolünde rol oynar. NPY₆ reseptörlerin insanlarda nöropeptit Y'nin fizyolojik etkilerine önemli ölçüde katkı sağladığı görülmemiştir.

Selektif nonpeptit nöropeptit Y reseptör antagonistleri araştırmalarda kullanılmaktadır. İlk nonpeptit NPY₁ reseptör antagonisti BIBP3226, üzerinde en fazla çalışma yapılandır. Invivo kısa yarı ömre sahiptir. Hayvan modellerinde nöropeptit Y'nin presör ve vazokonstriktör cevabını bloke eder. Yapısal olarak benzer NPY₁ antagonistleri insanlarda test edilen BIB03304 ve H409/22'yi kapsar. SR120107A, SR120107A ve SR120819A oral olarak aktif V₁ antagonistleridir ve etki süreleri uzundur. BIIE0246, NPY₂ reseptör için selektif ilk nonpeptit antagonisttir.

Bu antagonistler kardiyovasküler regülasyonda nöropeptit Y'nin analiz edilmesinde yararlıdır. Peptitin normal istirahat durumunda hemodinamik regülasyonunda önemli olmadığı görülmüştür fakat hipertansiyon ve kalp yetmezliğini içeren kardiyovasküler bozukluklarda artan öneme sahiptir. Diğer çalışmaların beslenme bozuklukları, konvülziyon, anksiyete ve diyabette ilişkisi belirlenmiştir ve NPY₁ ve NPY₃ reseptör antagonistleri antiobezite ilaçlar olarak potansiyele sahiptir.

ÜROTENSİN

Ürotensin II başlangıçta balıktan izole edilmiştir fakat bu izoformların insan, rat, fare ve domuz gibi memeli türlerinde bulunduğu bilinmektedir. İnsan ürotensin II, 11 aminoasitli bir peptittir. İnsanlarda ürotensin II ekspresyonunun asıl yeri beyin, omurilik ve böbrektir. Dolaşımdaki peptitin ana kaynağıdır.

İnvitro ürotensin II damar düz kasının bilinen güçlü vazokonstriktörüdür; aktivitesi elde edildiği türün kan damar tipine bağlıdır. Vazokonstriksiyon özellikle arteriyel damarda oluşur. ürotensin II güçlü vazokonstriktör etkisi olduğu bilinen endotelinden daha güçlü olabilir fakat bazı durumlarda ürotensin II vazodilatas-

yonu neden olabilir. *In vivo* ürotensin II bölgesel vazokonstriksiyon, kalp depresyonu, kompleks hemodinamik etkilere sahiptir. Bazı yollarda bu etkiler endotelin II'nin meydana getirdiğine benzer fakat insanlarda kan basıncı ve damar tonusunun düzenlenmesinde aldığı rolün kapsamı belirgin değildir; son çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir.

Ürotensin II'nin etkileri G proteinleri ile bitişik ürotensin reseptörlerle oluşur. UT reseptörler beyin, kalp, damar düz kası, omurilik ve pankreasta yaygın olarak bulunur. Vazokonstriksiyon içeren peptitin bazı etkileri fosfolipaz C, IP₃-DAG transdüksiyon yolağı ile meydana gelir.

Ürotensin II'nin kardiyovasküler ve diğer hastalıklarda biriktiği belirlenmiştir. Özellikle plazma ürotensin II düzeyleri hipertansiyon, kalp yetmezliği, diabetes mellitus ve renal yetmezlikte artmıştır. UT reseptör antagonistlerinin geliştirilmesi bu açıdan önemlidir. **Ürantid**, ürotensin II'nin penisilamin substitüenti antagonistidir. **Palosuran**, oral olarak aktif ürotensin II reseptör antagonistidir ve deney hayvanlarında renal yetmezlikte etkili bulunmuş fakat tip 2 diyabeti olan hipertansiyon hastalarında etkisi görülmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Bayes-Genis, A., Morant-Talamante, N., & Lupón, J. (2016). Nprilysin and natriuretic peptide regulation in heart failure. *Current heart failure reports*, 13(4), 151-157.
2. Bullock, S., & Manias, E. (2013). *Fundamentals of pharmacology*. Pearson Higher Education AU.
3. Chedid, P., Boussetta, T., Dang, P. M., Belambri, S. A., Marzaioli, V., Fasseau, M., ... & Marie, J. C. (2017). Vasoactive intestinal peptide dampens formyl-peptide-induced ROS production and inflammation by targeting a MAPK-p47 phox phosphorylation pathway in monocytes. *Mucosal Immunology*, 10(2), 332.
4. Clark, M. A., Finkel, R. S., Rey, J. A., & Whalen, K. (Eds.). (2012). *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
5. Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
6. Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
7. Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
8. Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2009). *Pharmacology: lippincott illustrated reviews*.
9. Hooper, K. M., Kong, W., & Ganea, D. (2016). Immunomodulation by vasoactive intestinal polypeptide (VIP). In *Neuro-Immuno-Gastroenterology* (pp. 75-96). Springer, Cham.
10. Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
11. Kayaalp, O.S. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
12. Khedr, M. E. M. S., Abdelmotelb, A. M., Bedwell, T. A., Shtaya, A., Alzoubi, M. N., Abu Hilal, M., & Khakoo, S. I. (2018). Vasoactive intestinal peptide induces proliferation of human hepatocytes. *Cell proliferation*, 51(5), e12482.
13. Mendoza-Torres, E., Oyarzún, A., Mondaca-Ruff, D., Azocar, A., Castro, P. F., Jalil, J. E., ... & Ocaranza, M. P. (2015). ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, 9(4), 217-237.
14. Watanabe, J. (2016). Vasoactive Intestinal Peptide. In *Handbook of Hormones* (pp. 150-e18E). Academic Press.
15. Whalen, K. (2018). *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins.
16. Yugar-Toledo, J. C., Faria, A. P. C., & Moreno, H. (2018). Vasoactive Peptides. In *Disorders of Blood Pressure Regulation* (pp. 107-126). Springer, Cham.

NİTRİK OKSİT FARMAKOLOJİSİ

7

Nitrik oksit (NO) kardiyovasküler, inflamasyon, immün ve nöral fonksiyonları kapsayan fizyolojik ve fizyopatolojik işlevleri düzenleyen ve hücre membranını kolayca geçerek etkisini gösteren bir moleküldür. NO, bir gaz anestezi olan nitroz oksitle (N_2O) karıştırılmamalıdır.

NİTRİK OKSİTİN TARİHÇESİ

Endojen olarak üretilen NO'nun biyolojik rolü ilk defa rodent makrofajlar ve nötrofillerde belirlenmiştir. Endotoksin lipopolisakaridlerin invitro bu hücrelere maruz kalması hücre kültür ortamında nitrit ve nitrat miktarının önemli ölçüde birikmesiyle sonuçlanmıştır. Ayrıca hayvanlara endotoksin enjeksiyonu NO'nun iki oksidasyon ürünü olan nitrit ve nitratın idrarda artışına neden olmuştur.

1980'de tavşan izole aort halkalarda asetilkolinin gevşeme meydana getirdiği bulunmuştur. Bu gevşemenin endotelyumdan NO salımına bağlı olduğu gösterilmiştir. Endotelyum çıkarıldığında damarın nitrogliserine normal gevşeme cevabı gösterdiği halde asetilkolin ve karbakole cevap vermediği belirlenmiştir. Asetilkolin ve karbakol uygulanmasıyla damar düz kaslarında oluşan gevşemenin endotelyumdan salgılan kısa ömürlü moleküle bağlı olduğu görülmüştür. Bu faktörün siklooksijenaz inhibitörlerinden etkilenmediği, endotel kaynaklı gevşetici faktör prostasiklinden farklı olduğu tespit edilmiştir. Bu vazodilatasyona neden olan NO, endotelial türevi gevşetici faktör (EDRF) olarak isimlendirilmiştir. Çünkü önceden endotelyumu kazınmış düz kas preparatlarının gevşemesini sağlamıştır. 1987'de farmakolojik ve biyokimyasal özellikleri karşılaştırılarak EDRF ve NO'nun aynı molekül olduğu ispatlanmıştır. Daha sonra diğer vazodilatör moleküllerin EDRF'nin bir bölümü olduğu kaydedilmiştir fakat NO'nun aktivitesinden sorumlu

ana molekül olduğu açıktır. Yapılan çalışmalarda NO'nun birçok hücrede üretildiği ve eikozanoidler gibi yaklaşık tüm dokularda bulunduğu gösterilmiştir. NO'nun endojen olarak üretildiği ve spesifik biyolojik etkiler gösterdiğinin bulunması NO salıveren ve içeren farmakolojik maddelerin niçin güçlü vazodilatör (nitrat, nitrit, nitroprussit) olduğunu açıklamaktadır.

NİTRİK OKSİT SENTEZİ, SİNYAL MEKANİZMALARI VE İNAKTİVASYONU

Sentezi: NO nöron, çizgili kas, endotelial hücreler ve bazı immün sistem hücreleri olmak üzere farklı hücrelerde sentezlenen yüksek oranda reaktif sinyal molekülüdür. Bu hücrelerde NO izole edildiği her bir başlangıç hücre tiplerine göre isimlendirilen ve aynı genlerle kodlanan üç tane birbirine yakın NO sentetaz (NOS) enzimlerinin biri veya daha fazlasıyla sentezlenir (Tablo 7-1).

Bu enzimler nöronal NOS (nNOS veya NOS-1), makrofaj veya indüklenbilir NOS (iNOS veya NOS-2) ve endotelial NOS (eNOS veya NOS-3)'tur. Bu enzimler farklı hücre tiplerinde bulunur. Bu izoformlar O_2 ve NADPH bağlı reaksiyonda aminoasit L-arjinin'den NO üretilir (Şekil 7-1). Bu enzim reaksiyonu hem tetrahidropterin ve flavin adenin dinükleotidi, hem de enzime bağlı kofaktörleri kapsar. nNOS ve eNOS olayında, sitozolik Ca^{2+} konsantrasyonlarını artıran işlevler ve ilaçlarla NO sentezi meydana gelir. nNOS ve eNOS'a Ca^{2+} -kalmodülin kompleksinin bağlanması enzim aktivasyonuna yol açar. Diğer taraftan iNOS Ca^{2+} 'la düzenlenmez fakat indüklenbilir. Makrofaj ve birkaç hücre tipinde yangı mediyatörleri iNOS geninin transkripsiyonal aktivasyonuna neden olarak iNOS artışı ve NO üretimine neden olur.

Tablo 7-1: NOS'un üç izoformunun özellikleri

Özellikler	Alt Tipleri		
	NOS-1	NOS-2	NOS-3
Diğer İsmi	nNOS (nöronal NOS)	iNOS (indüklenebilir NOS)	eNOS (endotelial NOS)
Doku	Nöron, İskelet kası	Makrofaj, Düz kas	Endotel hücresi, Nöron
Ekspresyon	Yapısal	Transkripsiyon indükleme	Yapısal
Ca²⁺ Regülasyonu	Evet	Hayır	Evet

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Tablo 7-2: Nitrojen oksitleri

İsmi	Yapısı	Fonksiyonu
Nitrik oksit (NO)	N=O•	Vazodilatör, trombosit inhibisyonu, immün sistem düzenleme, nörotransmitter
Peroksinitrit (NO₃)	O=N-O-O•	Oksidan ve nitrat ajanı
Nitroksil anyonu (NO)	N=O	Metallere elektron aktarır, NO benzeri etkiler
Nitröz oksit (N₂O)	N=N=O	Anestezik
Dinitrojen trioksit (N₂O₃)	O=N-N+=O=O•	Protein tiyollerini nitrozlayabilen NO otooksidasyonu
Nitrit (NO₂)	O=N=O•	NO'nun kararlı oksidasyon ürünü
Nitrat (NO₃•)	O=N+O=O•	NO'nun kararlı oksidasyon ürünü

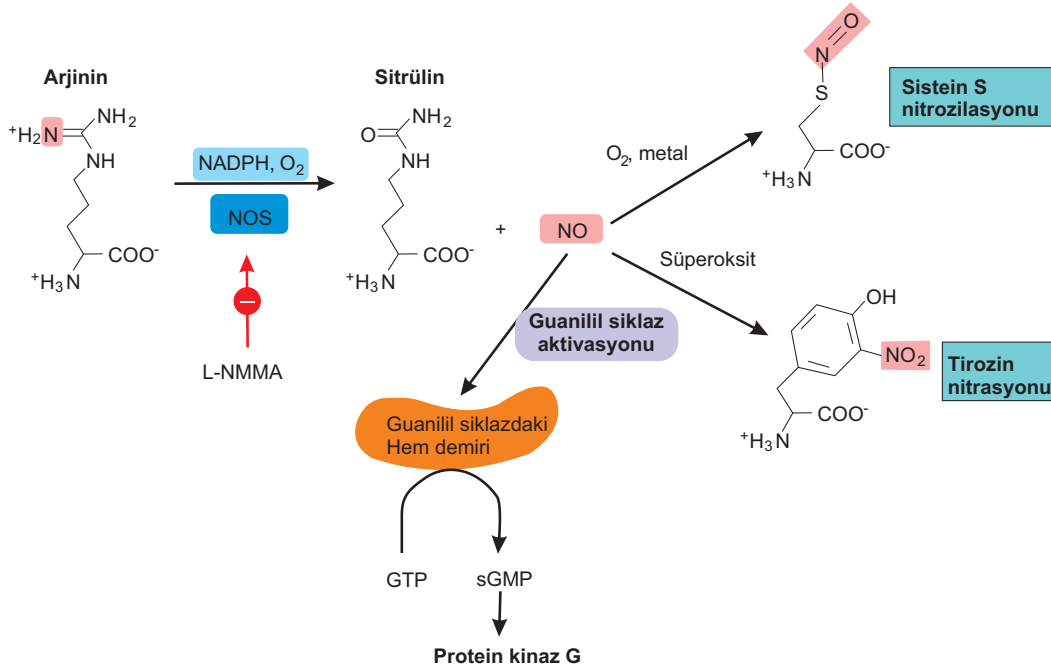
Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Sinyal Mekanizmalar: NO proteinlerinin kovalent modifikasyonu ile etkilerini gösterir. NO'nun üç ana etki bölgesi vardır (Şekil 7-1)

1. Metalloproteinler: NO özellikle hem'deki demir ile etkileşir. Guanozin trifosfat (GTP)'tan sGMP oluşturan çözünebilir guanil siklaz (sGC) enzimi, NO'yu kolayca bağlayan hem içerir. Hem'e NO bağlanması guanil siklaz aktivasyonu ile sonuçlanır ve intraselüler sGMP düzeyleri artar. sGMP spesifik proteinleri fosforile eden protein kinaz G (PKG)'yi aktive eder. NO, sGMP ve PKG aktivasyonunda NO'ya bağlı artışlarla aracılık edilen vazodilatör etkiyi meydana getirir. Demir için NO afinitesi trikarboksilik asit siklus enzim akonitaz gibi demir-sülfür grupları içeren enzimler üzerinde inhibitör etkiden de sorumludur. NO sitokrom oksidaz inhibisyonu ile mitokondriyal solunumu inhibe eder. NO tarafından hem-içeren sitokrom P450 enzimlerinin inhibisyonu inflamatuvar karaciğer hastalığında ana patojenik mekanizmadır.

2. Tioller: NO, tiollerle (-SH grubu içeren) reaksiyona girer ve nitrosotioller meydana gelir. Proteinlerde tiol zinciri aminoasit sisteinde bulunur. Bazı proteinle-

rin NO ile reaksiyona girmesi nitrosotiollerin birikmesine neden olur ve proteinlerin aktivasyonunu inhibe veya aktive eder. S-nitrozilasyon olarak isimlendirilen bu posttranslasyonel modifikasyon intraselüler indirgeyici ajanlar ile kimyasal reaksiyon tersine çevrilir. Nitrosotiollerin şekillenmesi tiollerle NO'nun direkt reaksiyonu ile aracılık etmez fakat bu oluşumu katalize etmek için daha fazla metal ya da oksijen gerekir. Gerçekte NO dayanıklı oksidasyon ürünleri olan veya nitrozilat tioller, nitrat tirozinler olan nitrojenin farklı oksitlerinin oluşmasıyla sonuçlanan hem oksidatif hem de indirgenme reaksiyonlarına uğrar (Tablo 7-2). S-nitrozilasyonla aktive olan hücre proliferatör regülatörü H-ras'ı kapsayan, metabolik enzim gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz inhibe edilir. İntraselüler sülfidril içeren ana bileşik, glutatyon NO'nun daha dayanıklı şekli S-nitrozoglutatyon oluşturacak fizyolojik şartlar altında, NO ile de etkileşir. Nitrozoglutatyon NO taşıyıcısı veya endojen uzun ömürlü bir ürün olarak görev yapar. Vasküler glutatyon diabetes mellitus ve aterosklerozda azalır ve bu durumlarda kardiyovasküler komplikasyonların insidansında artışa neden olur.



Şekil 7-1: NO'nun sentez ve reaksiyonları. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

3. Tirozin Nitrasyonu: NO, DNA hasarına yol açan güçlü oksidan peroksinitrit (ONOO⁻) şekline süperoksitle çok etkili olarak reaksiyona girer. Tirozinin irreversibl nitrasyonu ve sitozinin oksidasyonu disülfidler veya farklı oksitlere (SOX) dönüşür. Birçok hastalıkta apoptotik mekanizmalar veya iskemiye bağlı hücre dejenerasyonu aşırı süperoksit üretimine yol açar ve sonuçta peroksinitrit düzeyleri artar. Sayısız proteinlerin nitrotirozinler içerdiği bulunmuştur ve bu modifikasyon protein fraksiyonunun aktivasyonu ya da inhibisyonu ile ilişkilidir. Tirozin nitrasyonunun ya fizyolojik sinyallerde ya da herhangi bir hastalığın patolojisinde rolü olup olmadığı henüz belirgin değildir. Protein tirozin nitrasyonu oksidatif ve nitrozatif stres bulunduğunu gösteren önemli bir markıdır. Peroksinitriti süpürerek doku hasarına karşı koruyan glutatyonun selüler içeriği ile düzenlenir. Glutatyonun biyosentezi ve dekompozisyonunu düzenleyen faktörler NO'nun toksisitesi üzerinde önemli etkilere sahiptir.

İnaktivasyon: NO'nun dayanıksızlığı metaller ve reaktif oksijen türleri ile hızlı reaksiyona girmesi ile ilgilidir. Bu nedenle NO hem ve hem proteinlerle re-

aksiyona girer (NO oksidasyonu nitrata katalize eden oksihemoglobin içerenlerdir). Hemoglobinle NO reaksiyonları tüm damarlarda NO'nun transportu ile sonuçlanan hemoglobinin S-nitrozilasyonuna yol açabilir. NO, nitrojen dioksit oksijen ile reaksiyona girerek inaktive edilir. NO süperoksitle reaksiyona girerek reaktif okside edici ürünler oluşturur. Süperoksit dismutaz gibi süperoksit anyon süpürücüler NO'nun etki süresini uzatır ve potensini artırır.

TEDAVİDE KULLANILAN NİTRİK OKSİT PREPARATLARI

Nitrik Oksit Sentez İnhibitörleri: Hücrelerde NO üretimini inhibe etmek için temel strateji NOS inhibitörlerini kullanmaktır. NOS arjininin bağlanma yerlerine bağlanan arjinin analogudur. NOS izoformlarının her biri benzer zincir yapısına sahip olduğundan bu inhibitörlerin çoğu NOS izoformlarının hiçbirine selektif değildir. Yangı ve sepsis gibi birçok bozuklukta iNOS izoformunun inhibe edilmesi istenir, nörodegeneratif durumlarda ise nNOS spesifik inhibitörlere ihtiyaç vardır. Nonselektif NOS inhibitörlerinin verilmesi

homeostatik sinyalleri bozan eNOS inhibisyonuna da yol açar ve vazokonstriksiyon ve muhtemelen iskemik hasarla da sonuçlanır. Bu nedenle yeni NOS izoform selektif inhibitörleri elde edilmeye çalışılmaktadır.

Nitrik Oksit Salıverenler: NO donörleri (NO salıveren veya NO'ya benzeyen) düz kas gevşemesi elde etmek için kullanılır. Farklı NO donörleri salıverilmeye ilişkin mekanizmalar ve salıverilen NO türünün yapısıyla ilişkili farklı biyolojik özelliklere sahiptir.

1. Organik Nitratlar: Düşük dozlarda arterde, yüksek dozda ise hem arter hem de vende vazodilatasyona neden olan nitrogliserin bu molekülün güçlü vazodilatör etkisinden sorumludur. Venöz düz kaslarda zengin olan enzim mitokondriyal aldehit redüktaz ile NO'ya metabolize olur. İzosorbit dinitrat gibi diğer organik nitratlar günümüzde identifiye edilmiş enzim ile NO'ya metabolize edilir. Organik nitratlar hızlı metabolik aktivasyon için gerekli enzimatik yolları eksik olduğu görülen trombosit agregasyonu üzerinde daha az etkilidir. Organik nitratların sürekli verilmesi terapötik etkinin azalmasına neden olur.

2. Organik Nitritler: Uçucu antianjinal izoamil nitrit gibi organik nitritler damarları gevşetmesi için metabolik aktivasyonda gereklidir. Sorumlu enzim identifiye edilememiştir. Nitritler arteryel vazodilatörlerdir ve nitratlarda görülen hızlı tolerans görülmez.

3. Sodyum Nitroprussit: Arteriyel hipertansiyonda (Hipertansif krizde) kan basıncı düşürülmesi için tercih edilen sodyum nitroprussit, hücre membranlarında kimyasal veya enzimatik mekanizmalar yanında ışığa cevap olarak NO üretir.

4. Hibrit NO Donörleri: Yeni strateji olarak günümüzde piyasada mevcut kardiyovasküler ilaçlara NO verici halkalar katılmasına çalışılmaktadır. Bu yaklaşım aspirin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kaptopril gibi ilaçlarla test edilmektedir. Kaptopril üzerinde nitrozotiol zinciri bulunduran SNOCap'ın günümüzde kardiyovasküler bozukluklarda etkinliği araştırılmaktadır.

5. NO Gaz İnhalasyonu: NO'nun kendisi terapötik

olarak kullanılır. NO inhalasyonu pulmoner arter basıncında azalmayla sonuçlanır ve akciğer ventilasyon alanı ile perfüzyonu düzelir. İnhaler NO, kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğu, akut respiratuvar distress sendromu ve akut hipoksemi tedavisinde kullanılabilir.

6. Alternatif Stratejiler: Nitrik oksit, hücre içerisinde sGMP artışına neden olarak etkisini gösterir. sGMP yıkımına neden olan tip 5-fosfodiesteraz (PDE-5) inhibitörü sildenafil gibi ilaçlar NO'nun etkisini artırır.

NİTRİK OKSİTİN HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

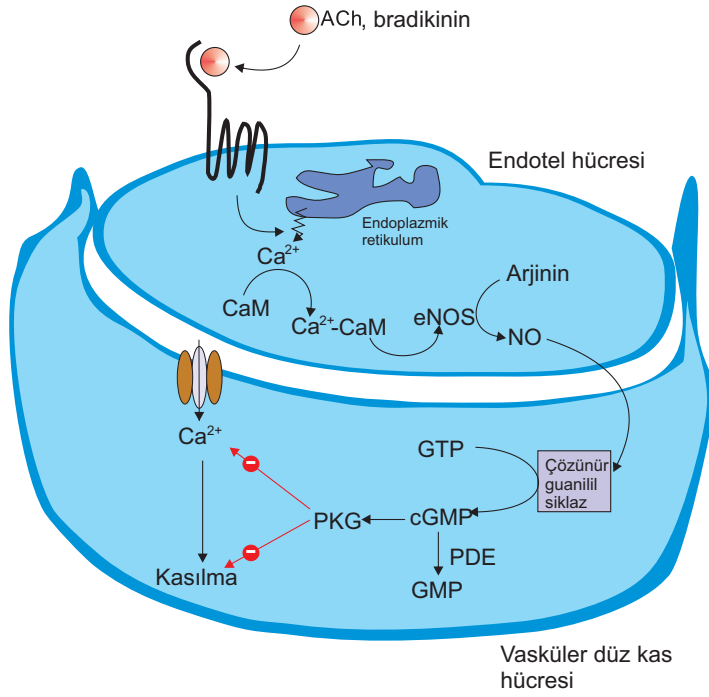
Damarlar Üzerindeki Etkileri

NO damar düz kas tonusu ve kan basıncı üzerinde önemli etkilere sahiptir. Asetilkolin ve bradikinin gibi endotele bağımlı sayısız vazodilatörler NO sentezini indükleyen intraselüler Ca^{2+} düzeylerini artırarak etkili olur (Şekil 7-2). eNOS genden yoksun mutasyonlu farelerde vasküler tonus ve ortalama kan basıncı artışı görülür. Bu eNOS'un kan basıncının temel regülatörü olduğunu gösterir. Vazopresör ilaçların etkisi NOS inhibisyonu ile artar.

NO, vazodilatör olması yanında birkaç mekanizma ile tromboz ve aterogeneze karşı koruyucu etkiye sahiptir. Bu etkinin damar düz kaslarının proliferasyonu ve migrasyonunun inhibisyonu olduğu kabul edilir. Hayvan modellerinde anjiyoplastiyi izleyen miyointimal proliferasyonun NO donörleri, NOS gen transferi ve NO inhalasyonu ile bloke edilir.

NO'nun antitrombotik etkisi trombosit agregasyonunun NO-bağımlı inhibisyonu ile görülür. Hem trombositler hem endotelial hücreler trombüs oluşmasında etkili olan eNOS içerir. Bu nedenle endotelial disfonksiyon ve NO üretiminde azalma anormal trombosit fonksiyonu ile sonuçlanır. Damar düz kaslarındaki gibi sGMP trombositlerde NO etkisine aracılık eder. NO plazminojen üzerindeki etkisiyle fibrinolizisi artırarak kan koagülasyonu üzerinde ilave inhibitör etkiye sahiptir.

NO ateromatöz plakların erken gelişmesinde rol alan monosit ve lökositlerin endotelial adezyonunu da



Şekil 7-2: NO'nun vazodilatör etkisi. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

azaltır. Bu endotelial yüzeyde adezyon moleküllerinin sentezinin inhibisyonu NO'ya bağlıdır. Ayrıca düşük dansiteli proteinlerin oksidasyonunu bloke eden bir antioksidan olarak etkilidir ve bu nedenle damar duvarında foam hücrelerin şekillenmesi önlenir veya azalır. Plak şekillenmesi lipoproteinlerde endotelial hücre permeabilitesindeki NO-bağımlı azalma ile de etkilenir. Kardiyovasküler hastalıkta eNOS'un önemi farmakolojik inhibisyonla eNOS eksik hayvanlarda ateroskleroz artışı gösterilen deneylerle desteklenmiştir. Sigara kullanımı, hiperlipidemi, diyabet ve hipertansiyon gibi ateroskleroz risk faktörleri endotelial NO üretimi azalması aterogenez oluşumuna katkı sağlar.

Septik Şok

Önceden belirtildiği gibi NO oksidatif ürünü, nitratın artan idrar atılımı, gram negatif bakteriyel enfeksiyonunun özelliğidir. Bakteri hücre duvarından lipopolisakkarit bileşikler şiddetli hipotansiyon, şok ve bazı olaylarda ölümle sonuçlanan iNOS sentezine neden olur. Bu hipotansiyon hayvan modelleri yanında insanlarda L-NMMA (Tablo 7-3) gibi NOS inhibitörleri ile tersine çevrilir. Hipotansiyonun benzer şekilde tersine

çevrilmesi NO süpürücüler (hemoglobin gibi) yanında NO etkisini önleyen (metilen mavisi) bileşiklerle meydana gelir. Ayrıca fonksiyonel iNOS geni eksik fareler endotoksinlere dirençlidir. Fakat nonselektif NOS inhibitörlerinin hemodinamik etkileri ile gram negatif sepsisle canlı kalma oranı arasında ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni NOS inhibitörlerinin NOS izoformları arasında fark gözetmediğini veya iNOS sinyal etkisinin birlikte inhibisyonuna dayandığını gösterir.

İnflamasyon

Enfeksiyon veya hasara karşı konakçı cevabı NO'yu içeren yangı mediyatörlerinin salıverilmesi ve lökositlerin hareketlenmesini içerir. Bakteri türü mediyatörler yanında tümör nekroz faktör (TNF- α) ve interlekin-1 (İL-1) gibi bir kısım sitokinler NO düzeyleri artışına neden olan lökositler, fibroblastlar ve diğer hücre türlerinde iNOS transkripsiyonuna neden olur. NO önemli bir mikrobisittir ve inflamasyon durumuna adapte olan dokuda önemli role sahip olabilir. NO'nun aşırı üretimi hem akut hem de kronik yangı durumlarında doku hasarına neden olabilir. Yangı boyunca NO üretimi akut yangı ile birlikte vazodilatasyonda rol alır;

Tablo 7-3: NO sentez veya etkisinin bazı inhibitörleri		
İnhibitör	Mekanizma	Özellik
<i>N</i> ω -Monometil-L-arjinin (L-NMMA)	Kompetitif inhibitör, arjinine bağlanır	Nonselektif NOS inhibitörü
<i>N</i> ω -Nitro-L arjinin metil ester (L-NAME)	Kompetitif inhibitör, arjinine bağlanır	Nonselektif NOS inhibitörü
7-Nitroindazol	Kompetitif inhibitör, arjinine ve tetrahidropterine bağlanır	<i>In vivo</i> parsiyel NOS-1 selektif
BBS-2	iNOS dimerizasyonu inhibe eder	Zayıf nNOS ve eNOS inhibitörü
Hemoglobin	NO antioksidanı	

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

superoksitle peroksinitrit üretmek için reaksiyona girer ve sonuçta proteinler, lipidler ve nükleotitler modifiye olur. Akut inflamasyon deney modellerinde iNOS inhibitörleri NO'nun ödem ve vasküler permeabiliteyi artırdığı ileri sürülen doza bağlı protektif etkisine sahiptir. NO artışı kronik modellerde zararlı etkiye neden olur; L-arjinin ilavesi artriti şiddetlendirir. iNOS inhibitörlerinin ise koruyucu etkisi görülür. Psöriyaziste, astımda solunum yolu epitellerinde ve inflamatuvar bağırsak lezyonlarında NO ve iNOS düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Artritli hastalarda sinoviyal sıvıda NO oksidasyon ürünleri, özellikle peroksinitrit artmıştır. Yapılan son çalışmalarda NO'nun siklooksijenaz II (COX-2) izoenzimini aktive ederek inflamatuvar prostaglandinlerin sentezini uyardığı gösterilmiştir. Bu nedenle NO yolağın inhibisyonu eklem hastalıklarını içeren yangılı hastalıklarda yararlı etkiye sahip olabilir. İmmün hücre fonksiyonu ile NO'nun vücutta önemli koruyucu rol oynadığı görülür. Yabancı antijenlere karşı koyulduğunda TH₁ hücreler NO sentezleyerek cevap verir. NOS inhibisyonu ve iNOS gen eksik hayvan modellerinde enjekte edilen parazitlere karşı koruyucu cevabı bozar.

Santral Sinir Sistemi

NO nörotransmitter veya liganta bağlı reseptörler veya her iki durumda santral sinir sisteminde önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. NO sentezi glutamat reseptörün NMDA alt tipinin aktivasyonu üzerine nöronlarda postsinaptik bölgede meydana gelir ve Ca²⁺ girişi ve nNOS aktivasyonu ile sonuçlanır. Birkaç nöronal alt tipte eNOS Ca²⁺ girişine yol açan nöro-

ransmitter yollarla aktive edilir. Postsinaptik olarak sentezlenen NO haberci olarak görev yapabilir ve sGMP veya S-nitrozilasyona bağımlı mekanizma ile nörotransmitter salıverilmesinin etkisini artırmak için presinaptik uca diffüze olur. NO'nun ana rolünün öğrenme ve davranış temelinin oluşturan molekül işlevinin sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde rol aldığı ileri sürülmüştür.

Periferik Sinir Sistemi

Nonadrenerjik nonkolinerjik sinirler (NANK) özellikle gastrointestinal ve üreme kanalı başta olmak üzere periferik dokularda oldukça yaygındır. Bazı NANK etkilerin mediyatörü olarak NO gösterilmekte ve bazı NANK nöronların NO salıverdiği görülmüştür. Penil ereksiyonun NANK nöronlardan NO salıverilmesi ile meydana geldiği düşünülmektedir; NO korpora kavernoza düz kas gevşemesini (penil ereksiyonda) başlatıcı faktörü artırdığı bildirilmektedir ve NOS inhibitörlerinin ratta pelvik sinir stimülasyonu ile neden olunan ereksiyonu önlediği gösterilmiştir. Bu nedenle impotens NO donör kullanımı için muhtemel klinik endikasyondur ve nitrogliserin ointment ve plasterleri ile araştırmalar yapılmaktadır. Temel yaklaşım sildenafil gibi ilaçlarla korpora kavernoza düz kaslarında bulunan fosfodiesteraz (PDE izoform 5) ile yıkımını inhibe etmektir.

Solunum Sistemi Bozuklukları

NO pulmoner arter hipertansiyonlu erişkin hastalarda kardiyopulmoner fonksiyonu düzeltir ve bu endikasyonda kullanılmasına müsaade edilmiştir. İnhalas-

yonla verilir. Pulmoner hipertansiyonlu ve respiratuvar distres sendromlu yeni doğanlarda inhalasyonla verilebilir. Yenidoğanlarda şiddetli defektif gaz değişimi için günümüzde tedavi ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ile yapılır. Bu direkt olarak pulmoner vasküler basıncı etkilemez. NO inhalasyonu pulmoner arteriyel basıncı azaltır ve kan oksijen-

zasyonunu düzenler. Bu nedenle pulmoner rezistans arttığında çok az düzeylerde NO uygulanır. Solunum distres sendromlu yetişkinlerde NO inhalasyonunun faydalı olduğu görülmüştür. NO solunum yolu düz kas gevşemesinde ilave role sahiptir ve bu nedenle bronkodilatör olarak da etkilidir.

KAYNAKLAR

1. Assmann, T. S., Brondani, L. A., Boucas, A. P., Rheinheimer, J., de Souza, B. M., Canani, L. H., ... & Crispim, D. (2016). Nitric oxide levels in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide*, 61, 1-9.
2. Bullock, S., & Manias, E. (2013). *Fundamentals of pharmacology*. Pearson Higher Education AU.
3. Chatzianastasiou, A., Bibli, S. I., Andreadou, I., Efentakis, P., Kaludercic, N., Wood, M. E., ... & Szabó, C. (2016). Cardioprotection by H₂S donors: nitric oxide-dependent and-independent mechanisms. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 358(3), 431-440.
4. Clark, M. A., Finkel, R. S., Rey, J. A., & Whalen, K. (Eds.). (2012). *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
5. Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
6. Essat, M., Harnan, S., Gomersall, T., Tappenden, P., Wong, R., Pavord, I., ... & Everard, M. L. (2016). Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review. *European Respiratory Journal*, 47(3), 751-768.
7. Förstermann, U., Xia, N., & Li, H. (2017). Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation research*, 120(4), 713-735.
8. Fukuto, J. M., & Wink, D. A. (2018). Nitric oxide (NO): formation and biological roles in mammalian systems. In *Metal ions in biological systems* (pp. 547-595). Routledge.
9. Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
10. Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
11. Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2009). *Pharmacology: lippincott illustrated reviews*.
12. Iwakiri, Y., & Kim, M. Y. (2015). Nitric oxide in liver diseases. *Trends in Pharmacological sciences*, 36(8), 524-536.
13. Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
14. Kayaalp, OS. (2012). *Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
15. Lundberg, J. O., Gladwin, M. T., & Weitzberg, E. (2015). Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(9), 623.
16. Oller, J., Méndez-Barbero, N., Ruiz, E. J., Villahoz, S., Renard, M., Canelas, L. I., ... & Milewicz, D. (2017). Nitric oxide mediates aortic disease in mice deficient in the metalloprotease Adamts1 and in a mouse model of Marfan syndrome. *Nature medicine*, 23(2), 200.
17. Stuehr, D., & Vasquez-Vivar, J. (2017). Nitric oxide synthases-from genes to function. *Nitric oxide: biology and chemistry*, 63, 29.
18. Whalen, K. (2018). *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins.
19. Zhao, Y., Vanhoutte, P. M., & Leung, S. W. (2015). Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *Journal of pharmacological sciences*, 129(2), 83-94.

RENİN ANJİYOTENSİN ALDOSTERON SİSTEMİ

8

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS); hipertansiyon (HT), konjestif kalp yetmezliği, miyokardiyal enfarktüs ve diyabetik nefropatide rol alır. Bu durum, RAAS'ın tam olarak araştırılmasına ve fonksiyonlarını engellemeye yönelik yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesini sağlamıştır.

Bu bölümde RAAS'ın fizyolojisi, biyokimyasal, moleküler ve hücrel biyolojisi ve yeni RAAS unsurları ile yolları tartışılmıştır.

TARİHÇE

1898'de Tiegerstedt ve Bregman, idrar ekstratında "renin" olarak isimlendirdikleri presör bir maddeyi tespit etmiştir. 1934 yılında, Goldblatt ve arkadaşları, renal arter vazokonstriksiyonun köpeklerde kalıcı hipertansiyon oluşturduğunu göstermiştir. 1940 yılında, Braun-Menéndez ve arkadaşları, renin'in eskiden "hipertensin" olarak adlandırılan ve yeni ismi "anjiyotensin" olan gerçek bir presör peptitin oluşumunu katalize eden bir enzim olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra bu presör peptitin ismi anjiyotensin olarak değiştirilmiştir.

1950'lerin ortasında, Anjiyotensin I (Ang I)'in anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) tarafından Ang II'ye dönüştüğü bulunmuştur. Daha sonraki araştırmalar aldosteronun böbrekler üzerinde önemli etkileri olduğunu ve anjiyotensinin insanlarda aldosteron üretimini güçlü bir şekilde uyardığını göstermiştir. Na^+ 'nın azalmasıyla renin sekresyonun arttığı; RAAS'ın aldosteron sentezi, salgılanması, kan basıncı ve elektrolit kompozisyonunun regülasyonunda önemli bir sistem olduğu tespit edilmiştir.

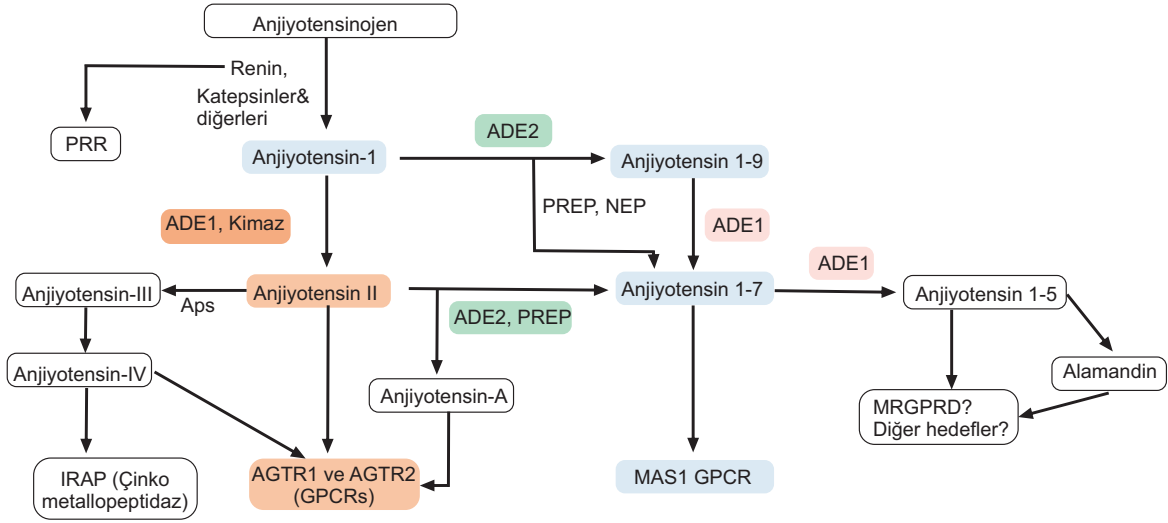
1970'lerin başında, Ang II sentezini veya Ang II reseptörlerini inhibe eden polipeptitler keşfedilmiştir. Bu inhibitörler, RAAS'ın önemli fizyolojik ve fizyopatolojik rolleri olduğunu ortaya çıkarmış ve

antihipertansif ilaçların yeni ve geniş etkili bir sınıfı olan oral olarak kullanılabilen ADE inhibitörlerinin (ADEİ) geliştirilmesine olanak sağlamıştır. ADEİ ile yapılan çalışmalar HT, kalp yetmezliği, vasküler hastalıklar ve böbrek yetmezliği fizyopatolojisinde RAAS'ın önemini ortaya çıkarmıştır. Ang II reseptörlerinin selektif ve kompetitif antagonistleri daha sonra geliştirilmiştir. Losartan, oral olarak aktif, yüksek oranda seçici ve güçlü nonpeptid Ang II reseptör antagonisti ilk ilaçtır. Daha sonra birçok Ang II reseptör antagonisti ilaç ve antihipertansif tedavide kullanılan direkt renin inhibitörü (aliskiren) geliştirilmiştir.

RENİN ANJİYOTENSİN SİSTEMİNDE YENİ GELİŞMELER

Ang II; kan basıncı düzenlenmesi, aldosteron salgılanması, renal tübülerden sodyum reabsorpsiyonu, sıvı-elektrolit homeostazisi ve kardiyovasküler *remodelinge* katkı sağlar. Ang II, iki proteolitik basamakta anjiyotensinojenden sentezlenir. Önce böbreklerde Jukstaglomerül (JG) hücrelerden dolaşıma salınan renin, anjiyotensinojenin amino ucundan decapeptit Ang I'i ayırır. Daha sonra endotelial hücre zarı üzerinde bulunan ADE, Ang I'in karboksi terminal dipeptidini uzaklaştırarak Ang II'yi oluşturur. Bu enzimatik basamaklar Şekil 8-1'de özetlenmiştir. Ang II, etkisini G protein bitişik AT_1 ve AT_2 reseptörlerine bağlanarak gösterir.

RAAS'ın parakrin, otokrin, endokrin sistemler arasında bağlantıları vardır. RAAS'ın günümüzde anlaşılması lokal (doku) RAAS'ı içerir; Ang II sentezi için alternatif yollar (ADE ve renin bağımsız); ADE/Ang II/ AT_1 reseptör ekseninin vazokonstriktör etkilerine karşı gelen bir ADE2/Ang (1-7)/MAS reseptör eksenini; beyin fonksiyonlarında ve bilişte önemli olan bir Ang IV/ AT_4 reseptör eksenini; Ang (1-9), Ang III, Ang



Şekil 8-1: Renin anjiyotensin sistem yolağı.

AGTR1 ve 2, anjiyotensin II reseptörleri 1 ve 2; AP, aminopeptidaz; PREP, prolil endopeptidaz; NEP, neprilizin de Ang(1-9) ve AngII yıkımına (gösterilmemiştir) katkı sağlar (ADE1 or ADE2'ye göre daha az). Görsel Laurence L. Brunton, Björn C. Knollmann. (2023). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

(3-7), Ang A ve alamandın gibi çoklu biyolojik olarak aktif Ang peptitleri; Ang için çoklu reseptörler (AT₁, AT₂, Ang II tip 4 (AT₄), MAS ve MrgD); ve prorenin reseptörü (PRR). Bu yolların aktivasyonu kardiyovasküler ve renal hastalıkta fizyopatolojik sonuçların temelini oluşturur.

Renin

Renin, Ang II üretiminin ana belirleyicisidir; salgılanması birkaç mekanizma ile düzenlenir (Şekil 8-1). Renin aferent arteriyolün duvarlarında bulunan JG hücreleri tarafından sentezlenir, depolanır ve eksositoz ile dolaşıma salgılanır. Renin, Ang I üretmek için anjiyotensinojen amino terminalinden 10. ve 11. rezidüleri arasındaki bağı parçalayan bir aspartil proteazdır. Renin aktif formu 340 aminoasit içeren bir glikoprotein olup preproenzim olarak sentezlenir.

Prorenin proteolitik ve non proteolitik yollarla aktive olabilir (Şekil 8-2). Proteolitik yol; prokonvertaz 1 ve katepsin B enzimleri, proreninin amino terminalinden 43 aminoasidi kopararak reninin aktif bölgesini ortaya çıkarır. Nonproteolitik yol; renin, PRR'ye bağlandığında propeptit ve aktif katalitik bölgeyi açığa çıkaran konformasyonel değişiklikler meydana gelir.

Renin ve prorenin JG hücrelerinde depolanır ve kan dolaşımına salınır. Dolaşımdaki prorenin konsantrasyonu aktif enziminkinden yaklaşık 10 kat daha fazladır. Reninin plazmadaki yarı ömrü yaklaşık 15 dk.'dır.

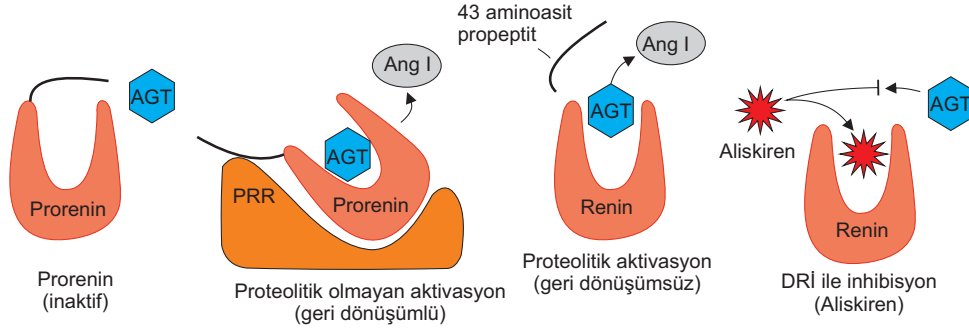
Renin Sekresyonunun Kontrolü

Renin, JG aparatındaki granüler hücrelerden salgılanır ve salımı aşağıdaki yollarla düzenlenir.

1. Makula densa yolağı
2. İntrarenal baroreseptör yolağı
3. Beta₁ adrenerjik reseptör yolağı

Makula Densa Yolağı

Makula densa (MD) yolağı, RAAS'ın su ve tuz regülasyonunda önemli bir yoldur. MD, JG hücreleriyle bitişiktir ve glomerülün aferent ve eferent arteriyollerinden geçen kortikal asenden kalın duvarındaki özel kolumnar epitelyal hücrelerden oluşur. MD tarafından sodyum klorür (NaCl) reabsorpsiyonundaki değişiklik, renin salımını modifiye eden kimyasal sinyallerin JG hücrelerine iletilmesiyle sonuçlanır. MD'den NaCl geçişindeki artış, renin salımını inhibe ederken NaCl geçişinde azalma renin salgılanmasını uyarır (Şekil 8-3).



Şekil 8-2: Proreninin biyolojik aktivasyonu ve reninin farmakolojik inhibisyonu. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

Adenozin, ATP ve PG'ler MD yolağını modüle eder (Şekil 8-3). ATP ve adenozin, NaCl transportu arttığında renin salgılanmasını inhibe eder. ATP, P2Y reseptörü aracılığıyla Ca^{2+} salımını artırır. Adenozin, adenozin A1 reseptörüne bağlanarak adenilil siklaz aktivitesini inhibe eder ve sAMP üretimini azaltır. NaCl transport azaldığında PGE_2 ve PGI_2 sAMP üretimini artırarak renin salgılanmasını stimüle eder. PG üretimi, indüklenabilir siklooksijenaz 2 (COX-2) ve nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) ile uyarılır. Diyetle uzun süreli Na^+ kısıtlaması sonucunda COX-2 ve nNOS ekspresyonu up-regüle edilir. COX-2 veya nNOS'un selektif inhibisyonu, renin salımını inhibe eder.

MD yolağının düzenlenmesi, Na^+ 'dan çok lüminal Cl^- konsantrasyonuna bağlıdır. MD içerisindeki NaCl transportuna, $Na^+-K^+-2Cl^-$ simport tarafından aracılık edilir ve bu simport yoluyla taşıma için gerekli olan Na^+ ve Cl^- 'nin yarı-maksimum konsantrasyonları sırasıyla 2-3 ve 40 miliekivalan(mEq)/litre(L)'dir. MD'daki yer alan Na^+ 'nın lüminal konsantrasyonu genellikle yarı maksimal düzey için gereken seviyeden çok daha fazla olduğu için, MD'daki lüminal Na^+ konsantrasyonlarındaki fizyolojik değişiklikler renin salımı üzerinde çok az etkiye sahiptir. Buna karşın, MD'deki Cl^- konsantrasyonundaki (20-60 mEq/L) fizyolojik değişiklikler, renin salımını önemli ölçüde etkiler.

İntrarenal Baroreseptör Yolağı

Glomerüler damarlardaki renal perfüzyon basıncındaki artış veya azalmalar sırasıyla renin salgılanmasını

inhibe eder veya uyarır. Aferent arteriyolün duvarında ki azalan gerilim renin sekresyonuna neden olur. Prostaglandinlerin salımı da intrarenal baroreseptör yolağına kısmen aracılık edebilir.

Beta₁ Adrenerjik Reseptör Yolağı

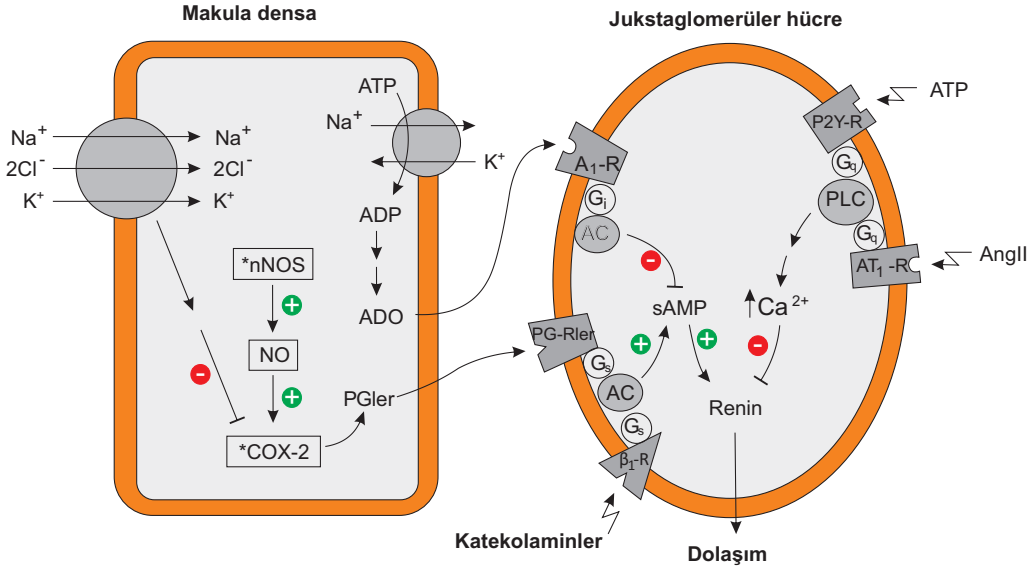
Beta₁ adrenerjik reseptör yolağı postgangliyonik sempatik sinirlerden norepinefrin salımı ile düzenlenir; JG hücrelerindeki β_1 reseptörlerinin aktivasyonu sAMP'yi ve renin sekresyonunu artırır. Beta blokerler renin sekresyonunu ve plazma renin aktivitesini azaltır.

Feedback Regülasyon

Renin salgılanması *feedback* regülasyon ile olur (Şekil 8-4). Artan renin sekresyonu, Ang II oluşumunu artırır. Ang II, JG hücrelerindeki AT_1 reseptörlerini uyararak renin salımını inhibe eder (Kısa döngülü negatif *feedback*). Ang II'nin neden olduğu kan basıncı artışı renin salımının inhibe eder (Uzun döngülü negatif *feedback*). Ang II, AT_1 reseptörleri aracılığıyla arteriyel kan basıncını artırır.

Bu etki aşağıdaki gibi renin salımını inhibe eder:

1. Yüksek basınçlı baroreseptörleri aktive ederek böbrek sempatik tonusunu azaltır.
2. Preglomerüler damarlarda artan basınç
3. Proksimal tübül içinde NaCl reabsorpsiyonunun azaltılması (presör natriürez). Böylece NaCl'nin MD'ye tübül yoldan verilmesini artırır.



Şekil 8.3: Makula densa-JG yolak. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

Renin Sekresyonunu Etkileyen İlaçlar

Renin salıverilmesi arteriyel kan basıncı, diyetle tuz alımı ve farmakolojik ajanlardan etkilenir (Şekil 8-4). Kıvrım diüretikler MD'de NaCl reabsorpsiyonunu bloke ederek ve kan basıncını azaltarak plazma renin konsantrasyonunu artırır. NSAİİ PG sentezini inhibe ederek renin salımını azaltır. ADEİ; ARB'leri, ve renin inhibitörlerini hem kısa hem uzun döngü *feedback* mekanizmalarını bozar. Bu yüzden renin salınır ve plazma renin konsantrasyonu artar. Beta adrenerjik reseptör antagonistleri yanında santral etkili sempatotik etkili ilaçlar, JG hücrelerde β adrenerjik reseptörlerin aktivasyonunu azaltarak renin sekresyonunu inhibe eder.

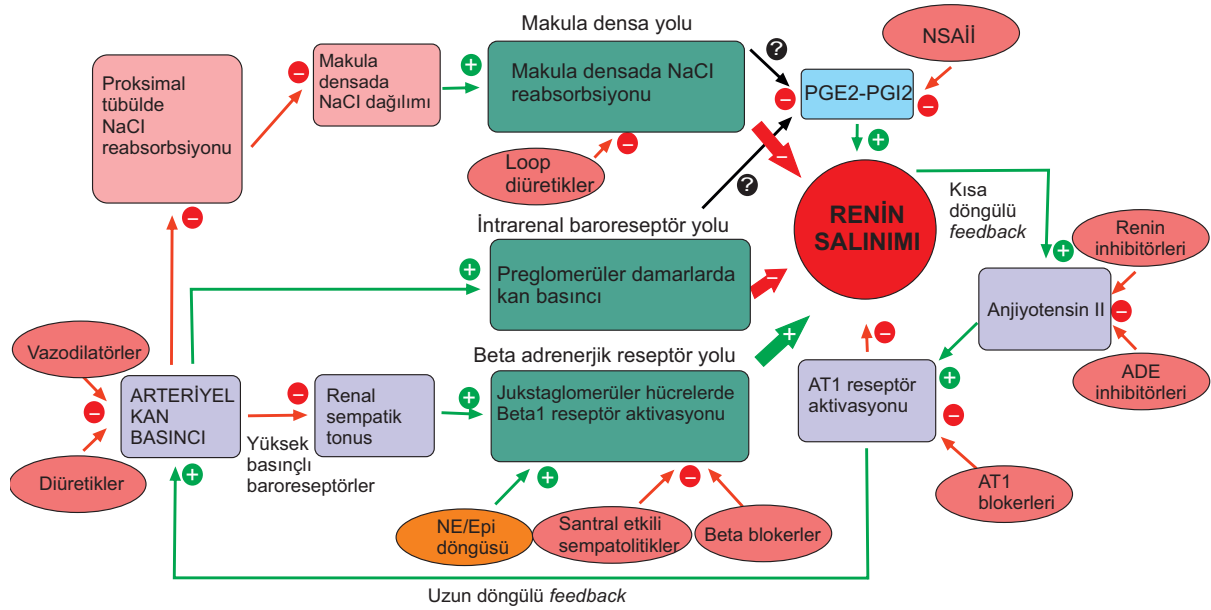
Anjiyotensinojen

Anjiyotensinojen bir glikoproteini olup ve renin substratıdır. Renin, anjiyotensinojenin amino termininden Ang I'i sentezler. İnsanda anjiyotensinojen 452 aminoasit içerir ve 24 veya 33 aminoasit sinyal peptidine sahip olan preanjiyotensinojen olarak sentezlenir. Anjiyotensinojen temel olarak karaciğer tarafından sentezlenir ve salgılanır; ancak kalp, böbrek, pankreas, adiposit ve santral sinir sistemi (SSS)'nin belirli bölgeleri dahil olmak üzere birçok dokuda sentezlenir.

Anjiyotensinojenin biyosentezi inflamasyon, insülin, östrojen, glukokortikoid, tiroit hormonu ve Ang II ile uyarılır. Gebelik sırasında, anjiyotensinojen plazma seviyeleri artmış östrojen nedeniyle birkaç kat artmaktadır. Dolaşımdaki anjiyotensinojen seviyeleri, substratı olduğu reninin Michaelis-Menten sabiti (K_m)'ne yaklaşık olarak eşittir ($\sim 1 \mu M$). Sonuç olarak, Ang II sentezi ve dolayısıyla kan basıncı, anjiyotensinojen seviyelerindeki değişikliklerden etkilenir. Üriner anjiyotensinojen düzeyleri, lokal intrarenal RAAS aktivasyonu için bir indeks olarak kabul edilir; HT ve progresif renal hastalığı olan hastalarda yüksektir (Şekil 8-2).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE, Kininaz II, Dipeptidil Karboksipeptidaz)

ADE (kininaz II, dipeptidil karboksipeptidaz), 170 kilodalton (kDa) molekül ağırlığına sahip bir ektoenzim ve glikoproteindir. İnsan ADE'si 1277 aminoasit içerir ve her biri bir katalitik bölge ve bir çinko (Zn^{+2}) bağlama bölgesi olan iki homolog bölgeye sahiptir. ADE, bradikinin ve diğer güçlü vazodilatör peptitlerin inaktivasyonunda rol oynayan kininaz II ile aynıdır. Ang I'in Ang II'ye yavaş dönüşümü plazmada gerçekleşmesine rağmen metabolizmasının çok hızlı olması



Şekil 8.4: RAS'ın fizyolojik yolları ve feedback kıvrımları ve farmakolojik düzenlenmesi. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

sı endotelial hücrelerin lümenal yüzeyinde bulunan membrana bağlı ADE'nin aktivitesine bağlıdır.

ADE serum düzeylerinde büyük fenotipik farklılıkları açıklayan intron 16'da insersiyon-delesyon polimorfizmine sahiptir. Daha yüksek serum ADE seviyeleri ve BK metabolizmasının artmasına bağlı olarak HT, kardiyak hipertrofisi, ateroskleroz ve diyabetik nefropati riskini artırabilir.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ADE2)

Bir karboksipeptidaz olan ADE2, Ang II'yi Ang (1-7)'ye dönüştürmek için karboksil terminalinden bir aminoasidi koparır. Ayrıca ADE2 Ang I'yi Ang (1-9)'a ve daha sonra Ang (1-9) ADE, neprilisin ve endopeptidazlar tarafından Ang (1-7)'ye dönüştürülür. ADE2, ADE'nin iki katalitik bölgesine %42 benzeyen tek bir katalitik alan içerir. Ang II, ADE 2'ye Ang I'den 400 kat daha yüksek afiniteye sahiptir.

ADE 2, Ang II'nin AT₁ reseptörleri üzerindeki etkilerini 2 yolla değiştirir (Şekil 8-5).

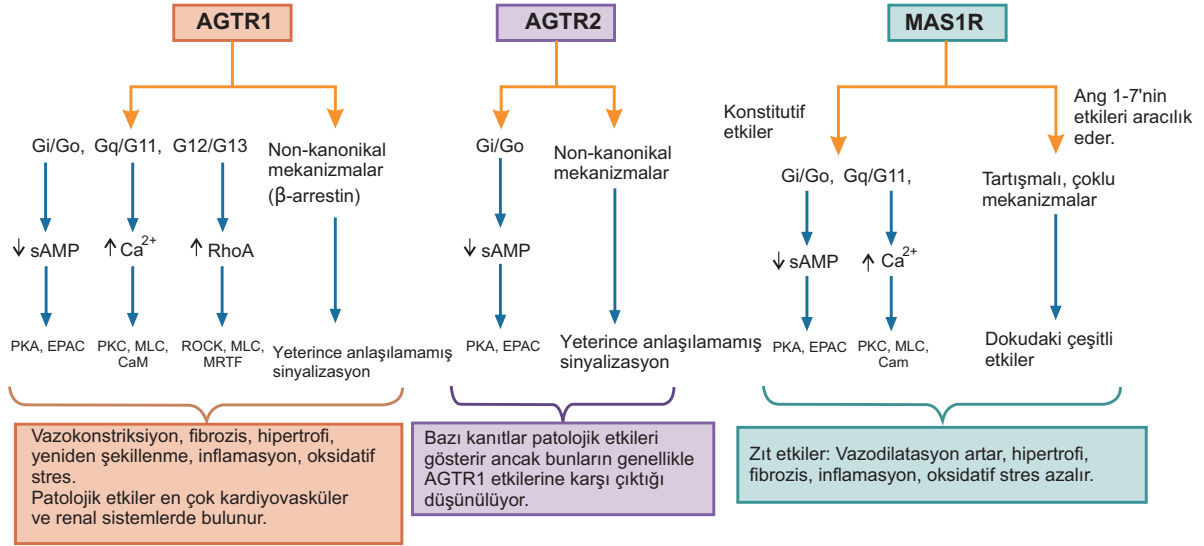
1. Ang II seviyelerini düşürür ve etkilerini Ang (1-7)'ye metabolize ederek sınırlandırır.
2. Ang II etkilerine zıt olan MAS reseptörleri üzerindeki etkileri artırır.

rinde etkili olan Ang (1-7) seviyelerini artırır.

ADE2, ADEI tarafından inhibe edilmez ve BK üzerinde etkisi bulunmaz. ADE2'nin azalan ekspresyonu veya ortamda bulunmaması; HT, kardiyak kontraktilete defektler ve Ang II'nin plazmadaki seviyesinin artmasına neden olur. AT₁ reseptör blokerleri (ARB) ADE2'nin ekspresyonunu artırır. ADE2 geninin aşırı ekspresyonu; kan basıncını düşürür ve hipertansif ratlarda Ang II ile oluşturulan kardiyak hipertrofiyi önler. ADE2, Ang (1-7)/MAS reseptör yolağı yoluyla diyabetik nefropatlara karşı koruyucu etkisi vardır. ADE 2 ile Ang I'den oluşan Ang (1,9) AT₂ reseptörleri aktive ederek vazodilatör ve protektif etkilere sahiptir (Şekil 8-5). Ayrıca ADE2, şiddetli akut respiratuvar sendrom, korona virüsler (SARS) için bir reseptör olarak görev yapar. Apelin reseptör peptitleri metabolize eder ve aminoasitleri reseptör taşıyıcıları da etkilediği kaydedilmiştir.

Anjiyotensin II İçin Alternatif Sentez Yolları

Ang II, ADE'den bağımsız yolla da üretilebilir. Anjiyotensinojen Ang I'e veya doğrudan katepsin G ve tonin tarafından Ang II'ye dönüştürülür. Ang I'i Ang II'ye dönüştüren enzimler arasında katepsin G, kimos-



Şekil 8-5: ADE/Ang II /AT₁ yolağı inhibisyonu ve ADE2/Ang 1,7/MAS aktivasyonu.

CaM, kalmmodulin; MLC, myosin hafif zincir; MRTF, myokardin-ilişkili transkripsiyon faktörü A; PKA/PKC, protein kinaz A/C; PLC, fosfolipaz C; ROCK, Rho kinaz. Görsel Laurence L. Brunton, Björn C. Knollmann. (2023). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

tatin duyarlı Ang II üreten enzim ve kimaz bulunur. Kimaz, özellikle kalp ve böbrekte Ang I ve Ang (1-12)'nin Ang II'ye dönüşümüne katkıda bulunur. Başlıca kimaz kaynağı mast hücreleridir.

Anjiyotensinazlar

Anjiyotensinazlar; anjiyotensin peptitleri metabolize eden aminopeptidazlar, endopeptidaz, karpoksi-peptidaz ve diğer peptidazları kapsar; hiçbirisi spesifik değildir.

Anjiyotensinler ve Reseptörleri

Tablo 8-1'de RAAS peptitleri, reseptörleri ve reseptör peptit etkileşimleri gösterilmiştir.

Ang II-AT₁ Reseptör Yolağı

Ang II, spesifik G protein ile bitişik reseptör (GPCR) AT₁ ve AT₂'ye bağlanır. Ang II'nin hipertansif, renal ve hipertrofik etkilerine AT₁ reseptörünün aktivasyonu aracılık eder. AT₁ reseptör geni HT, hipertrofik kardiyomiyopati ve koroner arter vazokonstriksiyonu ile ilişkili bir polimorfizm (A1166C) içerir. Ayrıca C allel geni, koroner arter hastalığı riskinde artışı ile ADE'yi azaltan allel gen ile sinerji oluşturur. Preeklamps, bazı durumlarda AT₁ reseptörüne karşı

agonistik otoantikorların gelişimi ile ilişkilidir.

AT₁ reseptörleri, hücre tipine göre değişen ve birincil ve ikincil cevapların kombinasyonu olan etkiler oluşturmak için geniş bir sinyal transdüksiyon sistemi etkiler. AT₁ reseptörleri, Gq, G_{12/13} ve Gi gibi birçok heterotimerik G proteinine ve β arrestin ile etkileşime giren ve daha sonra internalize olan G protein ile birleşik reseptör kinaz (GRK)'ler tarafından fosforilasyon ve desensitizasyon için substratların GPCR özelliklerini kapsar. Birçok hücre tipinde, AT₁ reseptörleri Gq ile bitişik olup PLC-IP₃-Ca²⁺ yolak aktivasyonunda görev alır. Gq aktivasyonuna bağlı, protein kinaz (PK) C, fosfolipaz (PL) A₂ ve PL D'nin aktivasyonu ve ökozanoid üretimi, Ca²⁺ bağımlı ve mitojenler tarafından aktive edilen protein (MAP) kinazlar, Ca²⁺-kalmmodulin-bağımlı NOS aktivasyonu oluşabilir. AT₁ reseptörleri Gi ile de bitişik olabilir, aktivasyonu adenil siklazin aktivasyonunu inhibe ederek hücrel sAMP düzeyini azaltır. Bununla birlikte, AT₁-Gq-PLC yolağının aktivasyonu gibi Gq→Gs çapraz etkileşimi sAMP üretimini artırabilir. Gi'nin βγ alt birimleri ve G_{12/13}'ün aktivasyonu, tirozin kinazların ve Rho gibi küçük G proteinlerinin aktivasyonuna yol açar. Sonuçta, JAK/

Tablo 8-1: Anjiyotensinler, reseptörleri ve etkileri

Reseptörler	Anjiyotensinler	Etkiler
AT ₁	Ang II, Ang III, Ang A, Ang (1-12)	Vazokonstriksiyon, hipertrofi, fibrozis, nefropati
AT ₂	Ang II, Ang III, Ang A, Ang (1-7), Ang (1-9)	Vazodilatasyon, antihipertrofi, antifibrozis, natriürezis
MAS	Ang (1-7)	Vazodilatasyon, antihipertrofi, antifibrozis, natriürezis
MrgD	Alamandin	Vazodilatasyon, antihipertrofi, antifibrozis
AT ₄	Ang IV, Ang (3-7)	Nöroproteksiyon, biliş, renal vazodilatasyon, natriürezis
PRR	Prorenin, Renin	Hipertrofi, fibrozis, apoptozis

Tablo, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

STAT yolağı aktive edilerek çeşitli transkripsiyonel düzenleyici faktörler indüklenebilir. Bu mekanizmalarla, Ang II hücre büyümesi ve hücre dışı matriks bileşenlerinin üretimi ile ilgili bir dizi gen ekspresyonunu etkiler. Ang II, AT₁ reseptörleri ile birlikte reaktif oksijen türlerini (ROS) üreten membrana bağlı NADH/NADPH oksidazın aktivitesini de uyarır. ROS, Ang II'nin bazı biyokimyasal etkilerine (MAP kinaz, tirozin kinaz ve fosfatazların aktivasyonu; NO'nun inaktivasyonu ve monosit kemoatraktan protein-1'in ekspresyonu) ve fizyolojik etkilerine (renal fonksiyon üzerindeki akut etkiler, KB üzerindeki kronik etkiler, vasküler hipertrofi ve inflamasyon) katkıda bulunur. Bu sayısız sinyal transdüksiyon yollarının Ang II'nin etkilerine aracılık etmesindeki önemi dokuya özgüdür. AT₁ reseptörü yapısal olarak esnektir ve mekanik stres gibi konformasyonel değişimlerle Ang II'den bağımsız olarak aktive olabilir. AT₁ reseptör fonksiyonları AT₂ reseptörü, BK β_2 reseptörü, adrenerjik β_2 reseptörü ve apelin reseptör dimerizasyonu ile modifiye edilebilir.

Ang II-AT₂ Reseptör Yolağı

AT₂ reseptörlerinin aktivasyonu ile antiproliferatif, antiinflamatuvar, vazodilatör, natriüretik ve antihipertansif etkiler meydana gelir. Bu etkiler, AT₁ reseptörlerinin aktivasyonu ile meydana gelen etkilerin tersine çevrilmesidir (Şekil 8-5). AT₂ reseptörleri fetal dokularda yaygın olarak bulunurken yetişkinlerde daha azdır. AT₂ reseptörlerinin ekspresyonu kalp yetmezliği, kardiyak fibrozis ve iskemik kalp hastalığı dahil olmak üzere KVH'de up-regüle edilir. AT₂ reseptörü sinyalizasyonuna, G proteinine bağımlı (G_{i2} ve G_{i3}) ve G proteinine bağımsız yollar

aracılık eder. AT₂ reseptörünün aktivasyonu sonucunda, MAP kinazları ve ERK_{1/2}'yi inhibe eden fosfotirozin fosfatazlar aktive olur; Ca^{2+} kanal fonksiyonları inhibe olur ve NO, sGMP ve BK üretimi artar. AT₂ reseptörleri, AT₁ reseptörlerini antagonize etmek ve gen ekspresyonunu azaltmak için bağlayabilir ve NO üretimini artırmak β_2 reseptörü ile heterodimer oluşturabilir.

Anjiyotensin (1-7)/MAS Reseptör Yolağı

ADE2/Ang (1-7)/MAS reseptör ekseninde RAAS'ın ADE/Ang II/AT₁'in presör, profibrotik ve antinatriüretik etkilerinin negatif düzenleyicisidir (Şekil 8-5). Ang (1-7) birkaç yolla meydana gelir (Şekil 8-1):

Ang (1-7) birkaç şekilde üretilir:

- ADE2 ile Ang II'den;
- Karboksipeptidazlarla Ang II'den;
- Endopeptidazlar ile Ang I'den;
- İki aşamalı bir dönüşümle ADE2 ile Ang (1-9)'a ve daha sonra ADE veya neprilisinle Ang (1-7)'ye Ang I'den üretilir.

Ang(1-7)'nin antihipertansif etkilerini MAS reseptörleri üzerinden gösterir. Ang(1-7) AT₂'ye bağlanır ve aktive edebilir. Ang (1-7) ile MAS reseptör aktivasyonu vazodilatasyona neden olur, NO üretimini hızlandıran PI3K/Akt yolağını uyarır, bradikinin vazodilatör etkilerini potansiyalize eder ve ERK_{1/2} ve nükleer faktör κB (NF κB)'nin Ang II'nin neden olduğu indüksiyonu inhibe eder. Ang (1-7); antianjiyojenezis, antiproliferatif ve antitrombotik etkilere sahiptir. Kardiyak iskemi, kalp yetmezliği gibi hastalıklarda renoprotektif ve kardiyoprotektif etkilere sahiptir.

MAS protoonkogen bir orfan GPCR'yi kodlar. MAS geni bulunmayan farelerde vasküler direnç artar ve kardiyak disfonksiyona neden olur. MAS reseptörü beyinde bulunur ve aktivasyonu ile bellek, bilişsel faaliyetler düzenlenir. Ang (1-7)'nin etkilerini dengeleyecek Ang II kapasitesi, ADE-Ang II-AT₁ reseptör aktivitesinin ADE2-Ang(1-7)-MAS reseptör aktivitesine oranına bağlıdır. ADE2 aktivatörleri ve spesifik MAS reseptör agonistleri kullanılarak günümüzde ADE2-Ang(1-7)-MAS reseptör yolağı üzerinde etkili ilaçların geliştirilmesi ile ilgili yoğun çalışmalar devam etmektedir.

Anjiyotensin III

Ang (2-8) olarak da isimlendirilen Ang III, Ang II üzerindeki aminopeptidaz A'nın veya Ang (2-10) üzerindeki ADE'nin etkisiyle oluşur. Ang III, hem AT₁ hem de AT₂ reseptörlerine bağlanır ve Ang II'nin etkilerine benzer etkilere neden olur. Ang II ve Ang III, aldosteron sekresyonunu eşit uyarır; fakat Ang III kan basıncını yükseltmede (%25) ve adrenal medullanın (%10) uyarılmasında Ang II'ye göre daha az etkilidir. Ang III ve daha kısa yarı ömre sahip olan anjiyotensin türevi peptitler, özellikle AT₂ reseptörü üzerinde önemli aktiviteye sahiptir.

Anjiyotensin IV/AT₄ Reseptör Eksen

Ang(3-8) olarak da bilinen Ang IV aminopeptidaz A'nın katalitik etkisi ile Ang III'ten oluşur. Ang IV'ün santral ve periferik etkileri IRAP (insülinle düzenlenen aminopeptidaz) gibi tespit edilen spesifik AT₄ reseptörler aracılığı ile edilir. (Şekil 8-1). AT₄ reseptörleri; kalp, damar, adrenal korteks ve duyuşal ve motor fonksiyonlarını kapsayan beyin bölgeleri gibi dokularda bulunur. Ang IV'e bağlı AT₄ reseptör aktivasyonu serebral kan akışını düzenler, nöroprotektiftir ve bellek ve bilişsel fonksiyonları iyileştirir. AT₄'e bağlanan Ang IV IRAP'nin katalitik aktivitesini inhibe eder ve hafıza gücüyle ilişkili farklı nöropeptidazların birikmesine imkan sağlar. Diğer etkileri renal vazodilatasyon, natriürezis, nöronal farklılaşma, hipertrofi, inflamasyon ve ekstraselüler matriks *remodeling*ini kapsar. Ang IV analogları Alzheimer hastalığı ve kafa travmalarında tedavi amacıyla kullanılmak üzere geliştirilmektedir.

Diğer Anjiyotensinler

Biyolojik olarak aktif yeni peptitler ve reseptörleri tespit edilmiştir (Tablo 8-1). Bu peptitler Ang (1-9), Ang A, alamandin, Ang (3-7) ve proanjiyotensin/Ang (1-12)'dir. Ang (1-9), ADE2, karboksipeptidaz A ve katepsin etkisiyle Ang I'den sentezlenir. Ang (1-9), AT₂ reseptörlerine bağlanarak ve NO'nun salgılanmasıyla oluşan kalp koruyucu ve antipresör etkilere sahiptir. Alamandin, Ang (1-7)'den Asp1 rezidüsünün N-terminalindeki Ala1 rezidüsüne dekarboksilasyonu ile üretilir. Alamandin, Ang (1-7)'ye benzer vazodilatatif ve antifibrotik etkileri için MrgD gibi etki gösterir. Alamandin bir ADE substratıdır ve bir ADEİ olarak etki edebilir. Alamandin kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yüksektir.

Son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda Ang A'nın yükseldiği bildirilmiştir. Ang (3-7), Ang IV'den üretilir ve AT₄ reseptörlerine bağlanır. Proanjiyotensin veya Ang (1-12), nonrenin yolakla anjiyotensinojenden oluşur ve kimaz aracılığıyla Ang II'ye dönüştürülebilir. Ang (1-12), AT₁ reseptörlerine bağlanabilir ve Ang II'nin otokrin/intrakrin üretimi için bir prekürsör olabilir.

Lokal Doku Renin Anjiyotensin Sistemi

Lokal (doku) RAAS; hipertrofi, nefropati, inflamasyon, *remodeling* ve apoptoziste rol oynayan doku temelli Ang II üreten bir sistemdir. ADE, dolaşım boyunca vasküler endotel hücrelerin lümenal yüzünde bulunur; dolaşımdaki (pro)renin, arteriyel duvardaki ve diğer dokularda lokal Ang II üretimine aracılık edecek PRR'yi bağlayabilir. Doku RAAS ayrıca renal ve hepatik sistemden bağımsız olarak Ang II ve diğer biyoaktif Ang peptitleri üretebilen bir otokrin ve intrakrin mekanizmadır. Beyin, hipofiz, kan damarları, kalp, böbrek ve adrenal bez gibi birçok dokuda renin, anjiyotensinojen, ADE ve ADE2, kimaz, PRR ve Ang I, II, III, IV, Ang (1-7) ve AT₁, AT₂ ve MAS reseptörleri bulunur. Lokal RAAS bileşenlerinin selektif olarak aktivasyonu dokuya özgüdür ve hastalığın fizyopatolojik sonuçlarını etkiler.

Prorenin Reseptörler

Proreninin prorenin reseptöre (PRR) bağlanması doku RAAS aktivitesini artırır ve Ang II üretiminden

bağımsız olan profibrotik intraselüler sinyal olaylara neden olur (Şekil 8-6). Prorenin; kalp, beyin, göz, adrenal, plasenta, adipoz doku, karaciğer ve böbreklerde oldukça fazladır. Pr gen X kromozomunun p10 1.4 kısmında bulunur ve ATP6ap2 olarak isimlendirilir. PRR gen *knockout* letaldır. Gelişmede PRR için önemli role sahiptir. Furin veya ADAM 19 ile PRR'nin ekstraselüler bölgesi'nin ayrılması plazma ve idrarda bulunur idrar çözünabilir Pr artışı intrarenal RAAS aktivitesinin biyomarkırı artan idrar anjiyotensinojen düzeyi ile uyumludur.

Prorenin doku RAAS aktivitesini artırmak için nanomolar afinite ve yüksek spesifik ile prorenini bağlar. Proreninin PRR'ye bağlanması, reninin katalitik etkisini artırır ve enzimatik yarı ve 43 aminoasit prorenin in prosegmenti aşarak proreninin proteolitik aktivasyonuna neden olur (Şekil 8-2).

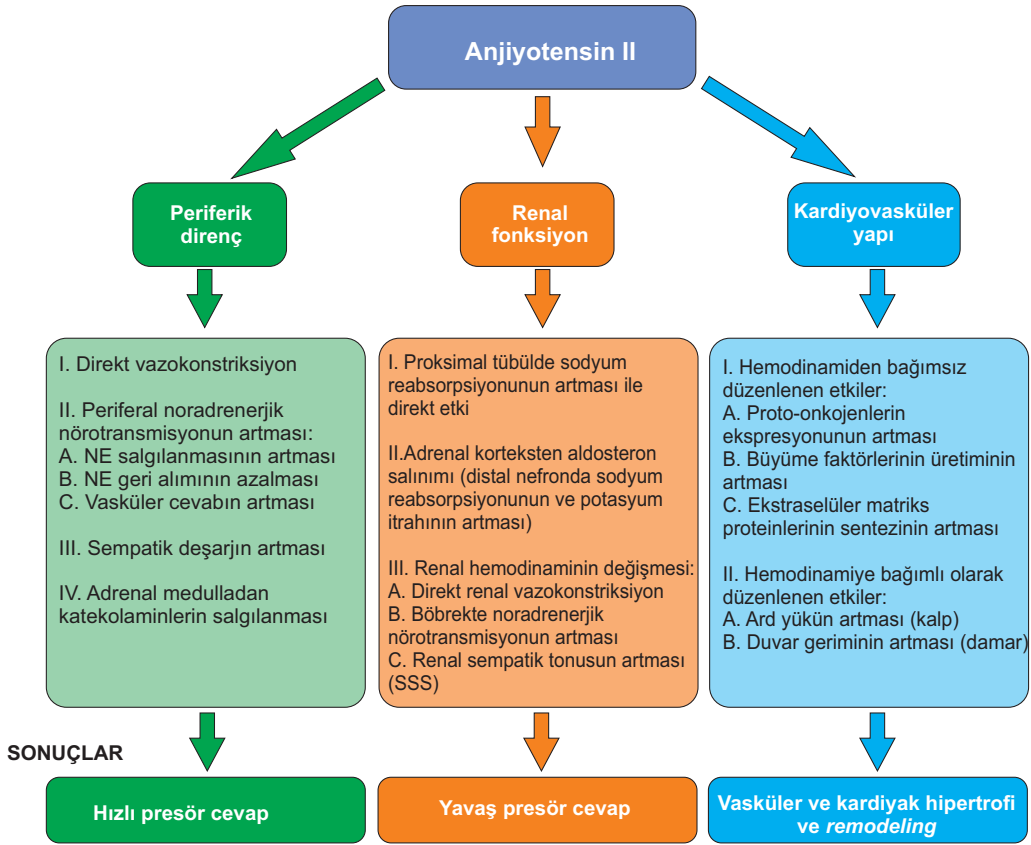
Bağlı aktive prorenin anjiyotensinojenin Ang I'e dönüşmesi ve sonuçta Ang II oluşmasını katalize eder. Proreninin PRR'ye bağlanması ERK_{1/2}, p38, tirozin kinaz, COX-2, TGF gen ekspresyonu ve PAH 1'i içeren, Ang II'den bağımsız olan profibrotik sinyal olaylarına neden olur (TGFβ; Transforming growth factor, PAH 1; plazminojen aktivatör inhibitör). Bu sinyal yolları ADE inhibitörleri veya AT₁ reseptör antagonistleri ile bloke edilmez; fibrozis ve iç organ hasarına neden olur; transgenik hayvanlarda insan Pr aşırı ekspresyonu plazma renin deneylerinde değişikliklerin yokluğunda plazma aldosteron düzeyleri artarak hipertansiyon ve nefropatiye neden olur. PRR aşırı eksprese RAAS'lar makula densada COX-2 ekspresyonu artar, yaşla artan proteinüri ve glomerüloskleroz gelişir.

Dolaşımda plazma protein konsantrasyonu diyabetik hastalarda 100 kat artmıştır; nefropati, renal fibrozis ve retinopati risk artışı ile ortaktır. Handle bölge peptit (HBP) olarak bilinen bir peptit antagonist'in verilmesi ile PRR blokajı diyabetik nefropati ve retinopatiye karşı hayvan modellerinde koruyucu olduğu gösterilmiştir fakat HBP'nin spesifikliği diğer gruplarda güçlü bir şekilde test edilmemiştir ve lokal doku RAAS dışında prorenin PRR etkileşmesinin fizyopatolojik önemi hala açık değildir.

PRR progenin bağlanmasından bağımsız olan birçok fonksiyonlarda katkı sağlar. PRR lizozomal ve otofagozomal enzimlerin aktivasyonu reseptör aracılı endositoz ve intraselüler asidite için gerekli olan V-ATPaz aktivitesi için esansiyel yardımcı bir protein olarak faaliyet gösterir. Kardiyomiyosit spesifik PRR *knockout* fare ve podosit spesifik PRR *knockout* fare intraselüler asidifikasyon ve otofajik fonksiyonlarının bozulması ve ATPaz eksikliğine bağlı letal organ spesifik yetmezlik gelişir. PRR doku düzeyinde hücre polarizasyonunda önemli olan Wnt/β katenin ve Wnt/düz hücre polarite sinyal yolları aktivasyonunda da rol alır. PRR LDL *uptake* ve metabolizmasını düzenleyebilir. Prorenin bir klerens reseptör olarak faaliyet gösteren insülin benzeri growth faktör 2, mannoz 6 fosfat reseptöre de bağlanır.

Anjiyotensin II'nin Fonksiyonları ve Etkileri

Ang II total perifer direncini (TPD) artırır, renal fonksiyonu ve kardiyovasküler yapıyı değiştirir (Şekil 8-7). Ang II'nin plazma konsantrasyonlarındaki orta derecedeki artışlar kan basıncını şiddetli bir şekilde artırır. 1 molar Ang II, norepinefrin (NE)'den yaklaşık 40 kat daha güçlüdür. Arteriyel kan basıncını arttırmak için Ang II'nin medyan etkin konsantrasyon (EC₅₀)'si yaklaşık 0,3 nanomolar (nM)'dir. Orta derecede tek Ang II dozunun intravenöz (İV) enjeksiyonu, sistemik kan basıncını saniyeler içinde artırır, doruk konsantrasyona ulaşır ve dakikalar içinde normale döner (Şekil 8-8). Ang II'nin hızlı presör cevabı, TPD'de hızlı bir artışa bağlı olarak akut hipotansif bir duruma (örneğin kan kaybı veya vazodilatasyon) karşı arteriyel kan basıncını korumaya yardımcı olur. Ang II kalpte miyositlerdeki voltaja bağlı Ca²⁺ kanalları aracılığıyla kardiyak kontraktiletiyi direkt olarak artırır; sempatik tonusu azaltarak, adrenerjik nörotransmisyonu ve adrenal katekolamin salımını artırarak kalp hızını dolaylı olarak artırır. Arteriyel kan basıncındaki hızlı artış, sempatik tonusu azaltan ve vagal tonusu arttıran bir baroreseptör refleksini aktive eder. Böylece, fizyolojik duruma bağlı olarak, Ang II kardiyak kontraktileti, kalp hızı ve kalp debisini arttırabilir, azaltabilir veya değiştirmez. Ang II tarafından indüklenen hızlı presör cevap, kardiyak outputtaki değişikliklere çok az katkıda bulunur. Ang



Şekil 8-7: Ang II'nin başlıca fizyolojik etkileri. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

II uzun süre arteriyel kan basıncını stabilize etmeye yardımcı olan yavaş presör cevaba neden olur. Ang II'nin başlangıçta subpresör dozlarının sürekli infüzyonu, arteriyel kan basıncını kademeli olarak artırdığı için maksimal cevaba ulaşmak birkaç gün sürebilir. Bu yavaş presör cevap renal presör-natriürezis eğrisini sağa kaydıran renal atılım fonksiyonundaki azalmayla olur. Arteriyel kan basıncı üzerindeki etkilerine ilaveten anjiyotensin II kardiyak fibroblastlar tarafından kolajen depolanması, artan sentezi, vasküler ve kardiyak hücrelerin hipertrofisine neden olan kardiyovasküler sistemin *remodeling*ini uyarır.

Anjiyotensin II'nin Total Perifer rezistansı artırdığı mekanizmalar

Anjiyotensin II, kan damarları üzerinde direkt ve indirekt yolla periferik rezistansı artırır (Şekil 8-7)

Direkt vazokonstriksiyon

Ang II, vasküler düz kas hücreleri üzerinde bulunan ve AT₁ reseptörleri bitişik Gq-PLC-IP₃-Ca²⁺ yolağını uyararak prekapiller arterioller ve postkapiller venüllerini daraltır. Ang II vasküler yatak üzerinde farklı etkilere sahiptir. Direkt vazokonstriksiyon böbreklerde iç organ damarlarına göre daha güçlüdür (Şekil 8-8). Ang II'nin neden olduğu vazokonstriksiyon beyin damarlarında çok daha azdır; akciğer ve çizgili kaslardaki damarlarda da zayıftır. Bununla beraber Ang II'nin yüksek düzeyleri serebral ve koroner kan akımını azaltır.

Periferik Noradrenerjik Nörotransmisyon Artışı

Ang II AT₁ reseptörlerine bağlanarak NE'nin sinir uçlarına yeniden alımını inhibe eder ve NE'ye vasküler yanıtı artırarak sempatik sinir uçlarından NE salınımını artırır. Peptitin yüksek konsantrasyonları, direkt gangliyon hücrelerini uyarır.

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

Ang II sempatik tonusu artırır. Vertebral arterlere infüze edilen düşük miktarda Ang II, arteriyel kan basıncında artışa neden olur. Bu cevap, hormonun kan-beyin bariyeri tarafından korunmayan (ör. area postrema, subfornikal organ, lamina terminalinin organum vaskulozum) sirkumventriküler nükleus üzerindeki etkilerini yansıtır. Dolaşımdaki Ang II sempatik deşarjda baroreseptör aracılığı ile oluşan azalmaları düşürerek arter basıncını artırır. Beyin, RAAS'ın tüm bileşenlerini içerir. Ang II santral olarak dipsojenik (susuzluk) etkiye neden olur ve nörohipofizden vazopresinin salınmasını artırır.

Adrenal Medulladan Katekolaminlerin Salıverilmesi

Ang II, kkromafin hücrelerinin depolarizasyonuna neden olarak Ca^{2+} girişini hızlandırır ve adrenal medulladan katekolaminlerin salıverilmesini uyarır.

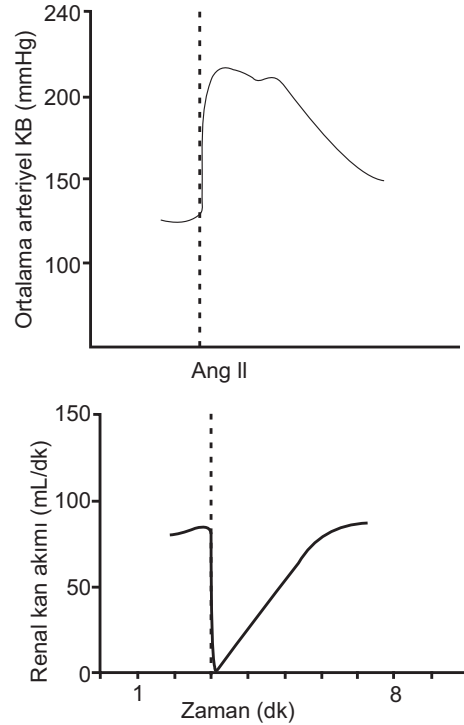
Anjiyotensin II'nin Renal Fonksiyonu Düzenlediği Mekanizmalar

Ang II renal fonksiyon üzerinde belirgin etkilere sahiptir; potasyum atılımını artırırken su ve sodyumun idrarla atılımını azaltır. Böbrekler üzerinde Ang II'nin tüm etkisi renal basınç natriürez eğrisini sağa kaydırır (Şekil 8-8).

Ang II'nin çok düşük konsantrasyonları proksimal tübülde Na^+/H^+ değiş tokuş mekanizmasını uyarır. Nefron tarafından tutulan bikarbonatın yaklaşık %20-30'u bu mekanizmadan etkilenir. Ang II, proksimal tübülde Na-Glikoz simportun ekspresyonunu da artırır. Paradoksik olarak yüksek konsantrasyonlarda anjiyotensin II proksimal tübülde Na^+ transportunu inhibe eder. Ang II direkt olarak da kalın asendan koldan $Na^+-K^+-2Cl^-$ simportunu uyarır, proksimal tübülden anjiyotensinojen ve distal tübülden renin salgılar.

Adrenal Korteksten Aldosteron Salıverilmesi

Anjiyotensin II aldosteron sentez ve sekresyonunu artırmak için adrenal korteksin zona glomerulozasını uyarır ve diğer uyarılara cevabı artırır. Aldosteronun artan üretimi kan basıncı üzerinde çok az veya akut etkiye sahip olan Ang II'nin konsantrasyonları ile görü-

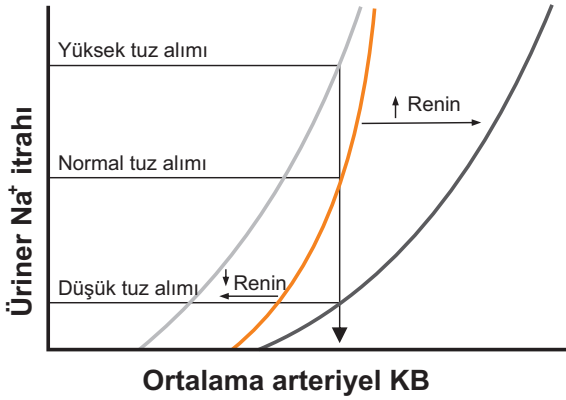


Şekil 8-8: Tek doz İV Ang II bolus enjeksiyonunun arteriyel kan basıncı ve renal kan akımı üzerine etkisi. *Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.*

lür. Aldosteron distal ve toplayıcı tübüllerde potasyum ve hidrojen atılımı ile sodyum retansiyonuna neden olur. Ang II'nin aldosteron sentezi ve salıverilmesi üzerindeki uyarıcı etkisi (AT_1 reseptör aktivasyonu ile) hiponatremi veya hiperkalemi durumunda artar ve plazmadaki sodyum ve potasyum konsantrasyonları zıt yönde değiştiğinde azalır.

Ang II, SSS üzerindeki etkisi ile böbrek sempatik tonusunu artırır. Böbrek adrenerjik iletimini (intrarenal etki) kolaylaştırarak, renal vasküler düz kası direkt kasarak renal kan akımını ve renal klerensini azaltır. AT_1 ve adenosin A1 reseptörü tarafından başlatılan sinyal transdüksiyon sistemleri ile preglomerüler mikrodamarların Ang II aracılı vazokonstriksiyonu endojen adenosin ile artar.

Anjiyotensin II birkaç mekanizma ile glomerüler filtrasyon oranını etkiler:



Şekil 8-9: Basınç-natriürezis eğrisi ve arteriyel kan basıncı üzerine sodyum alımının etkileri. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

• **İntraglomerüler basıncı ve GFR'yi azaltan aferent arteriyollerin kontraksiyonu**

• **Filtrasyon için glomerül içindeki kapiller yüzey alanını azaltan mezenşimal hücrelerin kontraksiyonu ve GFR'nin azalması**

• **İntraglomerüler basıncı ve GFR'yi artıran eferent arteriyollerin kontraksiyonu**

Normal olarak Ang II az da olsa GFR'yi azaltır fakat renal arter hipotansiyonlu hastalarda eferent arteriyoller üzerinde Ang II'nin glomerül filtrasyon oranını artırdığı belirgindir. Ang II aferent arteriyollere göre eferent arteriyollerde daha etkilidir. Bu nedenle RAAS blokajı bilateral renal arter stenozlu veya sadece tek böbreği olan unilateral stenozlu hastalarda renal yetmezliğe neden olur.

RAAS inhibisyonu, sodyum kısıtlaması olan bireylerde kan basıncında büyük düşüşe neden olacaktır.

Kardiyovasküler hipertrofi ve *remodeling* içeren patolojik değişiklikler morbidite ve mortaliteyi artırır. Bu hücreler damar düz kas hücreleri kardiyak miyositler ve fibroblastları kapsar. Ang II kardiyak miyositlerin hipertrofisine neden olur. Damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve hipertrofisini uyarır damar düz kas hücreleri tarafından ekstraselüler matriks üretimini artırır ve kardiyak fibroblastlar tarafından ekstraselüler

matriks üretimi artar. Ayrıca Ang II ekstraselüler matriks üretimini, aldosteron üretimi ve mineralokortikoid reseptör (MR) aktivasyonunu artırarak indirekt olarak yıkımı etkiler. Ang II ile neden olunan kardiyovasküler *remodeling* azaltılabilir fakat mineralokortikoid reseptör antagonistleri tarafından tam olarak önlenemez.

Ang II'nin kardiyovasküler yapı üzerindeki doğrudan hücresel etkilerine ek olarak, kardiyak preşarji (Na^+ retansiyonuna bağlı hacim genişlemesi) ve postşarji (arteriyel kan basıncının artması) üzerindeki değişiklikler ile kalp hipertrofisine ve *remodeling* sebeptir.

Diyet Sodyum Alımındaki Değişikliklerde RAAS'ın Rolü

Arteriyel kan basıncı sodyum atılımının ana belirleyicisidir; bu, ortalama arteriyel kan basıncına karşı idrar sodyum atılımı işaretlenerek grafik olarak gösterilmiştir (Şekil 8-9). Bu renal basınç-natriürezis olarak bilinmektedir ve uzun süre sodyum atılımına neden olur. Bu nedenle arteriyel kan basıncının uzun süreli düzeyleri için belirlenen noktalar renal basınç natriürez ile horizontal hatta gösterilen sodyum alımı kesişme yerleri olarak elde edilebilir.

Diyet sodyum alımında aşırı değişikliklere rağmen arteriyel kan basıncının uzun süreli düzeyleri için sabit belirli noktalara sürdürülmesinde ana rol oynar. Diyet sodyumu anlamlı düştüğünde renin salıverilmesi uyarılır ve Ang II renal basınç-natriürezis eğrisinin sağa kayacak şekilde böbrekleri etkiler. Buna karşın diyet sodyum yüksek olduğunda renin salıverilmesi inhibe edilir ve Ang II'nin sonlanması renal basınç-natriürezisi sola kaydırır, modülasyonu bloke edildiğinde belirgin olarak tuz alımındaki değişiklikler arteriyel kan basıncının uzun süre düzeylerini etkiler (Şekil 8-9).

RAAS'ın Diğer Etkileri

RAAS ekspresyonu normal böbrek morfolojisinin gelişmesi özellikle renal papillaların büyüyerek olgunlaşması için gereklidir. Ang II anoreksijenik etkisine bağlı olarak kilo kaybına neden olur ve kalp yetmezliğinin oluşmasına zemin hazırlar.

Tablo, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

117

Ang I oluşum hızını ve renin salıverilmesini artırır. Biriken Ang I, Ang (1-9) ve Ang (1-7) gibi vazodilatör peptitlerin artan üretimi ile sonuçlanan alternatif metabolik yollara doğru yönelir (Şekil 8-1 ve 8-5).

ADEİ kimyasal yapılarına göre üç gruba ayrılır:

1. Kaptopril ile yapısal olarak benzer sülfhidril içeren ADEİ,
2. Enalapril ile yapısal benzer dikarboksil içeren ADEİ (ör. lizinopril, benazepril, kinapril, moeksipril, ramipril, trandolapril, perindopril),
3. Yapısal olarak fosinopril benzer fosfor içeren ADEİ.

Birçok ADEİ aktif metabolitlerden 100-1000 kat daha az güçlü ancak daha iyi oral biyoyararlanımı olan ester içeren ön ilaçlardır.

Günümüzde birçok ADE inhibitörü ilaç klinik kullanım için piyasada bulunmaktadır. Bunlar potenslerine göre farklıdır. ADE inhibisyonu, ilacın direkt etkisi veya aktif bir metabolitin indirekt etkisi ile gerçekleşir.

Tüm ADEİ, Ang I'nin Ang II'ye dönüşümünü bloke eder ve benzer terapötik endikasyonlara, yan tesir profillerine ve kontrendikasyonlara sahiptir. HT genellikle yaşam boyu tedavi gerektirdiğinden, yaşam kalitesi sorunları antihipertansif ilaçların karşılaştırılmasında önemli bir konudur. Fosinopril, trandolapril ve kinapril (karaciğer ve böbrekler tarafından dengeli eliminasyona sahiptirler) dışında, ADEİ ağırlıklı olarak böbrekler tarafından elimine edilir. Bozulmuş böbrek fonksiyonu, birçok ADEİ'nin plazma klerensini önemli ölçüde azaltır ve bu ilaçların dozu böbrek yetmezliği olan hastalarda azaltılmalıdır. ADEİ, dokularda dağılımında belirgin bir şekilde farklılık gösterir ve bu farklılık, bazı lokal (doku) inhibisyonlarına bağlı yarar sağlar.

Kaptopril

Kaptopril potent bir ADE inhibitörüdür. Oral verildiğinde hızla absorbe edilir ve yaklaşık %75 biyoyararlanıma sahiptir. Biyoyararlanım gıdaların alınması ile %25-30 azalır. Plazma pik konsantrasyonuna 1 saatte ulaşır ve ilaç 2 saatlik yarılanma ömrü ile hızla atılır. Çoğu kaptopril olarak %40-50'si ve geri kalanı kaptopril

disülfid olarak idrarla atılır. Kaptoprilin oral dozu kalp yetmezliği veya hipertansiyon için tedavi başlangıcı sırasıyla günde 3 kez 6-25 mg veya 25 mg günde 2 kez ile 6.25 mg 150 mg kadar günde 2-3 kez verilir.

Enalapril

Enalapril maleat karaciğer esterase tarafından hidrolize edilerek enalaprilata dönüşen bir ön ilaçtır. Enalapril güçlü bir ADE inhibitörüdür. Enalapril oral verildiğinde hızla absorbe olur ve yaklaşık %60 oral biyoyararlanıma sahiptir. Gıda ile birlikte alındığında biyoyararlanımı etkilenmez. Plazmadaki enalaprilin pik konsantrasyonuna 1 saat içerisinde ulaştığı halde enalaprilat konsantrasyonları sadece 3-4 saat sonra pik yapar. Enalapril yaklaşık 1,3 saatlik yarı ömre sahiptir fakat metabolite enalaprilatın yarılanma ömrü 11 saat-tir. Eliminasyonu enalapril veya enalaprilat olarak böbrekler aracılığıyla olur. Enalaprilin oral dozu günlük 2.5-40 mg arasındadır; kalp yetmezliği ve hipertansiyon için tedavi başlangıcı yaklaşık sırasıyla 2.5 mg ve 5 mg günlük dozdadır.

Enalaprilat

Enalaprilat oral olarak absorbe olmaz. İV uygulamada kullanılan tek ADEİ ilaçtır. Hipertansif hastalar için doz 5 dk. üzerinden İV olarak 0.625-1.25 mg verilir ve bu doz her 6 saatte bir tekrar edilebilir.

Lizinopril

Lizinopril enalaprilatın lizin analogudur; enalaprilattan farkı lizinoprilin kendisi de aktiftir. İn vitro lizinopril enalaprilattan daha az güçlü ADE inhibitörüdür. Oral biyoyararlanımı %30'dur. Gıdalarla absorpsiyon hızı azalarak plazma pik konsantrasyonuna yaklaşık 7 saatte ulaşır. Yaklaşık 12 saat yarılanma ömrü bulunan lizinopril böbreklerden değişmeden atılır ve dokularda birikmez. Oral dozu günlük 5-40 mg'dır. Kalp yetmezliği ve hipertansiyon tedavisinde yaklaşık başlangıç dozu sırasıyla 5 ve 10 mg. Hiponatremik veya renal bozukluğu olan hastalarda 2.5 mg günlük doz tavsiye edilir.

Benazepril

Karaciğerdeki esterase enzimleri ile ester bağının parçalanması sonucu benazeprilata dönüşen bir ön ilaçtır. Benazepril oral verildikten sonra hızlı fakat tam olmayan

düzeyde %37 absorbe edilir, gıdalarla az da olsa azalır. Benazepril yaklaşık tam olarak benazeprilata, benazepril ve benazeprilat glukronid konjugatlara metabolize edilerek idrar ve safra ile atılır. Plazmada benazepril ve benazeprilat pik konsantrasyonlara sırasıyla 0.5-1 ve 1-2 saatte ulaşır. Benazeprilat 10-11 saat yarılanma ömrüne sahiptir ve akciğerler dışında benazeprilat dokularda birikmez. Benazeprilin oral dozu günlük 5-80 mg arasındadır.

Fosinopril

Fosinopril karaciğerde esterazlarla parçalanarak fosinoprilata dönüşür. Oral verildikten sonra yavaş ve tam olmayan (%36) bir şekilde absorbe edilir ve gıda ile azalmaz. Fosinopril büyük oranda fosinoprilata metabolize olur ve fosinoprilin kronik konjugatları şeklinde idrar ve safra yoluyla atılır. Plazmada fosinoprilat pik konsantrasyonuna yaklaşık 3 saatte ulaşır. Fosinoprilat yaklaşık 11,5 saat etkin plazma yarı ömrüne sahiptir ve renal bozuklukta önemli ölçüde değişmez. Fosinoprilin oral dozu günlük 10-80 mg arasındadır. Başlangıç dozu; sodyum veya su eksikliği veya renal yetmezlikli hastalarda günlük 5 mg'a kadar düşürülür.

Trandolapril

Trandolaprilin aç karna verilmelidir ve trandolapril %10 biyoyararlanıma sahiptir. Trandolaprilatın plazma düzeyi oluşur (%70 biyoyararlanım). Trandolaprilat, ADE inhibitörü olarak trandolapriliden yaklaşık 8 kat daha güçlüdür. Trandolapril glukronidleri ve esterifikasyon ürünleri idrarda (%33 trandolaprilat) ve feçeste (%66) bulunur. Plazmada trandolapril pik konsantrasyona 4-10 saatte ulaşır.

Trandolaprilat, bifazik eliminasyon kinetiği gösterir ve yaklaşık 10 saat başlangıç yarılanma ömrüne sahiptir. Trandolaprilatın plazma klerensi hem karaciğer hem de renal yetmezlikte azalır. Oral dozu günlük 1-8 mg arasındadır. Başlama dozu renal yetmezliği olan veya diüretik alan hastalarda 0,5 mg'dır.

Kuinapril

Karaciğer esterazlar tarafından ester zincirin parçalanması sonucu kuinaprilata dönüşen bir ön ilaçtır. Kuinapril hızla absorbe olur ve pik konsantrasyonuna 1 saatte ulaşır. Oral absorpsiyonu (%60) gıdalarla azala-

bilir. Kuinapril ve kuinaprilatın diğer küçük metabolitleri idrarla (%61) ve feçesle (%37) atılır. Plazmada kuinaprilat pik konsantrasyonuna yaklaşık 2 saatte ulaşır. Kuinaprilin kuinaprilata dönüşmesi karaciğer fonksiyonu bozuk hastalarda azalır. Kuinaprilatın başlangıç yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir ve yaklaşık 25 saat uzun süren yarılanması, ilacın yüksek afinite ile enzime bağlanmasına bağlı olabilir. Kuinaprilin oral dozu günlük 5-80 mg'dır.

Ramipril

Oral verilen ramipril hızla absorbe olur, bir saatte pik konsantrasyonuna ulaşır. Aç karna kullanıldığında oral biyoyararlanımı artar ve gıdalarla alındığında ise azalır. Ramipril karaciğerde esterazlar tarafından ramiprilata ve inaktif metabolitlerine metabolize olur. Böbrek yoluyla atılırlar, plazmada ramiprilat konsantrasyonuna yaklaşık 3 saatte ulaşır. **Ramipril trifazik eliminasyon kinetiğine sahiptir.** Trifazik eliminasyon ile atılan ramiprilin yarılanma ömrü 2-4, 9-8 ve 50 saat olabilir. Oral dozu günlük 1,25-20 mg arasındadır.

Moeksipril

Moeksiprilin antihipertansif etkisi ve ester metabolitine bağlıdır. Yaklaşık %13 biyoyararlanımı ile tam olarak absorbe olmaz. Biyoyararlanım belirgin olarak gıdalarla azalır. Moeksiprilat, pik plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı yaklaşık 1,5 saattir. Eliminasyon yarılanma ömrü 2-12 saat arasında değişir, tavsiye edilen doz aralığı günlük 7,5- 30 mg'dır. Diüretik alan veya renal bozukluğu olan hastalarda doz yarıya indirilir.

Perindopril

Perindoprilin %30-50'si karaciğer ile perindoprilata dönüşür. Perindoprilin oral biyoyararlanımı (%75) gıdalardan etkilenmediği halde perindoprilatın biyoyararlanımı yaklaşık 35 kat azalır. Perindopril böbrek yolu ile atılır. Plazmada perindoprilatın pik konsantrasyonları 37 saatte oluşur. Bifazik eliminasyon kinetiği gösterir. Oral doz günlük olarak 2-16 mg arasındadır.

ADE İNHİBİTÖR İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

ADE inhibitörleri kardiyovasküler hastalık, kalp yetmezliği ve diyabetik nefropati tedavisinde etkilidir.

Hipertansiyon

ADE inhibisyonu, primer aldosteronizme bağlı hipertansiyon dışında ortalama, diyastolik ve sistolik kan basınçları ve sistemik vasküler rezistansı düşürür. Kan basıncındaki tedavinin başlangıcındaki değişim, tedaviden önce PRA ve Ang II plazma seviyeleri ile pozitif olarak ilişkilidir. PRA düşük olan bazı hastalarda etkisiz kalabilir. Ang II'nin lokal üretiminin artması veya dokuların Ang II normal seviyelerine artmış yanıt vermesi, normal PRA'ya rağmen ADEİ'ye karşı bazı hipertansif hastaları duyarlı kılar.

ADEİ ile tedavi edilen hipertansif hastalarda sistemik kan basıncı uzun süreli düşer (Şekil 8-9). Vasküler yataktaki değişime bağlı olarak TPD azalır ve renal kan basıncı-natriürezis eğrisi sola doğru kayar. Böbrek önemli bir istisnadır. Renal damarlar Ang II'nin vazokonstriktör etkilerine aşırı duyarlı olduğu için, ADEİ, aferent ve eferent arteriyollerin vazodilatasyonu yoluyla renal kan akımını artırır. Artan renal kan akımı GFR'de artışa nedne olmaz, fakat Ang II'nin eferent arteriyoldeki etkinliği daha fazla olduğu için glomerüler filtrasyona uğrayan fraksiyon kısmen azalır.

ADEİ, sistemik arteriyoller dilatasyona neden olarak büyük arterlerin uyumunu artırır, bu da sistolik kan basıncının azalmasına katkıda bulunur. Komplikasyonsuz HT'si olan hastalarda kardiyak fonksiyon genellikle çok az değiştiği için kardiyak output sürekli tedavi ile hafifçe artar. Baroreseptör fonksiyonu ve kardiyovasküler refleksleri etkilemediği için postüral değişiklikleri ve egzersizi hastalar tolere edebilir. Kan basıncını önemli ölçüde düşürülmesinde bile, plazmadaki kalp hızı ve katekolamin konsantrasyonları çok az miktarda artar. Bu Ang II'nin sempatik sinir sistemi üzerindeki normal tonik etkisinin kaybı ile oluşan artmış arteriyel uyumluluk, baroreseptör fonksiyonunun değişmesini yansıtır.

ADEİ, aldosteron sekresyonunu azaltır. Ancak al-

dosteron sekresyonu, ACTH ve K^+ gibi diğer steroidojenik uyarıcılar tarafından yeterli seviyelerde tutulur. Bu uyarıcıların adrenal korteksteki zona glomeruloza üzerindeki aktivitesi ile ADE inhibisyonu tam olarak sağlanmaz ve ortamda Ang II az miktarda da olsa bulunur. ADEİ kullanan hastalarda aldosteron azalması ile K^+ 'nın aşırı retansiyonu görülebilir. Ayrıca K^+ uygulanan, böbrek yetmezliği olan veya K^+ tutucu diüretik kullanılan hastalarda hiperkalemiye neden olabilir.

ADEİ, tek başına, hafif-orta HT'si olan hastaların yaklaşık %50'sinde kan basıncını düzeltir. Hafif-orta dereceli HT'si olan hastaların %90'ı ADEİ ile birlikte Ca^{2+} kanal blokeri veya β_1 adrenerejik reseptör blokeri veya diüretik kombinasyonu ile tedavi edilebilir. HT tedavisi için tiazit grubu diüretik veya Ca^{2+} kanal blokeri ile kombine preparatları bulunmaktadır.

Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyon

Kontrendike değilse; ADEİ aşırı kalp yetmezliği semptomlarına sahip olan veya olmayan sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozuk tüm hastalarda kullanılır. Birçok büyük klinik çalışmalar sistolik disfonksiyonlu hastalarda ADEİ kalp yetmezliği ilerlemesini önler veya geciktirir. Ani ölüm ve enfarktüs insidansı azalır, hastanede kalış süresini azaltır ve hayat kalitesini düzeltir. Genel olarak sistolik duvar gerilimini azaltır ve hem kardiyak verimi hem de kardiyak indeksi artırır. Yaptığı işi ve bunun hacmini artırmak için endikedir. Sistolik disfonksiyonda da kalbin sistolde yenmesi gereken ön yükü artıran Ang II'nin etkisi ADEİ ile düzelir.

Kalp hızı genelde azalır, sistemik kan basıncı düşer. Renovasküler rezistans azalır ve renal kan akımı artar. ADEİ'leri aldosteron sekresyonunu azaltarak Na^+ ve su atılımını artırması yanında venleri genişletmesine bağlı olarak kalbe venöz dönüş azalır.

Anjiyotensin II çok az akut vazokonstriktör aktiviteye sahip olduğu halde Ang II'nin uzun süre infüzyonu muhtemelen sempatik sinir sistemi ile santral veya periferik etkileşimi ile venöz tonusu artırır. ADE inhibitörlerine cevapta, pulmoner arteriyel basınç, pulmoner kapiller basınç, sol arter yan ve sol ventriküler do-

lum hacmi ve basıncının azalmasında rol oynar. Sonuç olarak; preşarj ve sol ventrikül duvar gerilimi azaltır. Sempatik sinir sistemi supresyonu egzersiz toleransını artırır. Serebral ve koroner kan akımı sistemik kan basıncı azaldığında bile genelde iyi sürdürülür. Kalp yetmezliğinde ADE inhibitörleri ventriküler dilatasyon artırır ve kalp normal oval şeklinde dönme eğilimindedir. ADE inhibitörleri Ang II ve aldosteronun neden olduğu kardiyak fibrozisi azaltır. Miyositler üzerinde Ang II'nin büyüme etkilerini önleyerek pre ve postşarjı azaltarak ventriküler *remodeling*i bozabilir.

Akut Miyokardiyal Enfarktüs (Mİ)

Akut Mİ'de ADEİ'nin yararlı etkileri özellikle hipertansif ve diyabetik hastalarda oldukça önemlidir. ADEİ, kontrendike olmadığı durumlarda (ör. kardiyojenik şok veya şiddetli hipotansiyon), Mİ'nin akut fazında hemen verilmeli ve trombolitik, aspirin veya adrenerjik β reseptör antagonistleri ile birlikte verilebilir. Özellikle Mİ sonrası gelişen sistolik ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda ADEİ seçilmelidir.

Yüksek Kardiyovasküler Riskli Hastalar

ADEİ, yüksek kardiyovasküler riskli hastalar için tedavide oldukça yararlıdır. ADEİ; sol ventrikül disfonksiyonuna sahip olmayan fakat vasküler hastalığı veya diyabet ve farklı kardiyovasküler hastalığı sahip olan hastalarda ölüm inme ve miyokardiyal enfarktüs oranını azaltır. Kalp yetmezliği olmayan koroner arter hastalığı olan hastalarda ADEİ'ni kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm ve miyokardiyal enfarktüsü azaltmak amacıyla kullanılabilir.

Diabetes Mellitus ve Renal Yetmezlik

Diabetes mellitus, renal hastalığa yol açan bir nedendir. Tip 1 diabetes mellitus ve diyabetik nefropatili hastalarda ADE inhibitörleri renal hastalığın ilerlemesini önler veya geciktirir. Renal kanlanmayı sağlar, Tip 1 diyabetlilerde ADE inhibitörlerinin renoprotektif etkileri kısmen kan basıncını azaltmasından bağımsızdır. Ayrıca ADE inhibitörleri Tip 1 diyabetlilerde retinopati ilerlemesini azaltabilir ve diyabetik nefropatili hastalarda renal yetmezlik ilerlemesini azaltır.

Birkaç mekanizma ile ADE inhibitörleri renal protektif etkilerine katkı sağlar ve artan glomerüler kapiller basınç glomerüler hasara yol açar ve ADE inhibitörleri renal eferent arteriyolleri genişleterek ve arteriyel kan basıncını azaltarak bu parametreyi azaltır. ADE inhibitörleri filtre edici membranın geçirgen aktivitesini artırır. Bu nedenle diyabetik nefropatide mezenşimçoğalmasına katkı sağlayan iki işlevi mezenşimal hücre proliferasyonu ve matriks üretimini uyaran mezenşimal proteinli faktörlere maruz kalmasını azaltır. Ang II, intrarenal düzeylerde azalmasına ilave mezenşimal hücre büyümesi ve matriks üretimini azaltabilir. ADE inhibitörleri tarafından metabolizması önleyerek anjiyotensin (1-7) düzeyleri artar. Ang (1-7), Mas reseptörlere bağlanır ve antifibrotik etkilere sahiptir. Diyabetlilerde renal epitel podosit işlevlerinin azalması, renal epitelyumun proteinlere artan permeabilitesi, hücre yapısının yeniden düzenlenmesi, protein sinyal kinaz yollarının aktivasyonuna yol açar. ADE inhibitörleri Ang II'nin bu etkilerini azaltır.

Skleroderma Renal Kriz

ADE inhibitörlerinin kullanılması skleroderma renal krizli hastaların hayatta kalmasını uzatır.

ADE İnhibitörlerinin Yan Tesirleri

Genel olarak, ADEİ iyi tolere edilir. İlaçlar ürik asit veya Ca^{2+} 'nın plazma konsantrasyonlarını değiştirmez. İnsülin direnci olan hastalarda insülin duyarlılığını ve glikoz toleransını artırabilir. Proteinürik böbrek hastalığında kolesterol ve lipoprotein (a) seviyelerini azaltabilir. Yan tesirleri; hipotansiyon, öksürük, hiperkalemi, anjiyoödem, akut böbrek yetmezliği, deri döküntüsüdür. Son derece nadir görülen yan tesirleri arasında ise tat değişikliği veya kaybı, nötropeni, glikozüri, anemi ve hepatotoksisite bulunmaktadır.

Hipotansiyon

Kan basıncında kademeli düşüş artan plazma renin aktivasyonu olan hastalarda ADE inhibitörlerinin kullanımına müteakiben oluşabilir ve tuz kısıtlaması olan birçok antihipertansif ilaç alan veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Öksürük

Hastaların %5-20'sinde ADE inhibitörleri bradikinin, prostaglandinlerin akciğerde birikmesi ile aracılık eden rahatsız edici kuru öksürüğe neden olur. Tromboksan antagonistizmaları, aspirin ve demir ilavesi ADE inhibitörleri ile oluşan öksürüğü azaltır. ADE inhibitörlerinin dozunun azaltılması veya aldosteron reseptör blokerlerinin kullanılması etkili olabilir. ADE inhibitörleri sonlandırıldığında öksürük genelde 4 gün içerisinde kaybolur.

Hiperkalemi

Renal fonksiyonu normal hastalarda K^+ retansiyonuna bağlı hiperkalemi nadiren görülür. ADE inhibitörleri potasyum tutucu diüretik, potasyum ilavesi, β reseptör blokerleri veya non-steroid anti inflamatuvar ilaçları alan hastalarda veya renal yetmezliği olan diyabetik hastalarda hiperkalemiye neden olabilir.

Akut Renal Yetmezlik

ADE inhibisyonu, bilateral renal arter stenozlu hastalarda veya tek böbrek arter stenozu olan hastalarda diüretiklere bağlı aşırı hacim azalması ve akut renal yetmezlikli hastalarda kullanılmamalıdır.

Anjiyoödem

Hastaların %0,1- 0,5'i boğaz, ağız, glottis, larinks, dudak veya dilde hızla ödeme neden olur. ADE inhibitörleri sonlandırıldığında anjiyoödem saatler içerisinde kaybolur. Bu anlamda hastanın solunum yolu korunmalıdır ve gerekli görüldüğünde epinefrin, antihistaminik veya bir kortikoid ilacın verilmesi gerekir. Afriko-amerikalılar, Kafkasyalılardan 4,5 kat daha fazla riske sahiptir. Nadir olarak bağırsak anjiyoödem, emezis, sulu diyare ve abdominal ağrıya da sebep olabilir. ADE inhibitörleri ile ilgili anjiyoödem bu grubun etkisidir ve bu yan tesir gelişen hastalara verilmemelidir.

Teratojenite

Gebelikte ADEİ kullanılmamalıdır. ADE inhibitörleri ve reseptör blokerleri gebeliğin 3. trimesterında ve muhtemelen erken verildiğinde renal gelişim bozukluklarına neden olur. Teratojen etkiler kısmen fetal hipotansiyona bağlı olabilir bu muhtemelen yan tesir çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tartışmalıdır.

dır ve uygun doğum kontrol ölçümleri gereklidir.

Cilt Kızarıklığı

ADE inhibitörleri bazen kaşıntılı olan makülopapüler kızarıklıklara neden olur; fakat antihistaminikler ile veya kendiliğinden kaybolabilir. Diğer yan tesirler oldukça nadir geri dönüşümlü yan tesir ile tat duyusu bozukluğu (disgenezi), nötropeni, glikozüri, anemi ve hepatotoksisiteyi içerir.

İlaç Etkileşimleri

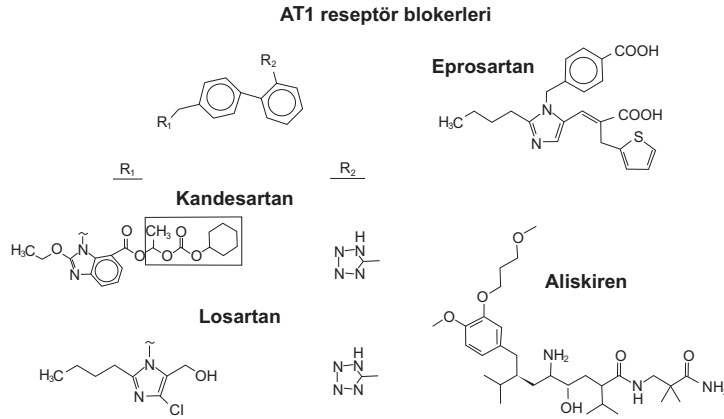
Antiasitler, ADE inhibitörlerinin biyoyararlanımını azaltabilir. Kapsaisin ADE inhibitörlerinin neden olduğu öksürüğü kötüleştirebilir, aspirin ve steroid anti inflamatuvar ilaçlar antihipertansif cevabı azaltabilir. Potasyum tutucu diüretikler ve K^+ ilavesi ADE inhibitörlerinin neden olduğu hiperkalemiyi şiddetlendirebilir. ADE inhibitörleri; allopurinol hipersensitivite reaksiyonlarını ve digoksin, lityum plazma düzeylerini artırabilir.

Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri

Bu grupta ilk olarak oral kullanılan selektif non-peptit AT_1 reseptör antagonisti losartan geliştirilmiş ve 1995'de klinik kullanıma sunulmuştur.

Farmakolojik Etkileri

Ang II reseptör blokerleri, AT_1 reseptörüne yüksek afinite ile bağlanır ve AT_1 reseptörüne AT_2 reseptöründen 10000 kattan daha selektiftir. ARB'nin, AT_1 reseptörüne bağlanması kompetetiftir. Ang II'ye bağlı biyolojik cevaplar, ARB ile tam olarak önlenir. Bu antagonizma, ilacın hatalı dozları ve endojen liganın artan düzeyleri ile sürekli reseptör blokajı için teorik olarak faydalıdır. ARB, Ang II'nin neden olduğu (1) damar düz kas kontraksiyonu; (2) hızlı presör cevaplar; (3) aldosteron sekresyonu; (4) susuzluk; (5) vazopressin sekresyonu; (6) aldosteron sekresyonu; (7) adrenal katekolaminlerin sekresyonu; (8) noradrenerjik nörotransmisyonun artışı; (9) sempatik tonus artışı; (10) böbrek fonksiyonlarında değişiklikler ve (11) hücresel hipertrofi ve hiperplaziyi kapsayan biyolojik etkileri inhibe eder. ARB, renin genini aşırı eksprese eden transgenik hayvanların yanında renovasküler ve genetik HT'li hayvanlardaki arteriyel kan basıncını azaltır. Bununla birlikte ARB, düşük renin HT'si olan hayvan-



Şekil 8-11: Anjiyotensin II'nin etkilerini azaltan ve inhibisyonu yapan ilaçların kimyasal yapıları. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

larda arteriyel kan basıncında çok az etkiye sahiptir (ör. NaCl ve deoksikortikosterole bağlı HT'li ratlar).

Losartan

Losartanın oral dozunun yaklaşık %14'ü, CYP2C9 ve CYP3A4 tarafından bir AT₁ reseptör antagonisti olarak losartandan daha güçlü olan 5-karboksilik asit metaboliti EXP 3174'e dönüştürülür. Losartan ve EXP 3174 doruk plazma konsantrasyonlarına oral uygulamadan yaklaşık 1–3 saat sonra ulaşır ve plazma yarılanma ömürleri sırasıyla 2,5 ve 6-9 saattir. Losartan ve EXP3174'ün plazma klerensi böbrek ve karaciğer yoluyla olur ve hepatik yetmezlikten etkilenmezken renal yetmezlikten etkilenir. Losartan, günde 1 veya 2 kez 25-100 mg oral olarak kullanılır. Losartan, TxA₂ reseptörünün kompetitif antagonistidir ve trombosit agregasyonunu zayıflatır. Ang reseptörü üzerinde etkili olmayan bir başka losartan metaboliti olan EXP 3179, COX-2 mRNA up-regülasyonunu ve COX bağımlı PG oluşumunu azaltır (Şekil 8-11).

Kandesartan sileksetil

Kandesartan sileksetil GİS'ten absorpsiyonu boyunca aktif şekli kandesartan tam olarak hidrolize olan inaktif ester ön ilaçtır (Şekil 8-11). Pik plazma düzeyi, uygulandıktan sonra 3-4 saat sonra sağlanır plazma yarı ömrü yaklaşık 9 saattir. Kandesartan'ın plazma klerensi renal eliminasyon ve safra atılımına bağlıdır. Kandesartan plazma klerensi renal yetmezlikten etkilenir fakat hafif-orta karaciğer yetmezliğinden etkilenmez. Kandesartan sileksetil 4-32 mg doz günde 1-2 kez verilmelidir.

Eprosartan

Plazma düzeyleri oral alındıktan 1-2 saat sonra elde edilir, plazma yarılanma ömrü 59 saattir. Eprosartan kısmen glukuronit konjugata metabolize edilir. Hem renal yetmezlik hem de karaciğer yetmezliğinden etkilenir. Eprosartan tavsiye edilen dozajı günde 1-2 kez 100 mg'dır.

İrbesartan

Plazma düzeyleri oral verildikten 1,5-2 saat sonra elde edilir. Plazma yarılanma ömrü 11-15 saattir. İrbesartan kısmen glukuronik konjugata metabolize olur ve ana ilaç ve glukuronit konjugat renal eliminasyon ve safra ile atılır. İrbesartan renal veya hafif orta karaciğer yetmezliğinden etkilenmez. İrbesartanın oral dozajı günde 1 kez 150-300 mg'dır.

Olmesartan medoksomil

Olmesartan medoksomil inaktif bir ön ilaçtır. Vücutta aktif şekli olan olmesartana dönüşerek absorbe olur. Plazma düzeyleri oral verildikten 1,4-2,8 saat sonra elde edilir. Plazma yarılanma ömrü 10-15 saattir. Olmesartanın plazma klerensi hem böbrek eliminasyon hem de safra akımına bağlıdır. Renal bozukluk ve karaciğer hastalığı olmesartanın plazma klerensi azaldığı halde hafif orta renal veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Olmesartan medoksomilin oral dozu günde 1 kez 20-40 mg'dır.

Telmisartan

Oral verildikten 0,5-1 saat sonra pik plazma düzeyine ulaşır. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir.

İlaç, safra sekresyonu ile dolaşımdan atılır. Telmisartan plazma klerensi karaciğer yetmezliğinden etkilenir ama renal yetmezlikten etkilenmez. Telmisartanın tavsiye edilen oral dozu günde 1 kez 40-80 mg'dır.

Valsartan

Pik plazma düzeyleri oral verildikten 24 saat sonra oluşur ve gıdalarla oral absorpsiyonu önemli ölçüde azalır. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 9 saattir. Valsartan karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenir ve karaciğer yetmezliği ilacın klerensini azaltacaktır. Valsartan oral dozu günde 1 kez 80-320 mg'dır.

Azilsartan

GİS'ten aktif formu azilsartana metabolize olan bir ilaçtır. Günde 1 kez verilir ve 40-80 mg'lık preparatları vardır. Azilsartan biyoyararlanımı yaklaşık %60'tır ve gıdalardan etkilenmez. Plazma pik konsantrasyonuna 1,5 saatte ulaşır. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 11 saattir. Azilsartan çoğunlukla CYP2C9 ile metabolitlerine metabolize edilir. İlacın eliminasyonu feçeste %50 ve idrarda %42'dir. Dozun yaklaşık %15'i idrar yolu ile değişmeden elimine edilir. Plazma klerensi renal veya karaciğer yetmezliğinden etkilenmez.

Neprilisin İnhibitor

Sakubitril ve valsartan kombinasyonu sakubitrilin neprilisin inhibitör zinciri ile valsartan'ın 61 reseptör antagonisti zinciri kombine edilen bu grup ilaçların ilkidir. Kompleks oral olarak verildikten sonra valsartan ve sakubitrile ayrışır. Sakubitril biyoyararlanımı yaklaşık yüzde %60'tır ve yüksek oranda proteine bağlanır (%97). Sakubitril 11 saat yarı ömre sahip olan aktif metabolit LBQ657'e esterazlarla metabolize olur. Neprilisin inhibitör Ang I ve bradikinin yanında ANP ve BNP yıkımını bloke eden ilaçlarla kombinasyonu damar rezistansını azaltarak kan akışını artırır. Klinik çalışmada bu kombinasyon %20 ile kalp yetmezliği ve kardiyovasküler olaylardan ölüm riskinin azaltılmasında enalaprilata üstün olduğu belirtilmiştir.

Bu kombinasyon, azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tedavisi için onay almıştır. İki doza bölünen günlük 400-800 mg dozlarında tavsiye edilmektedir. ARB'ler ADEİ ile birlikte kullanılmaz. Özellikle

diyabetik hastalarda aliskiren ile birlikte kullanılmamalıdır. Valsartan için tartışılan potansiyel yan tesirler sakubitrilin valsartan kombinasyonunda da görülür.

Geliştirilen Yeni ARB'ler

β -arrestin eğilimli AT₁ reseptör bloker, TRV027 AT reseptöre bağlanan ligantlar ve β -arrestini bağlarken G protein bitişik sinyalleri bloke eden β -arrestin reseptör desensitizasyonu ve internalizasyonunda adaptör protein olarak görev yapar. Hayvan modellerinde β -arrestin eğilimli AT₁ reseptör ligantlar miyozit kontraktilesini artırır ve apoptozise karşı korur. Faz 2 klinik çalışmalarda TRV027 ortalama kan basıncını azaltır ve iyi tolere edilir ve güvenlik ve etkinliği akut kalp yetmezliği olan hastalarda BLAST-HF çalışmada test edilmektedir.

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri'nin Klinik Farmakolojisi

Tüm ARB'nin kullanımları, HT tedavisi için onaylanmıştır. ARB; tip 2 diabetes mellitusta böbrekleri koruyucu etkiye sahiptir. İrbesartan ve losartan diyabetik nefropati, losartan inme profilaksisi, valsartan ve kandesartan KKY ve sol ventrikül yetmezliği veya Mİ ile birlikte sol ventrikül disfonksiyonu olan klinik olarak stabil hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi azaltmak için kullanılması onaylanmıştır. ARB'nin, kan basıncını düşürmedeki etkinliği, ADEİ ve diğer antihipertansif ilaçlarla benzerdir. ARB, hidroklorotiyazit veya amlodipin ile kombine müstahzarları piyasada mevcuttur.

Losartanla ilgili yapılan hipertansiyon çalışmasında sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda inmenin azaltılması bakımından β_1 adrenerjik reseptör antagonistleri ile karşılaştırıldığında ARB üstünlüğü ispatlanmıştır. Ayrıca irbesartan kalıcı atriyal fibrilasyonlu hastalarda sinüs ritmini idame ettirdiği görülmüştür. Losartan siroz ve portal hipertansiyonlu hastalarda portal hipertansiyon tedavisinde güvenli ve yüksek oranda etkili olduğu kaydedilmiştir.

ELITE-1 (yaşlılarda losartanın değerlendirilmesi) çalışma ve ELITE-2 kalp yetmezliği olan yaşlı hastalarda losartanın semptomların düzeltilmesinde kaptopril kadar etkili olduğu belirlenmiştir. VALIANT çalışmasının sol ventrikül sistolik disfonksiyonu komplike miyokardiyal enfarktüsli hastalarda kaptopril kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

Hem valsartan hem kandesartan kalp yetmezliği olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmıştır. Günümüz tavsiyeleri kalp yetmezliği tedavisi için ilk seçenek ilaçlar olarak ADE inhibitörlerinin kullanmak ve ADEİ'lerine uygun cevap alınamayan veya tolere edemeyen hastalarda kalp yetmezliğinin tedavisi için değiştirilir.

ARB'leri tip 2 diyabet hastalarda renoprotektiftir ve birçok uzmanın günümüzdeki görüşü diyabetik hastalarda renoprotektif etkisi için seçilecek ilaçtır.

ARB'ler ADEİ Kıyaslanması

Hem ARB'ler hem de ADE inhibitörleri RAAS'I bloke ederler; birkaç yönden farklılık gösterir.

ARB'ler, Ang II'nin AT₁ reseptörü üzerinde meydana getirdiği farmakolojik etkileri ADE inhibitörlerinden daha etkin olarak inhibe eder. ADE inhibitörleri ADE'nin etkisiyle Ang II'nin biyosentezini azaltır fakat kimaz ve diğer bağımsız Ang II üretim yollarını bloke etmez. ARB, ADE inhibitörlerinin aksine AT₂ reseptörlerinin aktivasyonuna müsaade eder. ADE inhibitörleri renin salıverilmesini artırır fakat Ang I'in Ang II'ye dönüşmesini bloke eder. ADE inhibitörleri ve ARB'ler farklı mekanizmalarla Ang 1-7 düzeylerini artırır. ADE Ang (1-7)'nin klerensinde rol oynar. Bu nedenle ADE inhibisyonu Ang (1-7) düzeylerini artırır.

ADE inhibitörleri bradikinin ve AC-SDKP kapsayan ADE substratların miktarını artırır.

Terapötik anlamda ADE inhibitörleri ile ARB'ler arasında önemli bir farkın olmadığı ortaya konulmuştur.

ARB'lerin oral biyoyararlanımları; azilsartan (%60), irbesartan (%70) dışında düşüktür (%50). Protime bağlanma oranı ise yüksektir (%90 üzerinde).

RAAS'ın İkili İnhibisyonu

Günümüzde kalp yetmezliği hastalarında ADE inhibitörleri ve aldosteron reseptör blokerlerinin kombinasyonunun hastanın morbidite ve mortalitesini azalttığı ile ilgili tek bir çalışma olmasına rağmen yararının olmadığı görüşü hâkimdir.

Yan Tesirleri

ARB genellikle iyi tolere edilir. Anjiyoödem insidansı düşüktür ve ARB'ler ile ADEİ'ye bağlı oluşan

öksürük ARB kullanımında daha azdır. ADEİ'de olduğu gibi, ARB'de teratojenik potansiyele sahiptir ve gebelikte kontrendikedir. Arteriyel kan basıncı veya renal fonksiyonu RAAS'a (ör. renal arter stenozu) büyük ölçüde bağımlı olan hastalarda ARB kullanımı hipotansiyon, oligüri, progresif azotemi veya akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. ARB, renal hastalığı olan veya K⁺ takviyeleri veya K⁺ tutucu diüretik alan hastalarda hiperkalemiye neden olabilir. ARB diğer antihipertansif ilaçların kan basıncını düşürücü etkisini artırır. Anafilaksi, anormal hepatik fonksiyon, hepatit, nötropeni, lökopeni, agranülositoz, pruritus, ürtiker, hiponatremi, alopesi ve Henoch-Schönlein purpurası dahil olmak üzere vaskülit ile ilgili nadir rastlanan pazarlama sonrası raporlar vardır.

Direkt Renin İnhibitörleri

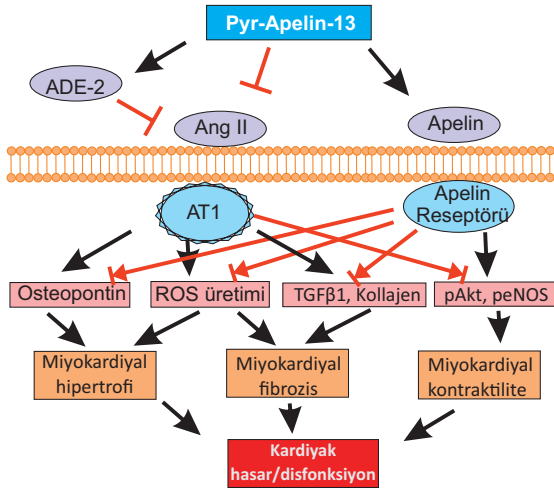
Anjiyotensinojen renin için tek spesifik substrattır. Direkt renin inhibitörleri Ang II üretimi için hız kısıtlayıcı basamak olan enzimatik reaksiyon renin tarafından anjiyotensinojenden Ang I'in oluşumunu inhibe eder. Aliskiren klinik kullanım için müsaade edilen tek direkt renin inhibitörüdür.

Tarihçesi

Ang II düzeylerinin azaltılmasında etkilidir. Bunların hiçbirisi düşük potansiyeli, zayıf biyoyararlanımları ve kısa yarılanma süresine bağlı olarak tedavide kullanılmaz. Hipertansiyon tedavisinde renin inhibitörleri içerisinde sadece aliskiren onay almıştır. Aliskiren ADE inhibitörleri gibi benzer kan basıncını düşürücü etkilere sahiptir.

Farmakolojik Etkiler

Aliskiren düşük molekül ağırlıklı bir non-peptit ve reninin güçlü kompetitif inhibitörüdür. Anjiyotensinojenin Ang I'e dönüşmesini bloke etmek için reninin aktif bölgesine bağlanır, bu nedenle hem Ang I hem de Ang II'nin oluşumunu azaltır. Aliskiren diğer aspartik peptidazlardan 10000 kez daha yüksek afinite ile renine bağlanır. Sağlıklı bireylerde aliskiren kan basıncında doza bağımlı azalmaya neden olur. PRA ve Ang I ve Ang II düzeyleri azalır. Ang II'nin negatif feedbackini ortadan kaldırdığı için plazma renin konsantrasyonu 16-36 katı artar. Aliskiren plazma ve idrar aldosteron



Şekil 8-12: Apelin yolak ve kardiyovasküler hastalıklar. Zhang et al. *Hypertension*, 70(6), 1165-1175 makalesinden uyarlanmıştır.

düzeylerini de azaltır ve natriürezis artır.

Klinik Farmakoloji

Günlük 150-300 mg tek oral doz olarak tavsiye edilir. Aliskirenin biyoyararlanımı düşüktür (%25) fakat yüksek afinitesi ve potensi, düşük biyoyararlanımını dengeler. Pik plazma konsantrasyonlarına 3-6 saat içerisinde ulaşır. Yarılanma ömrü 20-45 saattir. Plazmadaki kararlı durum 5-8 günde sağlanır. Plazma proteine bağlanma %50'dir. Aliskirenin düşük biyoyararlanımına katkı sağlayan p-glikoproteinler için bir substrattır. Yağlı gıdalar önemli ölçüde aliskiren absorpsiyonunu azaltır. CYP3A4 ile karaciğer metabolizması azdır. Eliminasyon çoğunlukla feçesle değişmeden atılır. Absorbe edilen dozun yaklaşık %25'i ana ilaç olarak idrarla elimine edilir.

Aliskirenin Terapötik Kullanımı

Aliskirenin terapötik kullanımları hipertansiyon bölümünde tartışılmıştır.

Yan Tesirler ve Kontrendikasyonlar

Aliskiren iyi tolere edilir ve yan tesirleri azdır. Yan tesirleri yüksek dozlarda diyare gibi hafif gastrointes-tinal semptomlar, abdominal ağrı, dispepsi ve gastro-özofageal reflü, baş ağrısı, nazofarenjit, baş dönmesi, yorgunluk, üst solunum yolu enfeksiyonu, sırt ağrısı, anjiyoödem ve öksürük (ADEİ'den çok daha az). Diğer yan tesirler kızarıklık, hipotansiyon, hiperkalemi,

artan ürik asit, renal taşlar ve gut'u içerir. Diğer RAAS inhibitörleri gibi gebelikte tavsiye edilmez.

RAAS İnhibisyonun Farmakolojik Etkisi

RAAS kompansevar değişikliklerle kan basıncındaki değişikliklere cevap verir (Şekil 13-4). Bu nedenle kan basıncını düşüren farmakolojik ajanlar RAAS'ı düzenleyen *feedback* kırımları değiştirecektir ve sistemin unsurlarının aktivitesi düzeylerindeki değişikliklere neden olacaktır bu değişiklikler Tablo 8-3'de özetlenmiştir.

KARDİOVASKÜLER HASTALIKLARDA YENİ TERAPÖTİK YAKLAŞIM: APELİN YOLAK

Kardiyovasküler hastalıklarda; ADE2-Ang (1-7)-MasR yolağı ve Apelin/Apelin reseptör yolağının yararlı etkileri gösterilmiştir. ADE2 ve Apelin genleri X kromozomu üzerinde bulunur. Apelin, plazma ve kalp dokusunda bulunur ve kardiyovasküler hastalıklarda düzeyi düşer.

Pyr1-apelin-13; neonatal kardiyomiyositler ve kardiyofibroblastlarda apoptoz ve Ang II'nin neden olduğu miyokardiyal hipertrofi, fibrozis, kalp kontraktilesinin inhibisyonu gibi zararlı etkilerini önlediği gösterilmiştir. Bu etkilerini, ADE2'yi aktive ederek Ang II'nin inhibisyonu ve direkt olarak apelin reseptörlerini etkileyerek gösterir. Ang II'nin neden olduğu **miyokardiyal hipertrofi**yi osteopontin ve serbest oksijen radikallerin üretimini azaltarak; **miyokardiyal fibrozis** üzerindeki etkisini serbest oksijen radikalleri ve TGF-β/kollajen birikimini azaltarak ve **kalbin kontraktilesini** ise direkt apelin reseptörleri aracılığıyla pAkt ve peNOS'u artırarak gösterir (Şekil 8-12). Bu nedenle, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde terapötik hedef olarak düşünülmektedir.

Tablo 8-3: RAS İnhibitörleri

İlaç	Kullanım Alanları	Klinik Farmakolojisi
ADEİ İlaçlar		
Kaptopril	• Ang II üretimini engeller,	• ADE'nin katalize ettiği bradikinin parçalanmasının inhibe edilmesiyle güçlendirilen antihipertansif etkiler.
Lisinopril	arteriyoler direnci düşürür.	• Antihipertansif etkiler, Ang (1-7) seviyelerindeki artış ve Ang (1-7)/Mas reseptör yolunun aktivasyonu
Enalapril	• Hipertansiyon	• PRC ve PRA'yı artırır.
Benazepril	• Akut miyokart enfarktüsü	• Hastaların %5-%20'sinde öksürük, anjiyoödem, hipotansiyon, hiperkalemi, deri döküntüsü, nötropeni, anemi, teratojenite bulunur.
Kuinapril	• Konjestif kalp yetmezliği	• Renal arter darlığı olan hastalarda kontrendikedir ve böbrek fonksiyonu veya hipovolemi bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
Ramipril	• Diyabetik nefropati	• Hamilelikte kullanılmaz.
Moeksipril	• Skleroderma renal krizi	
Enalaprilat		• İV uygulama
Fosinopril		• Hem hepatik hem de renal eliminasyona maruz kalır ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.
Trandolapril		
Perindopril		
ARB İlaçlar		
Losartan	• AT ₂ reseptörlerinin aktivasyonu ile vazodilatasyona neden olur, AT ₁ reseptörlerini inhibe ederek Ang II'nin vazokonstriktör ve profibrotik etkilerini engeller.	• AT ₂ reseptörlerinin aktivasyonu ile potansiyel antihipertansif etkiler
Valsartan		• Ang II'nin Ang'e (1-7) dönüşümü ve Ang (1-7)/Mas reseptör yolu ile vazodilatasyon
Eprosartan		• PRC ve PRA'yı artırır.
İrbesartan		• Olumsuz etkiler arasında hiperkalemi ve hipotansiyon bulunur.
Kandesartan	• Hipertansiyon	• Böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.
Olmesartan	• Konjestif kalp yetmezliği	• Hamilelikte kullanılmaz.
Telmisartan	• Diyabetik nefropati	
Azilsartan		
DRİ İlaç		
Aliskiren	• Ang I ve Ang II seviyelerini azaltır. • Hipertansiyon	• Terapötik değer belirsizdir; ADEİ'ler veya ARB'ler üzerinden üstünlük kanıtı yoktur. • PRC'yı artırır, ancak PRA'yı azaltır. • Diyabetik nefropati, gebelik veya böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.

Tablo, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Bangalore, S., Fakheri, R., Wandel, S., Toklu, B., Wandel, J., & Messerli, F. H. (2017). Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *bmj*, 356, j4.
- Borghi, C., Force, S. T., Rossi, F., & Force, S. T. (2015). Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and its pharmacological inhibitors in cardiovascular diseases: complex and critical issues. *High blood pressure & cardiovascular prevention*, 22(4), 429-444.
- Bullock, S., & Manias, E. (2013). *Fundamentals of pharmacology*. Pearson Higher Education AU.
- Carey, R. M. (2015). The intrarenal renin-angiotensin system in hypertension. *Advances in chronic kidney disease*, 22(3), 204-210.
- Clark, M. A., Finkel, R. S., Rey, J. A., & Whalen, K. (Eds.). (2012). *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
- Danilov, S. M., Tovsky, S. I., Schwartz, D. E., & Dull, R. O. (2017). ACE Phenotyping as a guide toward personalized therapy with ACE inhibitors. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 22(4), 374-386.
- Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
- Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2009). *Pharmacology: lippincott illustrated reviews*.
- Husain, K., Hernandez, W., Ansari, R. A., & Ferder, L. (2015). Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World journal of biological chemistry*, 6(3), 209.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
- McKittrick, B. A., Caldwell, J. P., Bara, T., Boykow, G., Chintala, M., Clader, J., ... & Giessert, R. (2015). Iminopyrimidinones: A novel pharmacophore for the development of orally active renin inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 25(7), 1592-1596.
- Musini, V. M., Lawrence, K. A., Fortin, P. M., Bassett, K., & Wright, J. M. (2017). Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
- Patel, V. B., Zhong, J. C., Grant, M. B., & Oudit, G. Y. (2016). Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circulation research*, 118(8), 1313-1326.
- Pihlanto, A., & Mäkinen, S. (2017). The function of renin and the role of food-derived peptides as direct renin inhibitors. In *Renin-Angiotensin System-Past, Present and Future*. IntechOpen.
- Singh, K. D., & Karnik, S. S. (2016). Angiotensin receptors: structure, function, signaling and clinical applications. *Journal of cell signaling*, 1(2).
- te Riet, L., van Esch, J. H., Roks, A. J., van den Meiracker, A. H., & Danser, A. J. (2015). Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circulation research*, 116(6), 960-975.
- Touyz, R. M., & Montezano, A. C. (2018). Angiotensin-(1-7) and vascular function: the clinical context.
- van Thiel, B. S., Góes Martini, A., te Riet, L., Severs, D., Uijl, E., Garrelds, I. M., ... & Alenina, N. (2017). Brain renin-angiotensin system: does it exist?. *Hypertension*, 69(6), 1136-1144.
- van Thiel, B. S., van der Pluijm, I., te Riet, L., Essers, J., & Danser, A. J. (2015). The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease. *European journal of pharmacology*, 763, 3-14.
- Whalen, K. (2018). *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Zhang, Z. Z., Wang, W., Jin, H. Y., Chen, X., Cheng, Y. W., Xu, Y. L., ... & Zhong, J. C. (2017). Apelin is a negative regulator of angiotensin ii-mediated adverse myocardial remodeling and dysfunction. *Hypertension*, 70(6), 1165-1175.
- Zhou, L., Li, Y., Hao, S., Zhou, D., Tan, R. J., Nie, J., ... & Liu, Y. (2015). Multiple genes of the renin-angiotensin system are novel targets of Wnt/ β -catenin signaling. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(1), 107-120.

DIÜRETİK İLAÇLAR

9

Böbrekler günde ortalama 12 kez renal glomerüllerden ekstraselüler sıvı hacmini filtre eder ve renal nefronlar sekresyon ve reabsorpsiyon işlevleri ile vücut sıvı hacmi ve elektrolit içeriğini düzenler. Hipertansiyon, kalp yetmezliği, renal yetmezlik, nefrotik sendrom ve siroz gibi hastalık durumları tüm dengeyi bozabilir. Diüretikler idrar akış hızı ve Na^+ atılımını artırır ve bu bozukluklarda vücut sıvı hacmi veya yapısını düzeltmek için kullanılır. Vücut sıvı osmolalitesinin tam regülasyonu da gereklidir; böbreklerden çözünmüş serbest su atılımı ile su alımı oranı arasında dengeyi sağlayarak çalışan mükemmel bir homeostatik mekanizma ile kontrol edilir. Bu homeostatik sistemdeki anormallikler; genetik hastalıklar, edinilmiş hastalıklar veya ilaçlar nedeniyle meydana gelebilir ve plazma osmolalitesinde hayatı tehdit edecek düzeyde değişikliklere neden olabilir.

RENAL FİZYOLOJİ VE DIÜRETİK İLAÇ ETKİSİ

İdrarı oluşturan temel ünite nefrondur. Nefronun başlangıç kısmı; renal cisimcik, kapsül (Bowman kapsül) ve kapsül içerisinde bulunan kapiller demetlerden oluşur. Glomerüle kan aferent arteriyolden girer ve eferent arteriyolden glomerülü terk eder. Glomerül tarafından oluşturulan ultrafiltrat, glomerül ile kapsül bölgesi arasında toplanır ve ultrafiltratın reabsorbe edildiği ve son halini aldığı nefronun uzun tübül kısmına girer. Her bir insan böbreğinde yaklaşık 1 milyon nefron mevcuttur. Şekil 9-1'de nefronun alt bölümleri gösterilmiştir.

Glomerüler Filtrasyon

Glomerüler kapillerde, plazma su kısmı üç temel unsura sahip olan filtreden geçer. Delikli kapiller endotel hücreler lümen altında yatan ana membran ve üreter bölgesinde membranı örten epitel hücrelerinden oluşan

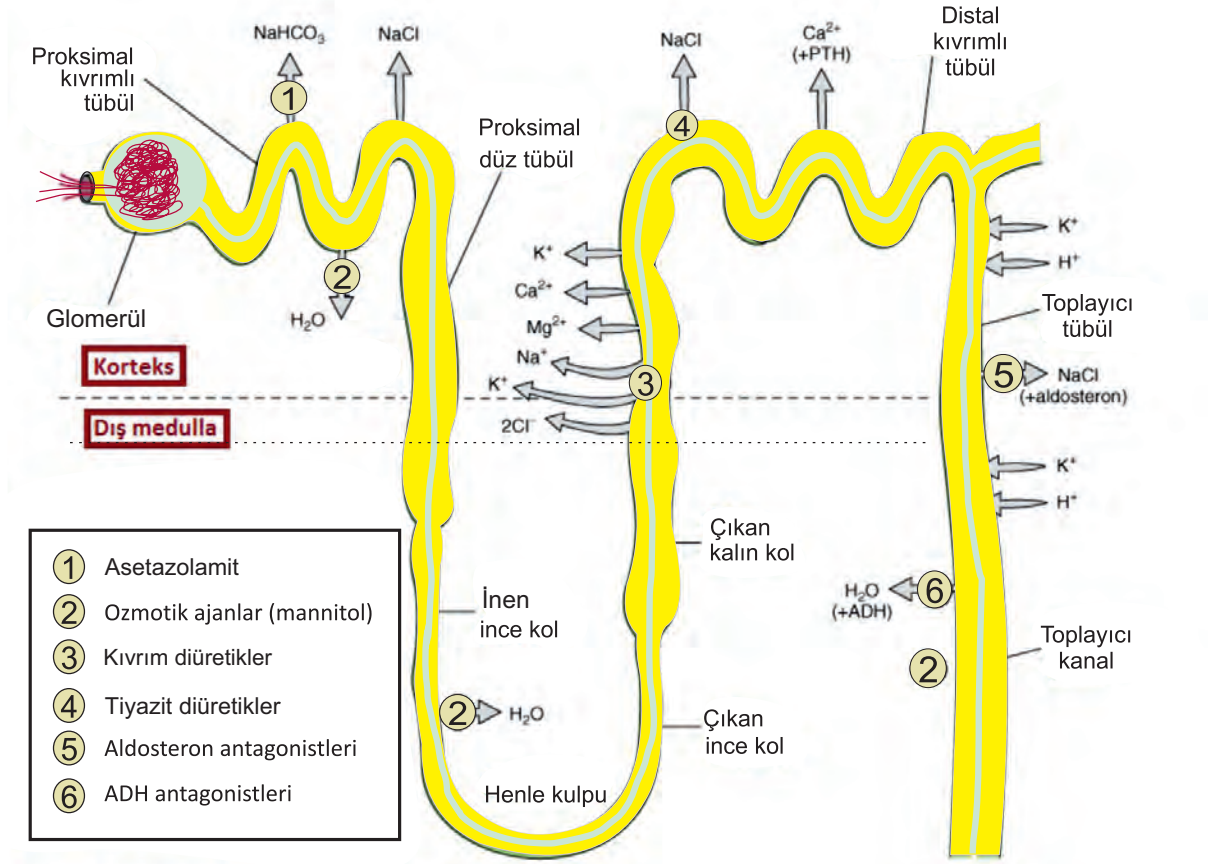
filtrasyon yarık diyaframdır. Bowman bölgesine filtre edilen su (çözünmüş) küçük hacimli çözümler geçer, oysa oluşan elementler ve makro moleküller filtrasyon bariyerleri tarafından tutulur.

Nefronun Fizyolojik Fonksiyonu

Böbrek, plazmanın büyük miktarını filtre eder. Vücutta tutulması gerekli olanları reabsorbe eder ve elimine edilmesi gerekenleri salgılar. Nefron uzunluğu boyunca hücresel farklılıklar ve yapısal değişiklikler bu fonksiyonlar açısından önemlidir (Şekil 9-1). İnsanların iki böbreği yaklaşık 120 mL ultrafiltrat/dk. meydana getirir, idrarla atılanı 1 mL idrar/dk.'dır ve glomerüler filtratın %99'undan daha fazlası enerji gerektiren bir şekilde reabsorbe edilir. Böbrekler vücut ağırlığının %0,5'ine tekabül etmesine rağmen total vücut O_2 alımının %7'sini tüketir.

Proksimal tübül Bowman kapsüle bitişiktir ve renal medullaya ulaşan kısım meydana gelene kadar tortu kısım kalır. **Normal olarak, filtre edilen Na^+ 'nın %65'i proksimal tübülden reabsorbe edilir** ve tübülün bu kısmı suya yüksek oranda geçirgen olduğu için, reabsorpsiyon gerekli şekilde izotoniktir. Dış medulla kısmın iç ve dış kısmı arasında, tübül aniden iç medullaya geçen U şekline dönen, inen tübül lümeni (DTL) oluşturacak şekilde morfolojisi değişir ve çıkan tübül lümeni (ATL) oluşur. İç ve dış medulla arasındaki kavşakta tübül biriken daha morfolojik değişikliğe uğrar ve kalın çıkan kol (TAL) oluşur. Proksimal düz tübül, DTL, ATL ve TAL segmentleri ile birlikte henle kıvrımı olarak bilinir (Şekil 9-1)

DTL yüksek oranda suya geçirgendir, NaCl ve üreye geçirgenliği düşüktür. Buna karşın, ATL NaCl ve üreye geçirgendir fakat suya geçirgen değildir. TAL, aktif olarak NaCl 'yi reabsorbe eder fakat su ve üreye geçirgen değildir. Filtre edilen Na^+ un



Şekil 9-1: Nefronun yapısı ve diüretiklerin etki yerleri. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

yaklaşık %25'i büyük reabsorptif kapasiteye sahip olan çoğunlukla TAL'de henle kıvrımında reabsorbe edilir. TAL aferent arteriyoller ile eferent arteriyoller arasından geçer ve makula densa olarak bilinen özel sütun şeklinde epitel hücre demetleriyle aferent arteriyollerle temas halindedir. Makula densa, henle kıvrımını terk eden NaCl'ye duyarlı olacak şekilde stratejik öneme sahiptir. NaCl konsantrasyonu yüksek ise, makula densa aynı nefronun aferent arteriyollerine kimyasal sinyal (muhtemelen adenosin ve ATP) gönderir, onun kontraksiyonuna neden olur ve bu yüzden GFR azalır. Tübüler glomerüler *feedback* olarak bilinen bu homeostatik mekanizma tuz ve hacim fazlasına karşı organizmayı korur. Makula densa aferent arteriyol duvarında bitişik jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasını da düzenler (Şekil 9-1).

Makula densa yaklaşık 0,2 mm geçildiğinde, **distal kıvrımlı tübül (DKT)** oluşacak şekilde tekrar mor-

folojik olarak değişir. **TAL gibi, DKT aktif olarak NaCl'yi lümene taşır ancak suya geçirgen değildir. Bu özellikler dilüe idrar oluşturma kapasitesine sahip olduğundan, TAL ve DKT nefronun dilüe edici segmenti olarak isimlendirilir.** DKT'de tübüler sıvı; hidrasyon durumuna bakılmaksızın hipotoniktir. Fakat TAL'dan farkı, DKT medüler interstisyumun hipertansitesine katkı sağlamaz (Şekil 9-1).

Toplayıcı kanal sistemi (Şekil 9-1) ultrafiltratın yapısı ve hacminin en son şeklini aldığı yerdir. **Burası elektrolit yapısındaki son ayarlamaların adrenal steroid aldosteron tarafından modüle edilen işlemin yapıldığı yerdir. Vazopresin (ADH olarak bilinir) nefronun bu kısmının su geçirgenliğini düzenler. Toplayıcı kanalın daha distal kısımları interstisyel sıvının belirgin olarak hipertonic olduğu renal medullayı geçer. ADH yokluğunda toplayıcı kanal sistemi suya geçirgen değildir ve dilüe idrar atılır. ADH**

varlığında, toplayıcı kanal sistemi suya geçirgendir ve su reabsorbe edilir. Tübülün dışında suyun hareketi tübüler sıvı ile medüller interstisyum arasında bulunan yüksek konsantrasyon gradyenti ile sürüklenir.

Medüller interstisyumun hipertonsitesi idrar konsantrasyonunun sağlanmasında hayati öneme sahiptir. TAL'daki aktif transport dış medullanın interstisyumunda NaCl'yi yoğunlaştırır. Nefronun bu segmenti suya geçirgen olmadığı için, asendan koldaki bu aktif transport tübüler sıvıyı dilüe eder. Dilüe sıvı, toplayıcı tübül sistemine geçtiğinden, ADH mevcudiyetinde su atılır. Kortikal ve dış medüller toplayıcı kanallar üreye düşük permeabiliteye sahip oldukları için üre tübül sıvısında konsantre olur. **İç medüller toplayıcı kanal (İMTK) üreye geçirgendir, iç medullada yüksek üre konsantrasyonu DTL'den suyu çıkarır ve DTL'nin tübül sıvısında NaCl konsantre olur.** Tübül sıvısı ATL'ye geçtiğinde, NaCl tuza geçirgen ATL'nin dışında difüze olur, bu nedenle medüller interstisyumun hipertonsitesine katkı sağlar.

Renal Epitel Transportunun Genel Mekanizması

Çözünmüş maddelerin hücre membranından geçebildiği birkaç mekanizma vardır. Nefron segmentinde sağlanan transport türleri transportörlerin bulunmasına, lüminal veya bazolateral membranda bulunup bulunmamasına bağlıdır. Renal tübüler transport aşağıda özetlenmiştir.

1) Bazolateral membrandaki Na⁺-K⁺ ATPaz (sodyum pompası) hücrelere K⁺'i ve intraselüler membranı interstisyel bölgeye Na⁺'yı nakleder, hücre membranı direkt olarak içeri doğru geçiren Na⁺ için elektrokimyasal gradyenti sağlar.

2) Na⁺'yı lümeninden hücre içerisine veya hücreden lümene taşıyan antiportörler (ör. Na⁺-H⁺) ve simportörler (ör. Na⁺-glikoz, Na-H₂PO₄ ve Na-aminoasit) ile taşınır.

3) Na⁺, Na⁺ pompası ile bazolateral membranı geçerek intraselüler ve interstisyel bölgeye geçer.

4) Lüminal membranda bulunan Na⁺ bağlı simportörlerin etkisi ile Na⁺'un epitel hücresine geçişi sağlanır. Bu substratların taşınması aracılı transport (ör. simportlar, antiportlar, uniportlar ve kanallar) veya basit difüzyon ile olur.

5) İntaselüler bölgede Na⁺ ve diğer çözünmüş maddelerin birikmesi; epitelium hücrelerinde küçük ozmotik basınç farklılığına neden olur. Suya geçirgen epitelde, su; ozmotik basınç farklılığı ile intraselüler bölgeye hareket eder. Su hem lüminal hem de bazolateral membranda; sulu porlardan ve (paraselüler yolak) sıkı kavşaklardan sürüklenir. Bu geçiş esnasında su, çözünmüş moleküllerin taşınmasını sağlar.

6) İntaselüler bölgeye suyun hareketi tübüler sıvıda diğer çözünmüşleri konsantre eder, çözünmüş moleküllerin epiteliumun karşısına geçmesi için elektrokimyasal gradyent oluşturur. Membran-geçirgen çözünmüş moleküller hem transselüler (ör. basit difüzyon, simportlar, antiportlar, uniportlar ve kanallar) hem de paraselüler yollarla intraselüler bölgeye elektrokimyasal gradyent doğrultusunda hareket eder. Membranı geçemeyen çözünmüş moleküller tübüler lümeninde kalır ve gerekli miktarda su ile atılır.

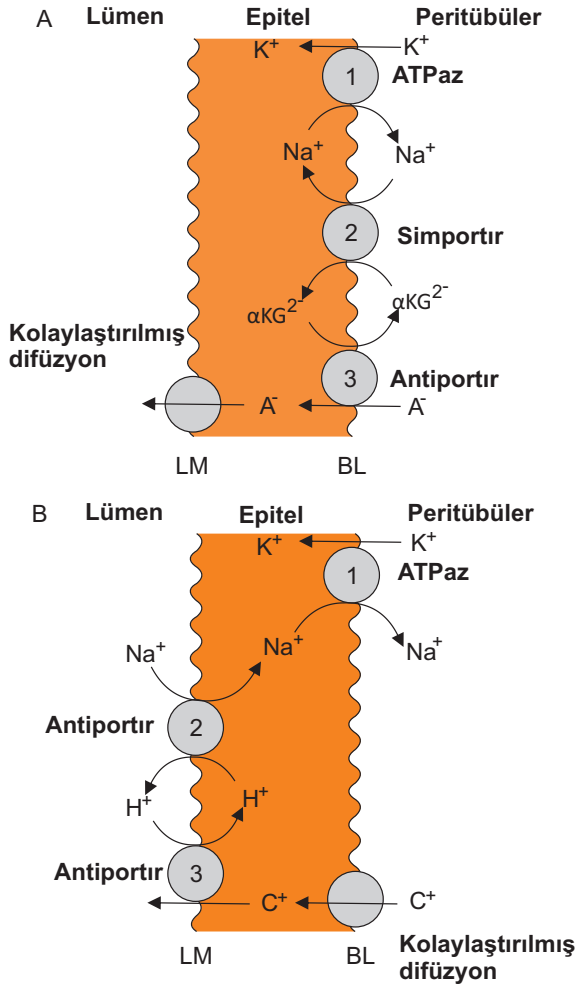
7) Su ve çözünmüş moleküller intraselüler bölgede biriktiği zaman hidrostatik basınç artarak büyük hacimli su akışı için sürükleyici gücü sağlar. Büyük hacimli su akışı interstisyel sıvıya sonuçta peritübüler kapillerlere ve intraselüler bölgenin dışına çözünmüş molekülleri taşır.

Organik Asit ve Baz Sekresyonu

Böbrek organik kimyasalların eliminasyonunda görev yapan ana organdır. Organik moleküller glomerüler filtrasyonla renal tübüllere girebilir veya direkt tübüllere aktif olarak salgılanabilir. Proksimal tübül organik asit ve bazlar için yüksek oranda etkin transport sistemine sahiptir. Bu salgılanma mekanizmaları Şekil 9-2'de gösterilmiştir. İki sistem bazolateral membranda sodyum pompası ile çalışır, sekonder ve tersiyer aktif transport rol oynar ve kolaylaştırılmış difüzyonu kullanır. Birçok organik asit ve organik bazı taşıyan transportör vardır. Organik asit transportörler (OAT) üyesi dikarboksilatlı organik anyonların taşınmasında rol alır.

Spesifik Anyonlar ve Katyonların Renal Kontrolü

Cl⁻ reabsorpsiyonu genelde Na⁺ reabsorpsiyonunu izler. Proksimal tübül ve düşük rezistans sıkı kavşaklı (ör. epiteliumdaki porlar) tübül segmentlerinde Cl⁻ hareketi paraselüler oluşabilir. Cl⁻ format ve oksalat; anti-



Şekil 9-2: Proksimal tübülde organik asit (A) ve organik bazların (B) sekresyon mekanizması. αKG^{2-} : α -ketoglutarat; BL, bazolateral membran ve LM, lüminal membran. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

port kullanarak (proksimal tübüldeki Na^+/K^+ (TAL) ile simport, Na^+ ile simport (DCT), ve HCO_3^- ile antiport (toplayıcı kanal sistemi) lüminal membranı geçer). Cl^- K^+ simport (proksimal tübül ve TAL), $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ ile antiport (proksimal tübül), ve Cl^- kanalları (TAL, DCT, toplayıcı kanal sistemi) ile bazolateral membranı geçer.

Filtrattaki K^+ , proksimal tübül (difüzyon ve çözünmüş molekül sürüklemesi) ve TAL (difüzyon), büyük oranda paraselüler yolla reabsorbe edilir. DCT ve toplayıcı kanal sistemi ile farklı miktarda K^+ salgılar. Özellikle, aldosteronla, toplayıcı kanal sisteminde K^+

sekresyonunun modülasyonu, idrarla, diyetle alınan K^+ 'ye denk K^+ atılımını sağlar. TAL'da lümen pozitif ve toplayıcı kanal lümeninin negatif transepitelyal potansiyel farkı (VT) sırasıyla K^+ reabsorbsiyonunu ve sekresyonunu sağlar.

Ultrafiltrattaki Ca^{2+} 'nın çoğu (%80) paraselüler yoldan pasif difüzyonla proksimal tübüle reabsorbe edilir. Ultrafiltrattaki Ca^{2+} 'nın diğer %25'i lümen, PTH tarafından düzenlenen aktif transselüler Ca^{2+} reabsorbsiyonu ile VT tarafından sürüklenen paraselüler yolla TAL'dan reabsorbe edilir. Geriye kalan Ca^{2+} 'nın çoğu transselüler yolla DCT'de reabsorbe edilir. TAL ve DCT'deki transselüler yolla Ca^{2+} kanalları (TKPU5, geçici reseptör potansiyel katyon kanal V5) ile lüminal membrana pasif Ca^{2+} girişi olur. Ca^{2+} -ATPaz ile de bazolateral membranı geçer. Ayrıca DCT ve CNT (toplayıcı tübül)'de, 2Ca^{2+} - Na^+ antiportu tarafından bazolateral membranı geçer. Fosfat (P_i) proksimal tübülde %80 reabsorbe edilir. $\text{Na}-\text{P}_i$ simportör hücreye P_i 'yi taşıyacak Na^+ elektrokimyasal gradyentinin serbest enerjisini kullanır. Na^+-P_i simportör PTH tarafından inhibe edilir.

Renal tübüller, HCO_3^- reabsorbe eder ve proton (H) salgılar (tübüler asidifikasyon), bu nedenle asit baz dengesine katkı sağlar. Bu işlevler karbonik anhidrazlar bölümünde izah edilmiştir.

Diüretiklerin Natriüretik Etki Gücü

Diüretik ilaçlar fraksiyonel sodyum atılımını artırır ve bu ilacın natriüretik etkisini gösterir. Fraksiyonel sodyum atılımı "atılan sodyum/filtrasyona uğrayan sodyum" oranını ifade eder. Renal fonksiyonu normal olan bireylerde bu oran %1'dir. Diüretik ilaçlar natriüretik etki gücüne göre de sınıflandırılırlar (Tablo 9-1).

Diüretiklerin Etki Yerleri

Diüretikler idrar akış hızını artıran ilaçlardır; klinik olarak yararlı diüretikler, Na^+ ve ilgili anyon (genelde Cl) atılım hızını da artırır. Diüretiklerin en fazla klinik uygulamaları total NaCl içeriğini azaltarak ekstraselüler sıvı hacminin azaltılması yönündedir.

Sürekli diüretik verilmesi total vücut Na^+ 'sında devamlı net eksikliğe neden olduğu halde, natriürezis; diüretik frenlenmesi olarak bilinen bir fenomen olan Na^+ alınımı ile aynı doğrultudan Na^+ atılımını sağlar.

Tablo 9-1: Diüretiklerin fraksiyonel sodyum değerleri

Sınıf	İlaç	Fraksiyonel sodyum itrahi
Güçlü diüretikler	Furosemit	%40
	Etakrinik asit	%30
	Bumetanit	%20
	Civalı diüretikler	%20
Orta güçlü diüretikler	Tiyazitler	%10
Zayıf diüretikler	Triamteren	%2
	Aldosteron antagonistleri	%2
	Karbonik anhidraz inhibitörleri	%2-4
	Ozmotik diüretikler ve ksantin türevleri	<%2

Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık kitabından uyarlanmıştır.

yan renal kompansevar mekanizmalarla sonlanır. Bu kompansevar mekanizmalar sempatik sinir sistemi aktivasyonu, renin-anjiyotensin aldosteron ekseminin aktivasyonu, azalan arteriyel kan basıncı, renal epitel hücre hipertrofisi, artan renal epitel transportür ekspresyonu ve muhtelemen ANP gibi natriüretik hormonlardaki değişiklikleri kapsar. Ekstraselüler hacim ve vücut ağırlığındaki belirgin etkileri (Şekil 9-3) ve diüretiklerin etki yerleri (Şekil 9-1) gösterilmiştir.

Diüretikler diğer katyonların (ör. K^+ , H^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), anyonların (ör. Cl^- , HCO_3^- , H_2PO_4) ve ürik asidin renal atılımını değiştirebilir. Ayrıca diüretikler indirekt olarak renal hemodinamiği de etkileyebilir. Tablo 9-2’de ana diüretik sınıflarının etkileri karşılaştırılmıştır.

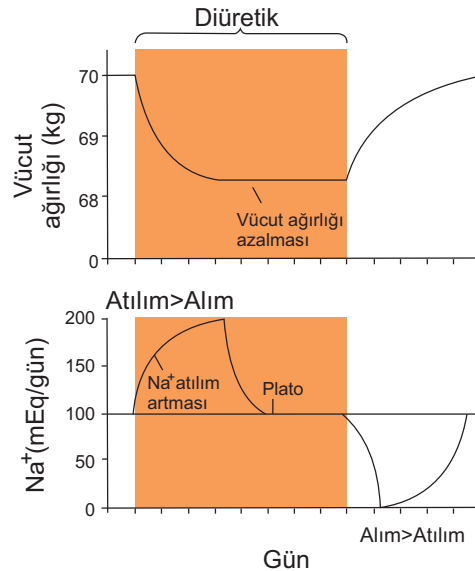
Etki Mekanizması ve Yeri

Çinko metalloenzim karbonik anhidraz enzimi; proksimal tübül epitelyum hücreleri sitoplazmasında Tip 2; lümenal ve bazolateral membranda ise Tip 4 karbonik anhidraz şeklinde bulunur (Şekil 9-4).

Karbonik anhidraz enzimi $NaHCO_3^-$ reabsorbsiyonu ile sekresyonunda rol oynar.

Proksimal tübülde bazolateral Na^+ pompası ile sağlanan Na^+ gradiyentindeki serbest enerji Na^+ ların değiş tokuşu esnasında tübüler lümene H^+ nakletmek için lümenal membrandaki Na^+-H^+ antiportırı (Tip 3) tarafından kullanılır. Lümeninde, H^+ filtrattaki HCO_3^- ile reaksiyona girerek H_2CO_3 oluşur. H_2CO_3 lümenin fırçalı kenarında bulunan karbonik anhidraz enzimi ile CO_2 ve H_2O ’ya

parçalanır. CO_2 lipofiliktir ve hızla epitel hücreye lümenal membrandan kolayca difüze olur. Sitoplazmik karbonik anhidraz enzimi ile su ile reaksiyona girerek H_2CO_3 oluşur. Na^+-H^+ antiportırının sürekli çalışması hücrede düşük H^+ konsantrasyonuna neden olur. Bu nedenle H_2CO_3 bazolateral membran karşısında HCO_3^- için elektrokimyasal gradyent oluşturan, spontan olarak H_2O ve HCO_3^- ’a iyonize olur. HCO_3^- için elektrokimyasal gradyent interstisyel bölgeye $NaHCO_3$ ’ü nakledecek



Şekil 9-3: Diüretiklerin ekstraselüler sıvı hacmi ve vücut ağırlığı üzerine etkisi. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

Tablo 9-2: Diüretiklerin renal hemodinamik etkileri.

++, belirgin artış; +, orta artış; (+), hafif artış; -, azalma; ↔, değişmez; D, değişebilir etki; D(+), değişebilir artış; D(-), değişebilir azalış; B, bilinmiyor.

Diüretikler	Katyonlar					Anyonlar			Ürik Asit		Renal Hemodinami			
	Na ⁺	K ⁺	H ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻	AKUT	KRONİK	RBF	GFR	FF	TGF
Karbonik anhidraz inhibitörleri	+	++	-	↔	D	(+)	++	++	B	-	-	-	↔	+
Ozmotik diüretikler	++	+	B	+	++	+	+	+	+	B	+	↔	-	B
Kıvrım diüretikler	++	++	+	++	++	++	+	+	+	-	D(+)	↔	D(-)	-
Tiyazit diüretikler	+	++	+	D(-)	D(+)	+	+	+	+	-	↔	D(-)	D(-)	↔
Renal epitelyal Na⁺ kanal inhibitörleri	+	-	-	-	-	+	(+)	↔	B	-	↔	↔	↔	↔
Mineralokortikoid reseptör blokerleri	+	-	-	B	-	+	(+)	B	B	-	↔	↔	↔	↔

Tablo, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

bazolateral membranda Na-HCO₃⁻ simportur tarafından kullanılır. Bu işlemin sonucunda tübüler lümeninden interstisyel bölgeye NaHCO₃ geçer, bunu suyun hareketi izler (izotonik reabsorpsiyon). Suyun uzaklaşması tübüler lümeninde Cl⁻'yi konsantre eder ve sonuçta, paraselüler yolakla interstisyumuna konsantrasyon gradyenti altına doğru Cl⁻ difüze olur.

Karbonik anhidraz inhibitörleri karbonik anhidrazın hem membrana bağlı hem de sitoplazmik şekillerini güçlü bir şekilde inhibe eder ve proksimal tübülde NaHCO₃ reabsorpsiyonunun tamamen ortadan kalkmasına neden olur. Proksimal tübülde karbonik anhidraz aktivitesinin büyük bir kısmına bağlı enzim aktivitesi görülmeden önce inhibe edilmelidir. Proksimal tübül, karbonik anhidraz inhibitörlerinin ana etki yeri olduğu halde, karbonik anhidraz bu grup ilaçlar için sekonder etki yeri olan toplayıcı kanal sisteminde titre edilebilir, asit sekresyonunda rol oynar.

İdrar Atılımı Üzerine Etkiler

Karbonik anhidrazın inhibisyonu filtre edilen HCO₃⁻'ün yaklaşık %35'i üzerinde etkiye sahiptir. Bu toplayıcı kanal sisteminde titre edilebilir asit ve NH₄ sekresyonunun inhibisyonuyla birlikte, metabolik asi-

doz gelişmesi ve idrar pH'sının yaklaşık 8'e çıkması na neden olur. Karbonik anhidrazın yüksek derecede inhibisyonu ile HCO₃⁻'in %65'inin atılımını sağlar. Henle kıvrımı büyük reabsorptif kapasiteye sahiptir ve Na⁺'nın bir kısmı ve Cl⁻'nin büyük kısmını tutar. Bu nedenle sadece Cl⁻ atılımında küçük artış olur, Na⁺ ve K⁺ katyonları ile birlikte atılan ana anyon olan HCO₃⁻'e Na⁺'nın fraksiyonel atılımı %5 kadar çok olabilir ve K⁺'nin fraksiyonel atılımı %70'e kadar artabilir. K⁺'nin artan atılımı Na⁺ kanal inhibitörlerinin anlatıldığı bölümdaki gibi Na⁺'nın distal nefrona artan miktarda ulaşmasına katkı sağlar. Renal atılda karbonik anhidrazların etkileri kendi kendini kısıtlar. Çünkü metabolik asidoz oluşması için CO₂ ile su arasında katalize edilmeyen reaksiyon sonucunda HCO₃⁻ reabsorpsiyonu arttığından lümendeki seviyesi azalır.

Renal Hemodinamikler Üzerine Etkiler

Karbonik anhidraz inhibitörleri, proksimal reabsorpsiyonu inhibe ederek makula densaya çözünmüş moleküllerin ulaşmasını artırır. Bu aferent arteriyel rezistansı artıran tübüloglomerüler *feedback* ve renal kan akımı (RBF) ve GFR azalır.

Tablo 9-3: Karbonik anhidraz inhibitörleri

İlaç	Potens	Oral Biyoyararlanım	Yarılma ömrü (saat)	Eliminasyon
Asetazolamit	1	~%100	6-9	R
Diklorfenamit	30	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Metazolamit	>1; <10	~%100	~14	~%25 B, ~%75 M

Tablo, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

Diğer Etkiler

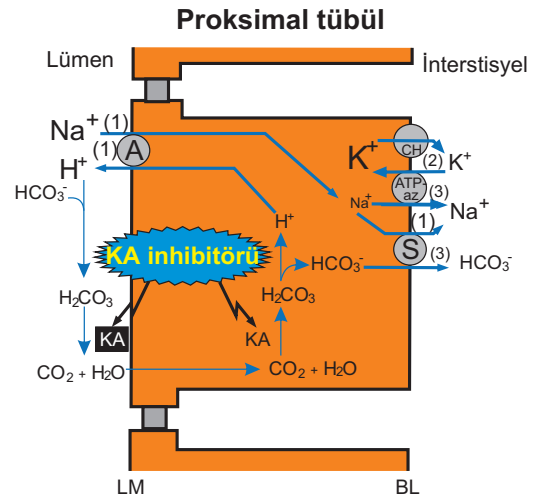
Bu ajanlar ekstrarenal etkilere de sahiptir. Gözün prosesus siliaris'inde karbonik anhidraz, sıvı humorda HCO_3^- oluşumuna aracılık eder. Karbonik anhidraz inhibisyonu sulu humorun oluşumunu azaltır ve sonuç olarak intraoküler basınç azalır. Asetazolamit SSS'deki karbonik anhidraz inhibitör etkisiyle parestezi ve uyku haline neden olur. Epilepside asetazolamit etkisi kısmen metabolik asidoz oluşturmaya bağlıdır, fakat SSS'nde asetazolamitin direkt etkileri de antikonvülzan etkiye katkı sağlar. Eritrositlerdeki karbonik anhidraz enziminin karbonik anhidraz inhibitörleri ile inhibe edilmesi sonucu periferel dokularda CO_2 düzeyleri artar. Solunumla atılan CO_2 düzeyi ise azalır. Asetazolamit vasküler Ca^{2+} aktive olan K^+ kanallarını açarak vazodilatasyona da neden olur. Bu etkinin klinik önemi belirgin değildir.

Farmakokinetiği

Karbonik anhidraz inhibitörlerinin farmakokinetiği Tablo 9-3'de gösterilmiştir.

KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİNİN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Karbonik anhidraz inhibitörlerinin tedavide tek ilaç olarak etkinliği düşüktür. Tiyazit grubu diüretiklerle asetazolamit kombinasyonu kullanılabilir. Bu ilaçların natriüretik etki gücü <%0-2'dir. Karbonik anhidraz inhibitörleri tolerans gelişmesi nedeniyle kendi etkilerini sınırlar. Asidoz meydana gelmesi karbonik anhidraz inhibitörlerinin ortadan kalkmasına neden olur. Karbonik anhidraz inhibitörü ilaçlarla ancak ilk 24 saat boyunca istenen diüretik etki elde edilir. Tedaviye devam etmek için 1-2 gün ara verip asidozun vücut tarafından düzeltilmesi beklenmelidir. Karbonik anhidraz inhibitörleri açık açılı glokomda endikedir. Bu endikasyonda dorzolomit



Şekil 9-4: Karbonik anhidraz inhibitörlerinin etki mekanizması. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

ve brinzalomit kullanılır. Karbonik anhidraz inhibitörleri cerrahiden önce intraoküler basıncı düşürmek için dar açılı glokomda perioperatif olarak ve sekonder glokom için de verilebilir. Asetazolamitin glokom ve absans nöbetlerinin tedavisinde kullanılan oral preparatları bulunmaktadır. Asetazolamit akut dağ hastalarında semptomatik rahatlama sağlar. Karbonik anhidraz inhibitörleri ailevi periyodik paralizi hastalarında da yararlıdır. Diklorfenamit bu sendromun tedavisi için üretilmiştir. Yüksek irtifa hastalığı ve ailevi periyodik paralizde karbonik anhidraz inhibitörlerinin yararlı etkileri de metabolik asidoz indüksiyonuyla ilişkilidir. Sonuç olarak karbonik anhidraz inhibitörleri özellikle diüretiklerin neden olduğu H^+ atılımındaki artış ve metabolik asidozun düzeltilmesinde faydalı olabilir.

Tablo 9-4: Ozmotik diüretiklerin farmakokinetiği			
İlaç	Oral Biyoyararlanım	Yarılanma Süresi (saat)	Eliminasyon
Gliserin	Oral aktif	0,5- 0,75	~%80 M, ~%20 İ
İzosorbit	Oral aktif	5-9,5	B
Mannitol		0,25-1,7	~%80 B, ~%20 M+S
Üre		1,2	B

Tablo, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır. B: Böbrek, S: Safra, M: Metabolizma, İ: İdrar.

Toksisite, Yan Tesirler, Kontrendikasyonlar ve İlaç Etkileşimleri

Karbonik anhidraz inhibitörlerinin ciddi toksik reaksiyonları azdır fakat bu ilaçlar sülfonamid türevleridir ve diğer sülfonamidler gibi kemik iliği depresyonu, cilt toksisitesi, sülfonamid benzeri renal lezyonlar ve alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Yüksek dozlarda birçok hastada baş dönmesi ve paresteziye neden olabilir. Aşağıda belirtildiği gibi en fazla üriner alkalizasyon veya metabolik asidoza neden olur.

1. Hepatik ensefalopatiye neden olan veya kötüleş-tiren (ilaç, sirozlu hastalarda kontrendikedir) sistemik dolaşıma amonyağın (NH₃) katılması,
2. Alkali idrarda Ca²⁺ fosfat tuzlarının çökmesine bağlı kalkulus oluşumu ve üretral kolik,
3. Metabolik ve respiratuvar asidozun kötüleşmesi (ilaçlar hiperkloremik asidozda ve şiddetli KOAH'ta kontrendikedir),
4. Zayıf organik bazların idrarla atılımının azalması.

OZMOTİK DİÜRETİKLER

Ozmotik diüretikler glomerülden kolayca süzülen, renal tübülün çıkan kolundan reabsorbe olan ve nispeten inert farmakolojik ilaçlardır. Ozmotik diüretikler, plazma ve tübüler sıvının osmolalitesini artıran hipertonic solüsyonlardır (Tablo 9-3). Ozmotik diüretikler içerisinde en fazla mannitol ve gliserin kullanılmaktadır.

Etki Mekanizması ve Yeri

Ozmotik diüretikler farklı mekanizmalarla GFR'yi artırmasına karşın GFR çok az değişir. Ozmotik diüretikler hem proksimal hem de henle kıvrımında etkilidir. Asıl etki yeri henle kıvrımıdır. Proksimal tübülde;

ozmotik diüretikler, interstisyel bölgeye suyun osmolalitesini azaltır ve reabsorbe olmaz. Filtratın osmolalitesinin yükselmesine ve Na⁺ konsantrasyonunun düşmesine neden olur. Böylece suyun reabsorpsiyonu azalır; su ile birlikte Na⁺ ve Cl⁻ iyonlarının da reabsorpsiyonu azalır. Bu nedenle Na⁺ reabsorpsiyonunun sonlandığı noktaya lüminal Na⁺ konsantrasyonunu azaltır. Ozmotik diüretikler intraselüler kompartmandan su çekerek ekstraselüler sıvı hacmini artırır. Kan viskozitesi azalır ve renin salıverilmesi inhibe olur. Bu etkiler renal kan akımını artırır ve renal medüler kan akımındaki artış renal medulladan NaCl⁻ ve üreyi uzaklaştırır; bu nedenle medüler toksisite azalır. Medüler toksisitedeki azalma ATL'ye giren tübüler sıvıda NaCl⁻'nin konsantrasyonunu kısıtlayan DTL'den suyun çıkarılmasındaki azalmaya neden olur. Bu son etki ATL'deki NaCl⁻'nin pasif reabsorpsiyonunu azaltır. Ayrıca ozmotik diüretikler TAL'den Mg²⁺ reabsorpsiyonunu da inhibe eder.

Ozmotik diüretikler Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cl⁻, HCO₃⁻ ve P'yı kapsayan yaklaşık tüm elektrolitlerin idrarla atılımını artırır.

Farmakokinetiği

Ozmotik diüretiklerle ilgili farmakokinetik veriler Tablo 9-4'te verilmiştir. Gliserin ve izosorbitler oral olarak verilebilir; mannitol ve üre ise İV verilir. Mannitol tozu bronşiyal hiperreaktivite testinde inhalasyon yoluyla kullanılır.

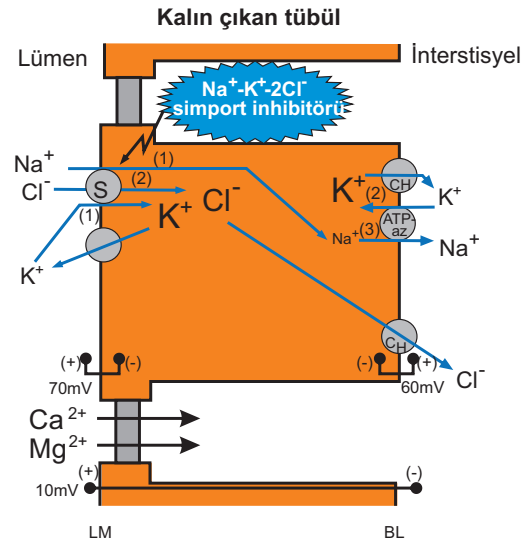
Terapötik Kullanımları

Mannitol için kullanım alanlarından biri diyaliz dengesizlik sendrom tedavisidir. Hemodiyalizle ekstraselüler sıvıda çözünmüş maddelerin uzaklaştırılması, ekstraselüler sıvının osmolalitesinde azalmayla sonuçlanır. Sonuç olarak su ekstraselüler kompartmandan

intraselüler kompartmana hareket eder; hipotansiyon ve SSS sendromlarına (baş ağrısı, bulantı, kas kramp-ları, huzursuzluk, SSS depresyonu ve konvülsiyonlar) neden olur. Ozmotik diüretikler ekstraselüler sıvının osmolalitesini artırır ve bu nedenle su ekstraselüler kompartmana kaçar. Plazma ozmotik basıncını artırarak göz ve beyinden suyu çeker. Ozmotik diüretikler oküler cerrahide gerekli olan hastalarda hem preope-ratif hem de postoperatif basınçta kısa süreli azalma sağladığı için glokomun akut nöbetleri boyunca intra-oküler basıncı kontrol etmek için kullanılır. Mannitol travmatik beyin hasarlı hastalarda intrakraniyal basıncı kontrol etmede ve nörocerrahiden önce ve sonra sereb-ral ödem tedavisinde seçilecek ilaçtır. Mannitol akut böbrek hasarını tedavi etmek veya önlemek için sık kullanılır fakat mannitolün renal verimi düzeltip dü-zeltmediği tartışmalıdır. Mannitolün FDA tarafından onaylanan diğer endikasyonları; salisilat, barbitürat, bromitler ve lityum toksisitesinde renal klerensi artır-mak için ve bronşiyal hiperaktivite teşhisi, transüretal işlemler boyunca ani hemolitik ürolojik irrigasyonları kapsar.

Toksiste, Yan Tesirler, Kontrendikasyonlar ve İlaç Etkileşimleri

Ozmotik diüretikler ekstraselüler sıvıya dağılır ve ekstraselüler osmolaliteye katkı sağlar, bu yüzden su intraselüler kompartmandan uzaklaşır ve ekstraselüler sıvı hacmi genişler. Kalp yetmezliği veya pulmoner konjesyonlu hastalarda bu durum pulmoner ödeme ne-den olur. Suyun uzaklaşması baş ağrısı, bulantı, kus-mayı kapsayan genel yan tesirlere hiponatremi de ne-den olur. Buna karşın elektrolitlere göre daha fazla su kaybı hipernatremi ve dehidratasyona neden olur. Oz-motik diüretikler şiddetli renal hastalığı olan hastalarda kontrendikedir. Üre, kanama oluştursa trombozis veya ağrıya neden olabilir ve kan amonyak düzeyi artma ris-kinden dolayı karaciğer fonksiyon bozukluğu olan has-talara verilmemelidir. Hem mannitol hem de üre aktif kraniyal kanamalı hastalarda kontrendikedir. Gliserin metabolize olur ve hiperglisemiye neden olabilir.



Şekil 9-5: Kıvrım diüretiklerinin etki mekanizması. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

Na⁺-K⁺-2Cl⁻ SİMPORT İNHİBİTÖRLERİ: KIVRIM DİÜRETİKLERİ

Kıvrım ve yüksek etkili diüretikler henle kıvrımı-nın TAL'ında Na⁺-K⁺-2Cl⁻ simportunu inhibe eder. Bundan dolayı kıvrım diüretikleri ismi verilmiştir. Proksimal tübül filtre edilen Na'nın yaklaşık %65'ini reabsorbe ettiği halde proksimal tübülde kısıtlı etkiye sahiptir çünkü TAL, proksimal tübülden geriye kalan çoğunu reabsorbe edebilme kapasitesine sahiptir. Buna karşın TAL'de Na⁺-K⁺-2Cl⁻ simport inhibitörleri, güç-lü natriüretik etkiye sahip olduğundan yüksek tavanlı diüretik olarak da isimlendirilir (Şekil 9-5).

Filtre edilen sodyumun yaklaşık %25'i TAL tara-fından reabsorbe edilir.

Na⁺-K⁺-2Cl⁻ simport inhibitörlerinden sadece furosemit, bumetanit, etakrinik asit ve torsemit piyasada bulunur. Furosemit ve bumetanidin oral ve enjektabl formülasyonları bulunmaktadır. Furosemit ve bumetanit, sülfonamid zinciri içerirken; etakrinik asit fenoksiasetik asit türevidir, torsemit bir sülfonilüredir. Torsemidin oral formülasyonları piyasada bulunur, etanikrinat sodyum enjektabl olarak ve oral tablet olarak piyasada bulunur.

Tablo 9-5: Kıvrım diüretiklerinin farmakokinetiği				
İlaçlar	Potens	Oral Biyoyararlanım	Yarılanma ömrü (saat)	Eliminasyon
Furosemit	1	~%60	~1,5	~%65 B, ~%35 M
Bumetanit	40	~%80	~0,8	~%62 B, ~%38 M
Etakrinik asit	0,7	~%100	~1	~%67 B, ~%33 M
Torsemit	3	~%80	~3,5	~%20 B, ~%80 M
Azosemit	1	~%12	~2,5	~%27 B, ~%63 M
Piretanit	3	~%80	0,6-1,5	~%50 B, ~%50 M

Tablo, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır. B: Böbrek, M: Metabolizma.

Etki Mekanizması ve Etki Yeri

Bu ilaçlar lümeninden epitel hücrelerine Na^+ , K^+ , Cl^- geçişini sağlayan ve TAL'de bulunan $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ simporturunu inhibe ederek etkilerini gösterir (Şekil 9-5). Bu simportur inhibitörleri nefronun bu segmentinde tuz taşıyan fonksiyonunu bloke eder ve bu ilaçların simporturın transmembran bölgesinde bulunan Cl^- bağlanma bölgesine tutunduğu gösterilmiştir; fakat yapılan son çalışmalar bu görüşü tartışmalı hale getirmiştir. $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ simportur inhibisyonu da bu kationların reabsorpsiyonu için dominant sürükleyici güç olan transepitelyal potansiyel farkını yok ederek TAL'de Ca^{2+} ve Mg^{2+} reabsorpsiyonunu da inhibe eder.

$\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ simporturlar birçok salgı ve absorbe edici epitelde bulunur; iki farklı $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ simportur vardır "absorbtif" simporturlar (ENCC2, NKCC2, BSC1 olarak isimlendirilir) sadece böbrekte eksprese olur, talin apikal membran ve subapikal intraselüler veziküllerde bulunur ve sAMP, PKA yolakla düzenlenir. Bir diğeri "sekretuar" simportur (ENCC3, NKCC1 veya BSC2) yaygın olarak eksprese olan bir proteindir ve epitel hücrelerinde bazolateral membranda yerleşmiştir. Sekretuar simportur için kıvrım diüretiklerinin afinitesi absorbtif simporturlardan daha azdır. $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ simporturundaki mutasyonlar Bartter Sendromu olarak isimlendirilen kalıtsal hipokalemik alkalozu neden olur.

İdrar Atılımı Üzerinde Etkileri

Kıvrım diüretikleri belirgin olarak (filtre edilen Na'nın %25'ine kadar) idrar Na^+ ve Cl^- atılımını artırır; Ca^{2+} ve Mg^{2+} atılımını da artırır. Furosemit, yaygın karbonik anhidraz enzim inhibe edici aktiviteye sahip

tir ve bu nedenle HCO_3^- ve fosfatın idrar atılımını artırır. Tüm $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ simportur inhibitörleri idrar potasyum ve filtre edilebilir asit sekresyonunu artırır. Bu etki distal tübüle artan Na^+ ulaşımına bağlıdır. Artan K^+ ve H^+ atılımına katkı sağlayan diğer mekanizmalar toplayıcı kanal tarafından iyon sekresyonu akışına bağlı artış, nonozmotik vazopresin salıverilmesi ve RAS ekseninin aktivasyonudur.

Gerçekte kıvrım diüretikleri ürik asit atılımını artırır; kronik verilmesi azalan ürik asit atılımıyla sonuçlanır. Ürik asit atılımı üzerinde kıvrım diüretiklerinin kronik etkileri proksimal tübülde organik asit salgı mekanizması için diüretikle ürik asit arasındaki yarışma veya hacim azalmasına veya artan proksimal tübül transportuna bağlı olabilir. Asemptomatik hiperürisemi kıvrım diüretiklerinin genel sonucudur fakat ağırlı gut olayları nadiren kaydedilmiştir. $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ simportur inhibitörleri TAL'de aktif NaCl reabsorpsiyonunu bloke ederek hipertonic medüler interstisyumu meydana getiren mekanizmada kritik basamağı etkiler. Bu nedenle, kıvrım diüretikleri böbreğin idrarı konsantre edebilmesini bloke eder.

TAL kısmen dilüe segment olduğu için $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ simportur inhibitörleri diürezis boyunca böbreğin dilüe idrarı atılmasını önemli ölçüde bozar.

Renal Hemodinamikler Üzerine Etkileri

Hacim azalması sıvı kaybı yerine konarak önlenirse $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ simportur inhibitörleri genel olarak total GFR'yi artırır ve orta kortekse GFR'nin yeniden dağılımını sağlar. GFR indeksindeki artışın mekanizması bilinmemektedir fakat PG'ler rol oynayabilir.

NSAİİ'ler GFR'de PG-aracılı artışları kısmen önleyerek kıvrım diüretiklere cevabı azaltır. Kıvrım diüretikleri, makula densaya tuz transportunu inhibe ederek negatif *feedback* bloke ederek makula densenin tübüler sıvıdaki NaCl konsantrasyonuna duyarlılığını azaltır. Bu nedenle, karbonik anhidraz inhibitörlerinden farkı; kıvrım diüretikleri negatif *feedback* aktive ederek GFR'yi azaltmaz. Kıvrım diüretikleri, renin salıverilmesinin güçlü stimülatörüdür. Bu etki, makula densa tarafından NaCl transportu etkilemesine bağlıdır ve hacim azalması oluşursa, sempatik sinir sistemi refleks aktivasyonu ve intrarenal baroreseptör mekanizmanın uyarılmasına neden olur.

Diğer Etkiler

Kıvrım diüretikleri, özellikle furosemit sistemik venöz kapasiteyi belirgin olarak artırır ve bu nedenle sol ventrikül diyastolik basıncı azalır. PG'ler tarafından aracılık edilen bu etki intakt böbrekte gereklidir ve diürezis meydana gelmeden önce bile pulmoner ödemli hastalarda yararlıdır. $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ simportır inhibitörlerinin yüksek dozları, birçok dokuda elektrolit transportunu inhibe edebilir. Bu etki klinik olarak iç kulakta önemlidir ve özellikle işitme bozukluğu olan hastalarda ototoksisiteyle sonuçlanabilir.

Farmakokinetiği

Tablo 9-5'te $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ simportır inhibitörü ilaçların bazı farmakokinetik özelliklerine yer verilmiştir. Bu ilaçlar plazma proteinlerine geniş ölçüde bağlandığı için tübüllere geçişi sınırlıdır fakat bunlar proksimal tübülde organik asit transport sistemiyle etkin olarak salgılanır ve bu yüzden talin lümenal membranda $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 'ye bağlanır. Furosemidin yaklaşık %65'i idrarla değişmeden atılır ve geriye kalan kısmı böbrekte glukronik asit konjugatına dönüşür; bu nedenle renal hastalıkta etki süresi uzar. Bumetanit ve torsemit önemli ölçüde karaciğerde metabolizmaya uğrar; bu yüzden karaciğer hastalığında kıvrım diüretiklerinin eliminasyon yarı ömrü uzar. Furosemidin oral biyoyararlanımı değişirken (%10-%100) bumetanit ve torsemidin oral biyoyararlanımı oldukça yüksektir.

Sınıf olarak, kıvrım diüretikleri kısa eliminasyon yarı ömrüne sahiptir; piyasada uzun süre salıverilen

preparatları bulunmaz. Sonuç olarak doz aralığı tübüler lümende kıvrım diüretiklerinin etkilerini sürdürecektir kadar çok kısadır. Torsemit diğer ilaçlardan daha uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir. Tübüler lümende kıvrım diüretiklerini konsantrasyonu azaldığında nefronlar total vücut sodyumu üzerinde kıvrım diüretiklerinin aşırı etkisini önleyen belirgin olarak Na^+ reabsorpsiyonunu başlatır. "Postdiüretik Na^+ retansiyonu" fenomeni diyet Na^+ alımını kısıtlayarak veya kıvrım diüretiklerin daha sık verilmesiyle üstesinden gelinebilir.

KIVRIM DİÜRETİKLERİN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Kıvrım diüretiklerinin ana kullanım alanı akut pulmoner ödemdir. Belirgin natirürezisle birlikte venöz kapasitede hızlı artış sol ventrikül dolma basıncını azaltır ve bu nedenle hızla pulmoner ödem giderilir. Kıvrım diüretikleri ekstraselüler hacim azalması ve pulmoner konjesyon minimuma indirilmek istendiğinde kronik konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi için de yaygın olarak kullanılır. Diüretik egzersiz kapasitesi düzelmesi yanında kötüleşen kalp yetmezliği riski ve mortalitede önemli bir azalma sağlar. Furosemit, kalp yetmezliği tedavisi için en yaygın kullanılan kıvrım diüretik olduğu halde kalp yetmezlikli hastalar daha güvenilir absorpsiyon ve diğer ek farmakolojik etkilere bağlı olduğundan torsemidden daha fazla fayda görür.

Diüretikler, hipertansiyon tedavisi için yaygın olarak kullanıldığı halde normal renal fonksiyonlu hastalarda $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ simportır inhibitörleri hipertansiyon için ilk basamak olarak tercih edilmez. Bu, kıvrım diüretiklerin düşük antihipertansif etkinliğine bağlıdır.

Nefrotik sendromda ödem daha ön plandadır, kıvrım diüretikleri ödemli hastalarda tercih edilir. Kıvrım diüretikleri, karaciğer sirozunun ödem ve asit tedavisinde kullanılır; düşük GFR'li hastalarda (<30 mL/dk.) veya tedaviye dirençli hipertansiyonda (TRH) kıvrım diüretikleri seçilecek kritik ilaçlardır. İlaç toksisitesinde kıvrım diüretikleri ilacın renal eliminasyonunu hızlandırmak amacıyla kullanılır. Hacim azalmasını önleyecek (dehidratasyonu önlemek için) izotonik salin verilmesiyle birlikte kıvrım diüretikleri, hiperkalsemi tedavisinde

Tablo 9-6: Tiyazit ve tiyazit benzeri diüretiklerin farmakokinetiği				
İlaçlar	Potens	Oral Biyoyararlanım	Yarılma ömrü (saat)	Eliminasyon
Tiyazit diüretikler				
Bendroflumetiyazit	10	~%100	3-3,9	~%30 B, ~%70 M
Klorotiyazit	0,1	%9-56 (doz bağımlı)	~1,5	B
Hidroklortiyazit	1	~%70	~2,5	B
Metiklotiyazit	10	Bilinmiyor	Bilinmiyor	M
Tiyazit benzeri diüretikler				
Klortalidon	1	~%65	~47	~%65 B, ~%10 S, %25 İ
İndapamid	20	~%93	~14	M
Metolazon	10	~%65	8-14	~%80 B, ~%10 S, ~%10 M

Tablo, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır. B: Böbrek, S: Safra, M: Metabolizma, İ: İdrar.

de kullanılır. Kıvrım diüretikleri, böbreklerin konsantre idrar meydana getirme kapasitesini etkiler; sonuçta hipertonic salınla kombine kıvrım diüretikleri hayatı tehdit eden hiponatremi tedavisinde yararlıdır. Kıvrım diüretikleri doz cevap eğrisi sağa kaydı, yüksek doz kıvrım diüretik gerektiğinde kronik böbrek hastalığı ile ilgili ödemi tedavi etmek için kullanılır.

Toksiste, Yan Tesir, Kontrendikasyon ve İlaç Etkileşimleri

Yan tesirlerin çoğu sıvı-elektrolit denge bozukluğuna bağlıdır. Kıvrım diüretiklerinin aşırı kullanımı total vücut sodyumunun ciddi azalmasına neden olabilir. Bu hipotansiyonla ilgili ekstraselüler sıvı hacmi azalması veya hiponatremi, azalan GFR, dolaşım kolapsi, tromboembolik olaylar ve karaciğer hastalarında hepatik ensefalopati şeklinde kendini gösterebilir. Distal tübülde Na'nın artan konsantrasyonu özellikle renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu ile birlikte olduğunda, hipokloremik alkalozu neden olur. Hipokloremik alkalozu neden olan idrar K^+ ve H^+ atılımına yol açar.

Diyet K^+ alımı yetersizse hipokalemi gelişebilir ve bu hastalar kalp glikozidi kullanıyorsa aritmileri şiddetlenir. Mg^{2+} ve Ca^{2+} atılımı hipomagnezemi (kalp aritmileri için risktir) ve hipokalsemi (nadiren tetaniye yol açar) ile sonuçlanır. Kıvrım diüretikleri postmenopozal kadınlarda osteoporoz riskini artırdığı için kullanılmaktan kaçınılmalıdır.

Kıvrım diüretikleri kulakta tıkanıklık duygusu, vertigo, sağırılık, işitme bozukluğu, kulak çınlaması gibi

belirtilerle kendini gösteren reversibl ototoksisteye neden olabilir. Ototoksiste en sık hızlı venöz uygulama esnasında görülür, bu nedenle furosemid infüzyon hızı 4 mg/dk.'dan fazla olmamalıdır. Etakrinik asit diğer kıvrım diüretiklerinden daha fazla ototoksik etki meydana getirir ve diğer kıvrım diüretiklerini tolere edemeyen hastalarda kullanılmak üzere yedek olarak tutulur. Kıvrım diüretikleri hiperürisemi ve hiperglisemiye neden olabilir ve plazma HDL kolesterolünü azaltırken LDL ve trigliseritlerin plazma düzeyini artırır. Diğer yan tesirleri; ciltte kızarıklık, fotosensitivite, parestezi, kemik iliği depresyonu ve gastrointestinal rahatsızlıkları içerir. Kıvrım diüretiklerin kullanımının kontrendikasyonları; şiddetli Na^+ ve hacim azalması, sülfonamitlere hipersensitivite (sülfonamid türevi kıvrım diüretikler) ve kıvrım diüretiklerinin dozlarına cevap vermeyen anüri durumlarıdır.

İlaç etkileşimleri kıvrım diüretikleri aşağıdaki ilaçlarla birlikte verildiğinde oluşabilir:

- Aminoglikozitler, karboplatin, paklitaksel ve diğerleri (ototoksisteyi artırır)
- Antikoagülanlar (artan antikoagülan aktivite)
- Dijital glikozitler (dijitalin neden olduğu aritmi)
- Lityum (artan plazma lityum düzeyi)
- Propranolol
- Sülfonilüre (hiperglisemi)
- Sisplatin (diüretiklerin neden olduğu ototoksiste artış)

- NSAİİ (diüretik cevap ve salisilatların yüksek dozları ile salisilat toksisitesi)
- Probenesit (azalan diüretik cevap)
- Tiyazit diüretikler (güçlü diüretik etki)
- Amfoterisin B (nefrotoksisite için artan risk ve elektrolit dengesizliğinin şiddetlenmesi)

Na⁺-Cl⁻ SİMPORTIR İNHİBİTÖRLERİ: TİYAZİT GRUBU İLAÇLAR

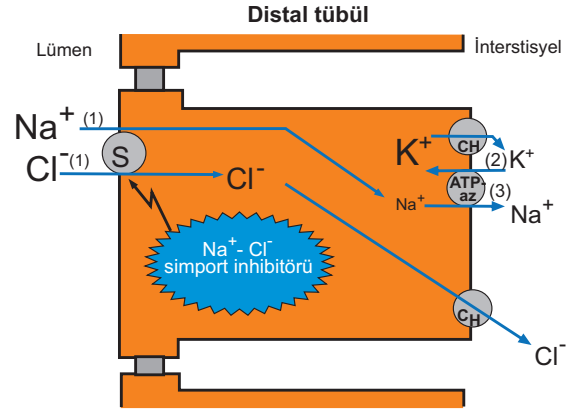
Tiyazit diüretik ismi tüm Na-Cl simport inhibitörleri olarak ifade edilir. Na-Cl simportun orijinal inhibitörleri benzotiadiazin türevleridir. Benzotiadiazin (tiyazit veya tiyazit tip diüretikler) ve farmakolojik olarak tiyazit diüretiklere benzer fakat yapısal olarak farklı olan ilaçları (tiyazit benzeri diüretikler) kapsar. Tablo 9-6'te bu ilaç grubundaki diüretikler verilmiştir.

Etki Mekanizması ve Yeri

Tiyazit diüretikler DCT'de NaCl transportunu inhibe eder; sekonder etki yeri proksimal tübüldür. Şekil 9-6'da DCT'de güncel elektrolit transport mekanizması gösterilmektedir. Transport bazolateral membranda Na⁺ pompası ile sağlanır. Na⁺ için elektrokimyasal gradyentte serbest enerji elektrokimyasal gradyentine karşı epitelyal hücreye Cl⁻ hareket ettiren lüminal membrandaki Na-Cl simportırlarla sağlanır. Klor, Cl⁻ kanalı ile pasif olarak bazolateral membrandan çıkar. Tiyazit diüretikler DCT epitelyum hücrelerinin apikal membranına yerleşen ve böbrekte predominant olarak eksprese olan Na-Cl simportı (ECC1 ve TSC) inhibe eder. Simport ekspresyonu aldosteronla düzenlenir. Na-Cl simportındaki mutasyonlar **Gitelman Sendromu** olarak kalıtsal hipokalemi alkalozu neden olur.

İdrar Atılımı Üzerindeki Etkiler

Na-Cl simport inhibitörleri Na⁺ ve Cl⁻ atılımını artırır. Tiyazitler orta derecede etkilidir (filtre edilen Na⁺ yükünün maksimum ekstraksiyonu %8'dir) çünkü filtre edilen Na⁺ yükünün yaklaşık %90'ı DCT'ye ulaşmadan önce reabsorbe edilir. Bazı tiyazit diüretikler de muhtemelen zayıf proksimal tübül etkileri nedeniyle ve HCO₃⁻ ve fosfat atılımını artıran etki, zayıf karbonik anhidraz inhibitörleridir. Na-Cl simport inhibitör-



Şekil 9-6: Tiyazit ve tiyazit benzeri diüretiklerin etki mekanizması. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

leri kıvrım diürezis için tartışılan aynı mekanizmalar ile titre edilebilir düzeyde K⁺ ve H⁺ atılımını artırır. Akut tiyazit verilmesi ürik asit atılımını artırır. Fakat, ürik asit atılımı kıvrım diüretikler için tartışılan benzer mekanizmalar ile kronik verilmesini müteakiben azalır. Ayrıca, tiyazitler bazolateral kompartmandan lüminal kompartmana nakledilir (Apikal membrandaki OAT₄ antiportı ile). Ca²⁺ atılımı üzerine Na-Cl simport inhibitörlerinin akut etkileri kronik olarak verildiğinde farklıdır. Tiyazit diüretikler Ca²⁺ atılımını kronik verildiğinde azaltır. Mekanizmada DCT'de Ca²⁺ reabsorpsiyonunu artıracak tiyazitlerin direkt etkileri yanında hacim azalmasına bağlı artan proksimal reabsorpsiyon da rol oynar. Tiyazit diüretikler hafif hipomagnezemiye neden olur; uzun süreli tiyazit diüretik kullanımı özellikle yaşlılarda magnezyum eksikliğine neden olabilir. Na-Cl simport inhibitörleri dilüe edici kortikal segmente transportu inhibe ettikleri için tiyazit diüretikleri diürezis boyunca dilüe idrarı böbreğin atabilmesini azaltır. DCT hipertonic medüler interstisyumu oluşturan mekanizmada rol almadığı için, tiyazit diüretikler hidropeni boyunca böbreğin idrarı konsantre edebilmesini değiştirmez. Genelde Na-Cl simport inhibitörleri renal kan akımını etkilemez ve sadece intratübül basıncındaki artışa bağlı olarak GFR'yi azaltır.

Farmakokinetiği

Tablo 9-5'te Na-Cl simportür inhibitörlerinin farmakokinetik parametreleri gösterilmiştir. Bu ilaçlar için geniş yarılanma ömrü aralığı bulunmaktadır. Organik asitler olarak sülfonamidler organik asit sekresyon yolağı ile proksimal tübüle salgılanır. Tiyazitler Na-Cl simportürünü inhibe ederek tübüler lümen girişini hızlandırdığı için, probenesit gibi ilaçlar proksimal tübüle transport için yarışarak tiyazitlere diüretik cevabı azaltabilir. Plazma proteinlerine bağlanma tiyazit diüretikler arasında oldukça farklıdır. Bu parametre tiyazitin tübüllere ulaşımını kolaylaştırır.

Terapötik Kullanımı

Tiyazit diüretikler kalp (kalp yetmezliği), karaciğer (hepatik siroz) ve böbrek (nefrotik sendrom, kronik renal yetmezlik ve akut glomerülonefrit) hastalıkları ile ilgili ödem tedavisi için kullanılır. Metolazon ve indapamid dışında çoğu tiyazit diüretik GFR 30-40 mL/dk.'dan daha az olduğunda etkisizdir. Tiyazit diüretikler hipertansif hastalarda kan basıncını azaltır ve diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte hipertansiyon tedavisi için yaygın olarak kullanılır. Tiyazit diüretikler ucuzdur, diğer antihipertansif ilaçlar kadar etkilidir ve daha iyi tolere edilir. Tiyazitler günde birkaç kez verilebilir, doz titrasyonu gerekmez ve birkaç kontrendikasyona sahiptir. Ayrıca tiyazitler diğer antihipertansif ilaçlarla kombine edildiklerinde additif veya sinerjik etkiye sahiptirler. Tiyazitler içerisinde en fazla reçete edilen hidroklorotiyazit olduğu halde, indapamid gibi diğer tiyazit benzeri diüretikler ve klortalidon hipertansif hastalarda kan basıncını ve kardiyovasküler olayları azaltmak için kullanılır.

İdrar Ca^{2+} atılımını azaltan tiyazit diüretikler bazen nefrolitiazis ve osteoporoz tedavisinde kullanılır. %52'ye kadar idrar hacmini azaltan tiyazit diüretikler, nefrojenik Dİ tedavisi için temel dayanaklardır. Bu durum diüretiklerin idrar hacmini artırması isteğine tuhaf görünse de, tiyazitler böbreklerin serbest su atılımını azaltır. Bunlar proksimal tübül su reabsorpsiyonunu artırır (hacim azalmasına bağlı) ve böbreğin dilüsyonlu idrar oluşturmamasını bloke eder. Bu son etki idrar osmolalitesinde bir artışla sonuçlanır. Diğer halojenler Cl^-

benzer renal işlevlerle atıldığı için, tiyazit diüretikler brom intoksikasyon tedavisi için yararlı olabilir.

Toksiste, Yan Tesirler, Kontrendikasyonlar, İlaç Etkileşimleri

Tiyazit diüretikler nadiren SSS (ör. vertigo, baş ağrısı), GİS; hematolojik ve dermatolojik (ör. fotosensitivite, cilt kızarıklığı) bozukluklara neden olur. Erektile disfonksiyon insidansı, Na-Cl simportür inhibitörlerinin kullanımında diğer antihipertansif ilaçlara göre daha fazla görülür. Genelde tolere edilebilir. Kıvrım diüretikler gibi tiyazitlerin en ciddi yan tesirleri sıvı ve elektrolit dengesi bozuklukları ile ilişkilidir. Bu yan tesirler; ekstraselüler hacim azalması, hipotansiyon, hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi, metabolik alkaloz, hipomagnezemi, hiperkalsemi, hiperürisemi ve hiperlipidemiye neden olur; bazı hastalar yeniden hiponatremi oluşma riski altındadır.

Tiyazit diüretikler de glikoz toleransını azaltır ve latent diabetes mellitus ortaya çıkar. Bozulan glikoz toleransının mekanizmasında glikoz metabolizmasındaki değişimler ve azalan insülin sekresyonunun rol aldığı görülür. Bu durumun hipokalemiye bağlı olduğu düşünülmektedir. K^+ tutucu diüretikle birlikte verildiğinde hiperglisemi azalır. Önemli olarak tiyazit neden olduğu diabetes mellitus aynı kardiyovasküler hastalıkla ilgili değildir. Tiyazitlerin neden olduğu hipokalemi de hipertansiyonlu hastalarda tiyazitler tarafından sağlanan kardiyovasküler korunma ve antihipertansif etkileri de bozar. Tiyazit diüretikler LDL kolesterol, total kolesterol ve total plazma trigliseritlerin plazma düzeyini de azaltabilir. Tiyazit diüretikler sülfonamidlere hipersensitivitesi olan bireylerde kontrendikedir. Tiyazit diüretikler antikoagülanlar, gut tedavisinde kullanılan ürikozürük ilaçlar, sülfonilüreler insülinin etkisini azaltır ve anestezipler, diazoksit, dijital glikozidler, lityum, kıvrım diüretikleri ve vitamin D'nin etkilerini artırabilir. Tiyazit diüretiklerin etkinliği NSAİİ'lar, nonselektif veya selektif COX-2 inhibitörleri ve safra asit tutucular tarafından azaltılabilir. Amfoterisin B ve kortikosteroidler tiyazit diüretiklerin neden olduğu hipokalemi riskini artırır. Muhtemel letal etkileşmelerde, tiyazit diüretiklerin neden olduğu K^+ azalması QT aralığını azal-

tan (ör. kinidin, dofetilid, arsenik trioksit) ilaçlarla alındığında ölümcül ventriküler aritmilere neden olabilir.

POTASYUM TUTUCU DİÜRETİKLER

Aldosteron Reseptör Antagonistleri

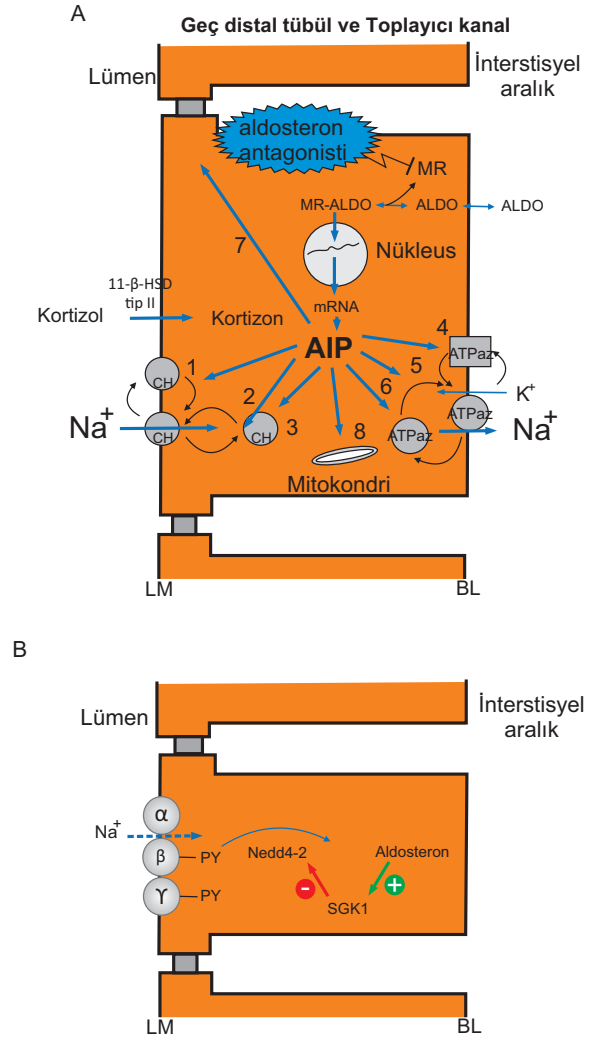
Mineralokortikoidler su ve tuz retansiyonuna neden olur ve spesifik mineralokortikoid reseptörüne (MR) bağlanarak K^+ ve H^+ atılımını artırır. İki MR antagonisti spironolakton ve eplerenon piyasada bulunmaktadır.

Etki Mekanizması ve Yeri

Distal tübül sonunda ve toplayıcı kanal (öncelikle kortikal toplayıcı kanal) epitel hücreleri yüksek aldosteron afinitesi ile sitozolik MR'leri bulundurur. Aldosteron MR'ye bağlandığında MR-aldosteron kompleksi nükleusa transloke olur ve aldosteronun indüklediği protein (AİP)'ler olarak isimlendirilen birçok genin ekspresyonunu düzenler (Şekil 9-7). AİP'ler distal tübül sonunda ve toplayıcı kanallarda Na^+ reabsorpsiyonuna aracılık eden birçok sistem unsurlarının aktivasyonunu, üretimini, tahribini, yerleşimini etkiler (Şekil 9-7A). Sonuç olarak, transepitelyal $NaCl$ transport artırılır ve böylece lümen negatif transepitelyal voltaj artar. Son etki tübüler lumene K^+ ve H^+ sekresyonu için sürükleyici gücü artırır.

A. Na^+ retansiyonu üzerinde aldosteron etkileriyle ilgili genel bakış. Mineralokortikoid reseptör (MR) etkileşimle aldosteron ile Na^+ kontrolünü sağlayan yollar.

1. Membrana bağlı Na^+ kanallarının aktivasyonu
 2. Na^+ kanalı (ENAC) inhibe edilmiş membrandan uzaklaşır.
 3. Na^+ kanallarının de novo sentezi
 4. Na^+ , K^+ ATPaz'ın aktivasyonu
 5. Na^+ , K^+ ATPaz'ın de novo sentezi
 6. Sitozolden membrana Na^+ , K^+ ATPaz'ın yeniden dağılımı
 7. Sıkı kavşakların permabilitesindeki değişiklikler
 8. ATP'nin artan mitokondriyal üretimi
- Kortizol de mineralokortikoid reseptörleri için afi-



Şekil 9-7: Distal tübül sonu ve toplayıcı kanallarda aldosteronun etkileri ve aldosteron antagonistlerinin diüretik etkileri. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

niteye sahiptir fakat 11-β-hidroksisteroit dehidrogenaz (HSD) tip 2 ile hücrede inaktive edilir.

B. Membran ENAC üzerinde aldosteron etkilerinin detayları. ERK sinyaller yıkımına yol açan, ENAC yaygın bulunan, ubiquitin protein ligaz Nedd 4-2 ile etkileşimlerine duyarlı kılan ENAC'ın unsurlarını fosforile eder. ENAC ile Nedd-2 etkileşimi ENAC birkaç prolin-tirozin-prolin (PY) motifleriyle oluşur. ALDO serum ve glikokortikoid indüklediği lösin çinko protein (GILZ; TSC22D3) ekspresyonu artırır. SGK-1 Nedd

4-2'yi fosforile ederek inaktive eder; 14-3-3 dimerler Nedd4-2deki fosforlanmış bölgeye bağlanarak stabilize eder. Fosforile olmuş Nedd 4-2 artık ENAC'ın PY kısmı ile etkileşmez. Sonuç olarak, ENAC hücreye artan girişine neden olan membranda kalır. GILZ SGK1'i stabilize eder, etkisini artırır ve ERK sinyali ve ENAC fosforilasyonu azalır, bu etkiler distal tübül ve toplayıcı kanalın hücre membranında daha aktif ENAC'a yol açar.

AİP, aldosteronun-indüklediği protein; ALDO, aldosteron; CH, iyon kanalı; BL, bazolateral membran; LM, lümenal membran; MR, mineralokortikoid reseptör.

Spironolakton ve eplerenon gibi ilaçlar MR'ye aldosteronun bağlanmasını kompetitif olarak inhibe ederler. MR-aldosteron kompleksinden farklı olarak, MR-spironolakton veya MR-eplerenon kompleksi AİP'lerin sentezini indüklemeyiz. Spironolakton ve eplerenon aldosteronun biyolojik etkilerini bloke ettiği için, bu ilaçlar aldosteron antagonistleri olarak tanımlanır. MR antagonistleri diürezis oluşturmak için tübül lümenine geçmesi gerekmeyen tek diüretiktir.

ENAC'ın hem β hem de γ alt ünitesi PY motif olarak isimlendirilen C terminallerinde spesifik bölgeye sahiptir. PY motif ubiquitin ligaz Nedd 4-2 (ENAC yaygın bulunan protein) ile etkileşir (Şekil 9-7B) ve proteozom tarafından tahrip için hedefir. Aldosteron SGK-1'in ekspresyonunu artırır; SGK-1 (serum ve glokokortikoid uyarılmış kinaz 1) Nedd 4-2'yi fosforile ederek inaktive olur. Bu nedenle, aldosteron lümenal membranda ENAC ekspresyon artışına neden olan, ENAC'ın proteozom aracılı yıkımı ve internalizasyonunun azalmasıyla sonuçlanır. Liddle sendromu, sodyum retansiyonu ve şiddetli hipertansiyon ile karakterize otozomal dominant monogenik hastalıktır. ENAC'ın MR-bağımsız aşırı ekspresyonuna yol açan, ENAC'nin yan β ya da γ alt ünitesinin PY motifinde mutasyonlara neden olur. Bu nedenle, Liddle sendromu ENAC inhibitörlerine cevap verir fakat MR antagonistlerinden etkilenmez.

İdrar Atılımı Üzerinde Etkileri

MR antagonistlerinin etkisi lümenal atılım üzerin-

de renal ENAC inhibitörlerinin etkilerine benzerdir. Na^+ kanal inhibitörlerinden farkı, MR antagonistlerinin klinik efikasitesi endojen aldosteron düzeylerinin bir fonksiyonudur. Daha yüksek aldosteron düzeyleri idrar atılımında MR antagonistlerinin daha fazla etkin olması demektir. MR antagonistleri negatif *feedback*in değiştirilmesi ve renal hemodinami üzerinde etkili değildir.

Diğer Etkiler

Spironolakton progesteron ve androjen reseptörlerine karşı az da olsa inhibitor etkiye sahiptir. Bundan dolayı jinekomasti, impotans, menstrüel düzensizlikler gibi yan tesirlere neden olur. 9-11-epoksit grubuna sahip, eplerenon progesteron ve androjen reseptörlerine çok az afiniteye sahiptir (spironolaktonla karşılaştırıldığında sırasıyla $<1\%$ ve $<0,1\%$). Yüksek spironolakton konsantrasyonları steroid hidroksilazı inhibe ederek steroid biyosentezini etkiler fakat bu amaçla kullanılmaz.

Farmakokinetiği

Spironolakton kısmen absorbe edilir (65%), yaygın olarak metabolize edilir; enterohepatik dolaşıma girer ve yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır. Spironolakton kısa yarı ömre ($t_{1/2}$: 1,6 saat) sahip olduğu halde, uzun yarı ömre sahip olan aktif bileşiği kanrenona metabolize olur. Spironolaktonun $t_{1/2}$ 'si sirozlu hastalarda 9 saat sürer. Eplerenon iyi oral biyoyararlanıma sahiptir. Özellikle 5 saat $t_{1/2}$ ile inaktif metabolitlere CYP3A4 ile metabolize edilerek elimine edilir. Kanrenon ve K-kanrenoat da klinikte kullanılır. Kanrenon aktif değildir fakat kanrenona dönüşerek etkisini gösterir.

Aldosteron Antagonistlerinin Klinik Farmakolojisi

MR antagonistleri ödem ve hipertansiyon tedavisinde tiyazit veya kıvrım diüretikler ile birlikte kullanılır. Böyle kombinasyonlar daha az K^+ homeostazis bozukluğuna neden olarak ödem sıvısının artan mobilizasyonu ile sonuçlanır. MR antagonistleri primer hiperaldosteronizm (adrenal adenomlar veya bilateral adrenal hiperplazi) ve sekonder aldosteronizm (kalp yetmezliği, karaciğer sirozu, nefrotik sendrom ve şiddetli asit) ile ilgili refrakter ödeme bağlı rezistans hi-

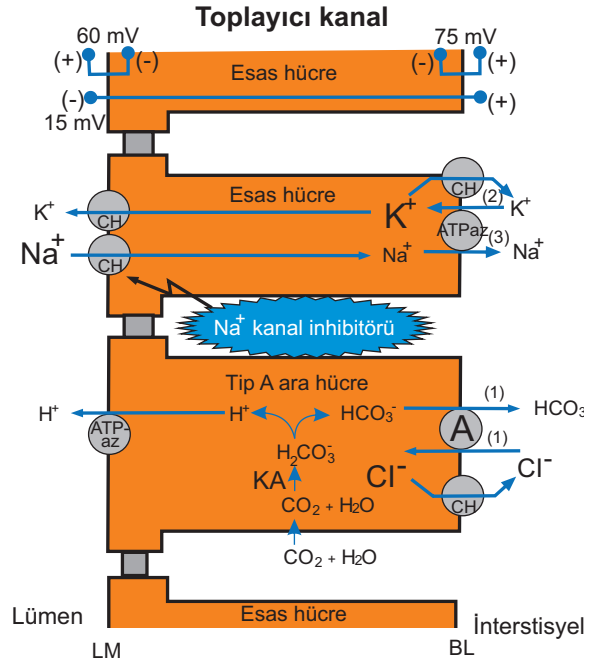
pertansiyon tedavisinde seçilecek diüretik ilaçtır. Hepatik sirozlu hastalarda standart tedaviye ilave edilen MR antagonistleri azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda önemli düzeyde morbidite ve mortaliteyi azaltır.

MR antagonistleri 3-6 gün tedavi uygulanırsa, miyokart enfarktüsüne bağlı sistolik disfonksiyonlu hastalarda mortaliteyi azaltabilir. Diyastolik disfonksiyonlu hastalarda ise MR antagonistlerinin kullanılması tartışmalıdır. Böyle hastalarda MR antagonistleri sol ventrikül sonu-diyastolik dolma, sol ventrikül *remodelling* ve nörohumoral aktivasyonu düzeltir fakat maksimal egzersiz kapasitesi, hayat kalitesi, mortalite veya kalp yetmezliği için hastanede yatırılmasını düzeltmez. MR antagonistleri ventriküler aritmileri ve ani kardiyak ölümü de azaltabilir.

MR antagonistleri kronik böbrek hastalığı olanlarda proteinüriyi azaltır. Spironolakton antiandrojenik etkiye sahiptir. Eplerenonda bu yan tesir görülmez. Hirsutizm ve akne tedavisinde etkinliği zayıf olduğu için FDA tarafından onaylanmamıştır. Spironolaktonun androjenik reseptör üzerindeki parsiyel etkisine bağlı olarak prostat kanserinin kötüleşmesine neden olabilir.

Toksiste, Yan Tesir, Kontrendikasyon, İlaç Etkileşimleri

Hiperkalemi MR antagonistlerinin ana sorunudur. Bu nedenle bu ilaçlar hiperkalemi hastalarda ve hiperkalemi gelişme riski olanlarda kontrendikedir. MR antagonistleri sirozlu hastalarda metabolik asidoza neden olabilir. Salisilatlar kanrenonun tübüler sekresyonunu ve spironolaktonun diüretik etkisini azaltabilir. Spironolakton kardiyak glikozitlerin klerensini değiştirebilir. Spironolakton; jinekomasti, impotans, azalan libido, menstrüel düzensizlik, diyare, gastrit, gastrik kanama ve peptik ülser neden olabilir. SSS yan tesirleri; uyuşukluk, letarji, ataksi, konfüzyon ve baş ağrısını kapsar. Spironolakton cilt kızarıklıkları ve nadir de olsa kan diskrazisine neden olabilir. CYP3A4'ün güçlü inhibitörleri eplerenonun kan düzeyini artırabilir. Eplerenonun hiperkalemi ve Gİ bozukluklardan başka yan tesiri bulunmaz.



Şekil 9-8: Na⁺ kanal inhibitörlerinin diüretik etki mekanizması. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

SODYUM KANAL İNHİBİTÖRLERİ

Triamteren ve amilorit klinikte kullanılan bu gruptan sadece iki ilaçtır. Her iki ilaç NaCl atılımında küçük artışlara neden olur. Genelde K⁺ atılımını artıran diğer diüretiklerin etkilerini önlemek için kullanılır. Sonuçta; triamteren ve amilorit, spironolakton ve eplerenon ile birlikte K⁺ tutucu diüretikler olarak sınıflandırılır.

Her iki ilaç organik bazdır, proksimal tübülde organik baz salgı mekanizması ile nakledilir ve benzer etki mekanizmalara sahiptir (Şekil 9-8). Son distal tübül ve toplayıcı kanallardaki ana hücreler lümenal membranlarında, bazolateral Na⁺ pompası ile oluşturulan elektrokimyasal gradyent altındaki hücreye Na⁺ girişi için ilgili yolağı sağlayan epitelyal sodyum kanalına (ENAC) sahiptir. Na⁺ için lümenal membranın daha yüksek permeabilitesi lümenal membranı depolarize eder fakat lumen negatif transpitelyal potansiyel farkı oluşturan bazolateral membranı etkilemez. Bu, transepitelyal voltaj lümenal membrandaki K⁺ kanalları ile lümene K⁺ sekresyonu için önemli sürükleyici gücü

Tablo 9-7: Amilorit ve triamteren'in farmakokinetiği.

İlaç	Potens	Oral Biyoyararlanım	Yarılanma Ömrü (saat)	Eliminasyon
Amilorit	1	%15-25	~21	B
Triamteren	0,1	~%50	~4	M

Tablo, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır. B: Böbrek, M: Metabolizma.

sağlar. Son distal tübül ve toplayıcı kanalda K^+ sekresyonunun aşırı regülasyonunda birkaç sinyal mekanizması görev yapar. Karbonik anhidraz inhibitörleri, kıvrım diüretikleri, tiyazit diüretikler artan K^+ ve H^+ atılımı ile ilgili olan bir durum, son distal tübül ve toplayıcı kanala Na^+ ulaşımını artırır.

Amilorid ve triamteren kanal deliğindeki bir yere bağlanarak son distal tübül ve toplayıcı kanallarda ana hücrelerin lüminal membranında ENAC'ları bloke eder. ENAC'lar üç alt üniteden oluşur (α , β , γ). Alfa alt ünite kanal aktivitesi için yeterli olduğu halde, maksimum Na^+ permeabilitesi iki α alt ünite, bir β alt ünite, bir γ alt üniteden oluşur. Proteolitik parçalanmayı içeren, kompleks tam olarak anlaşılmamış mekanizmalar ENAC'leri düzenler.

İdrar Atılımı Üzerine Etkileri

Distal tübül sonu ve toplayıcı kanal filtreleri çözünmüş maddeleri reabsorbe edecek kısıtlı kapasiteye sahiptirler; bu nedenle nefronun bu kısmında Na^+ kanal blokajı sadece hafif bir şekilde Na^+ ve Cl^- atılımını (filtre edilenin %2) sağlar.

Na kanallarının blokajı lümen negatif transepitelyal voltajı azaltarak, lüminal membranı hiperpolarize eder. Lümen negatif potansiyel farkı normal olarak katyon reabsorpsiyonunu engellediği ve katyon sekresyonunu kolaylaştırdığından lümen negatif voltajın azalması K^+ , H^+ , Ca^{2+} ve Mg^{2+} atılım oranını azaltır. Hacim büyümesi proksimal tübülde ürik asit reabsorpsiyonunu artırabilir; bu nedenle amilorit ve triamteren'in kronik verilmesi ürik asit atılımını azaltabilir. Amilorit ve triamteren renal hemodinamikler üzerinde çok az etkili veya etkisizdir ve negatif *feedback* değiştirmez.

Farmakokinetiği

Tablo 9-7'de amilorit ve triamteren için farmakodinamik veriler gösterilmiştir. Amilorit değişmemiş

şekilde idrardan elimine edilir. Triamteren 4-hidroksitriamteren sülfat, aktif metabolite karaciğerde metabolize edilir. Bu metabolit idrarla atılır. Bu nedenle, triamteren toksisitesi hem karaciğer hastalığı hem de renal yetmezlikte görülebilir.

Terapötik Kullanımı

Na kanal inhibitörleri hafif natriürezise neden olduğundan, bu ilaçlar ödem veya hipertansiyon tedavisinde nadiren kullanılır; diğer diüretiklerle birlikte kullanıldığında yararlıdır. Na^+ kanal inhibitörlerinin birlikte verilmesi tiyazit ve kıvrım diüretiklerine diüretik ve antihipertansif cevabı artırır. Daha önemlisi Na^+ kanal inhibitörlerinin K^+ atılımını azaltabilmesi plazma K^+ değerlerini normale getiren tiyazit ve kıvrım diüretiklerinin kaliüretik etkilerini önler.

Liddle Sendromu Na^+ kanal inhibitörleri ile etkin olarak tedavi edilebilir. Aerosol amiloridin kistik fibrozisli hastalarda mukosilyer klerensi düzelttiği gösterilmiştir. Amilorit, solunum epitelyum hücrelerinin yüzeylerinden Na^+ absorpsiyonunu inhibe ederek solunum sekresyonunun hidrasyonunu artırır ve bu nedenle mukosilyer klerensi düzeltir. Amilorit, lityumun neden olduğu nefrojenik DI için yararlıdır. Çünkü toplayıcı tübül hücrelerine lityum transportunu bloke eder.

Toksiste, Yan Tesir, Kontrendikasyon, İlaç Etkileşimleri

Renal Na^+ kanal blokerlerinin en tehlikeli yan tesiri hayatı tehdit edebilen hiperkalemidir. Sonuç olarak, amilorit ve triamteren hiperkalemi gelişmesi yüksek riskli hastalar (ör. renal yetmezlikli hastalar, diğer K^+ tutucu diüretik alan hastalar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü alan hastalar) veya K^+ takviyesi alanlar yanında hiperkalemi hastalarda kontrendikedir. Hatta NSAİİ'ler Na^+ kanal inhibitörü alan hastalarda hiperkalemi ihtimalini artırabilir. Serum K^+ düzeyleri-

nin rutin izlenmesi K^+ tutucu diüretik alan hastalarda gereklidir. Sirozlu hastalar folik asit eksikliğinden dolayı megaloblastozis eğilimindedir ve triamterene zayıf folik asit antagonisti olup bu yan tesiri artırabilir. Triamteren glikoz toleransını da azaltır, fotosensitizasyona, interstisyel nefrite ve böbrek taşlarının oluşumuna neden olabilir. İki ilaç da SSS, GİS, kas iskelet, dermatolojik ve hematolojik yan tesirlere sahiptir. Amiloridin en fazla görülen yan tesirleri bulantı, kusma, diyare ve baş ağrısıdır; triamterende ise bulantı, kusma, bacaklarda kramplar ve baş dönmesi görülebilir.

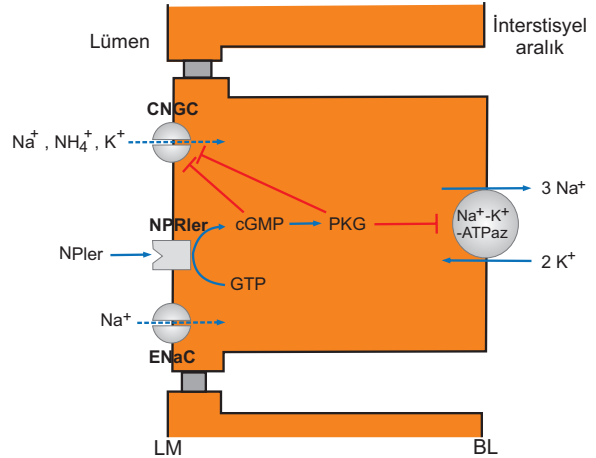
NONSPEŞİFİK KATYON KANAL İNHİBİTÖR İLAÇLAR: NATRİÜRETİK PEPTİTLER (NP)

İnsan fizyolojisinde dört NP bulunmaktadır: atriyal natriüretik peptit (ANP), beyin natriüretik peptit (BNP), C tipi natriüretik peptit (CNP) ve ürodilatin. İMTK (iç medüller toplayıcı kanal) NP'lerin ana etki yeridir.

Üç NP; ANP, BNP ve CNP; sistein rezidüleri arasında disülfid köprüsü ile oluşan homolog 17 üyeli aminoasit halkaya sahiptir. Farklı gen ürünleridir. Ürodilatin de yapısal olarak benzer, ANP aynı prekürsör molekülün değişmiş şekli olarak ortaya çıkar ve N terminale 4 ilave aminoasite sahiptir. ANP ve BNP duvar gerilimine cevap olarak kalpte üretilir, CNP endotel ve renal hücre kökenlidir. CNP; ürodilatin böbrek ve idrarda bulunur. A, B ve C tipleri olarak sınıflandırılan, NPR'ler membran monosporlarıdır. NPRA (ANP ve BNP bağlanır) ve NPRB (CNP bağlanır) guanilat siklaz aktivitesi ve protein kinaz elementi ile etkilenen intraselüler bölgelere sahiptir. NPRC (tüm NP'ler bağlanır) kesik intraselüler bölgeye sahiptir. NP klerensine yardım edebilir. Farklı NP'ler natriürezis, renin ve aldosteron üretiminin inhibisyonu ve vazodilatasyon gibi etkilere sahiptir (Vasküler düz kasta sGMP artışına neden olur). Ventriküler miyokart tarafından meydana gelen endojen peptit olarak aynı 32-aminoasit yapılı, insan rekombinant BNP olan nesiritit klinik kullanım için piyasada bulunmaktadır.

Etki Mekanizması ve Etki Yeri

İç medullar toplayıcı kanal (İMTK) Na^+ 'nın reab-



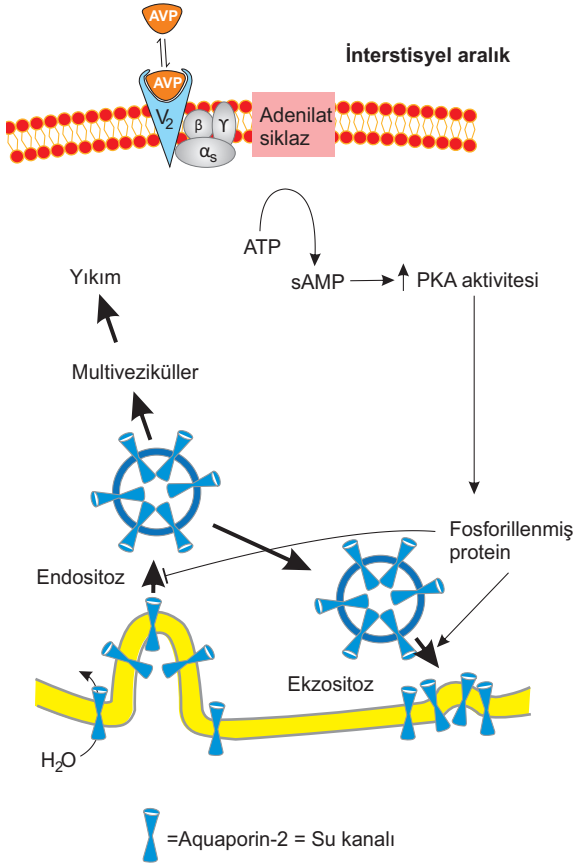
Şekil 9-9: İç medüller toplayıcı kanalda Na^+ transportu ve düzenlenmesi. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

sorbe olduğu nefronun son bölgesidir. Filtre edilmiş Na^+ 'nın %5'i buradan absorbe edilebilir. Nesiritit ve diğer NP'lerin etkileri Na^+ transportörleri üzerinde sGMP etkileri ile aracılık edilir (Şekil 9-9). Na^+ kanallarının iki tipi İMTK'de bulunur. İlki yüksek iletkenli, 28pS nonselektif CNGC (siklik nükleotid bağlı katyon kanalı). Bu kanal intraselüler sGMP ile ve membrana bağlı guanil siklaz aktivitesini uyarmak ve hücresel sGMP'yi artıran NP'ler tarafından inhibe edilir. İMTK'de eksprese olan Na^+ kanalının ikinci tipi düşük iletkenli, 4-pS, yüksek oranda selektif Na^+ kanal ENaC'dır. İMTK'de Na^+ reabsorpsiyonu çoğunlukla CNGC ile olur.

İdrar Atılımı ve Renal Hemodinamikler Üzerindeki Etkileri

Nesiritit hem proksimal hem de distal nefronlarda Na^+ transportunu inhibe eder, fakat primer etkisi İMTK üzerinedir. İdrarla Na^+ atılımı nesirititte artar fakat etki nefronun akıntıya karşı segmentlerinde Na^+ reabsorpsiyonunun artması ile azalabilir. GFR normal bireylerde nesirititle artar fakat kalp yetmezlikli hastalarda azalır; GFR artabilir, azalabilir veya değişmeden kalabilir.

Diğer Etkiler



Şekil 9-10: V₂ reseptör aktivasyonu. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

Nesiritit'in verilmesi sistemik ve pulmoner rezistansı ve sol ventrikül dolma basıncını azaltır. Kalp veriminde sekonder artışa neden olur.

Farmakokinetiği

Natriüretik peptitler İV olarak verilir. Nesiritit 2 dakikalık $t_{1/2}$ 'ye sahiptir ve 18 dakikalık $t_{1/2}$ ile vücuttan tamamen elimine edilir. Klerensi en az iki mekanizmayla oluşur. İnternalizasyon ve NPCR ile yıkımı gerçekleşir ve ekstraselüler proteazlarla metabolize edilir. Renal yetmezlikte doz ayarlamasına gerek yoktur.

Terapötik Kullanımı

İnsan rekombinant ANP (karperitit), sadece Japonyada bulunur ve **BNP (nesiritit)** bu grubun piyasada bulunan terapötik ajanlarıdır. **Ürodilatin (ularitit)** geliştirilmiştir. Nesiritit akut olarak dekompanse kalp yetmezliğinin kontrolünde endikedir. Minimal aktivite

veya istirahatte dispneye sahip olan hastalarda nesiritit pulmoner kapiller veç basıncı azaltır ve dispnenin kısa süreli semptomlarını düzeltir. Fakat yapılan klinik çalışmalarda dispne üzerinde çok az etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle, akut kalp yetmezlikli hastaların çoğunda rutin kullanım için tavsiye edilmez

Toksiste, Yan Tesir, Kontrendikasyon, İlaç Etkileşimleri

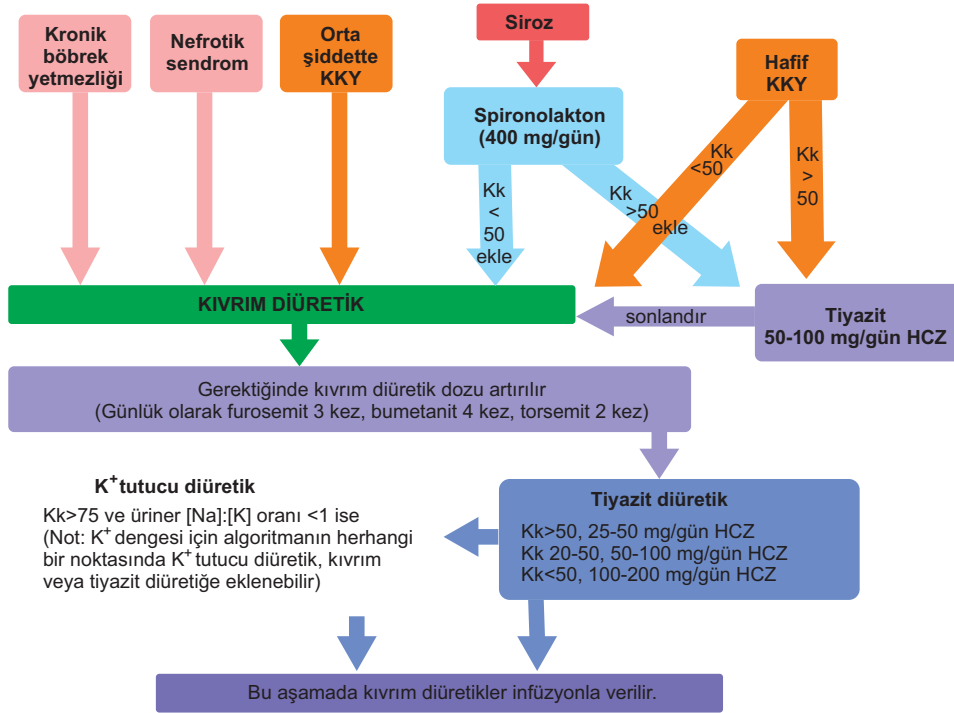
Nesiritit hipotansiyona neden olabilir ve böbrekler üzerinde yan tesirlere sahiptir. Fakat, ASCEND-HF çalışmasında nesirititle tedavi edilen kalp yetmezlikli hastalarda renal fonksiyonun kötüleştiği ispatlanamamıştır.

ADENOSİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Dört adenosin alt tipi (A₁, A_{2a}, A_{2b}, A₃) vardır. A₁, A_{2a}, A_{2b} renal fizyolojinin görünümünü düzenler. A₁ reseptörü proksimal tübülde eksprese olur ve Na⁺ reabsorpsiyonunu uyarır. Sonuç olarak, A₁ reseptör antagonistleri diürezis/natriürezise neden olur, ayrıca K⁺ tutucudur. Doğal olarak oluşan birkaç metilksantin (ör. kafein, teofilin, teobramin) A₁ reseptör antagonis-tidir (nonselektif olsa da) ve sonuçta diürezise neden olur. **Pamabrom** 8-bromoteofilin ve 2-amino-metil-1-propranol'ün bire bir karışımından oluşan bir hafif diüretiktir; 8-bromoteofilin, bir metilksantin pamabromun aktif bileşiğidir. Pamabrom premenstrüel sendromu gidermek için piyasada bulunan diüretik katkı sağlayan ilaçtır. Pamabromun farmakolojisi, diüretik etki mekanizması ve efikasitesi çok az bilinmektedir ve sekiz (8)-bromoteofilin metilksantin olduğu için, pamabromun neden olduğu hafif diürezisin renal A₁ reseptörlerle blokajı ile ilgili olması muhtemeldir.

VAZOPRESİN ANTAGONİSTLERİ

Vazopresin reseptör blokerleri distal tübülde vazopresinin su reabsorpsiyonunu artırıcı etkisini antagonize ederek diüretik etkilerini gösterir. Sadece tolvaptan ve konivaptan kullanılmaktadır. Vazopresinin V₂ reseptörlere bağlanması sonucu Gs-Adenil Siklaz-sAMP-PKA yolağı aktive olur ve su permeabilitesini artıran toplayıcı kanal hücrelerinin apikal membranına su içeren veziküllerden Aquaporin-2 (su kanalı)'nin ayrılarak membrana bağlanmasına neden olur (Şekil 9-10).



Şekil 9-11: Kronik renal yetmezlik, nefrotik sendrom, KKY ve sirozun diüretik tedavi basamakları. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

Vazopresin Antagonistlerinin Klinik Farmakolojisi

Böbreklerde arteriyel kan hacmi azaldığında (KKY, siroz, nefroz gibi hastalık durumlarında), vazopresin (AVP) total vücut tuz ve su atılımını azaltır. V_2 reseptör antagonistleri veya “aquaretikler” bu durumlarda özellikle birlikte hiponatremi de olan hastalarda terapötik role sahiptir ve uygunsuz ADH sendromu ile ilgili hiponatremide de etkilidir. Aquaretikler, elektrolit atılımını değiştirmez veya çok az renal su atılımını artırır. Sodyum reabsorpsiyonunu etkilemediği için azalan GFR sonucu ile ilgili negatif *feedback* mekanizmasını uyarmaz.

Tolvaptan; klinik olarak önemli hipervolemik ve övolemik hiponatremi için FDA tarafından onaylanan selektif oral V_2 reseptör antagonistidir. **Konivaptan;** övolemik ve hipervolemik hiponatremili hastalarda kullanılan ilaçtır. Konivaptanın sadece İV infüzyon için preparatı vardır. Diüretik amaçla V_2 reseptör antagonistleri klinikte yaygın kullanılmaz.

Farmakokinetiği

Tolvaptan, 2,8-12 saat $t_{1/2}$ 'ye sahiptir ve idrarla %1'den daha azı atılır. Tolvaptan, p-glikoprotein inhibitör ve substratıdır ve tamamen CYP3A4 ile metabolize edilir. **Konivaptan** proteine yüksek oranda bağlanır, 5-12 saat $t_{1/2}$ ye sahiptir, CYP3A4 ile metabolize edilir ve kısmen böbrek yoluyla atılır.

Toksisite, Yan Tesir, Kontrendikasyon ve İlaç Etkileşimleri

V_2 reseptör antagonistlerinin en önemli yan tesirleri serbest su atılımını artırmasına bağlıdır. Bu ajanlar; hiponatremiyi çok hızlı düzelttiğinden, ciddi ve ölümcül olabilen ozmotik demiyelinizan sendrom'a neden olur. Tolvaptan hiponatremiyi çok hızlı düzelttiğinden siyah kutu ikonlu işaretlenmiştir ve serum Na^+ düzeylerinin kontrol edileceği hastane şartlarında kullanılmalıdır. V_2 reseptör antagonistleri hipertonic salin ile kullanılmamalıdır. V_2 reseptör antagonistleri poliüri, dehidratasyon insidansı artışı, hipotansiyon, baş dönmesi, ateş, artan susuzluk ve kserostomiye neden olur. Hem

tolvaptan hem konivaptan GİS yan tesirlere neden olabilir. Tolvaptan karaciğer hasarı meydana getirebilir; bu nedenle tolvaptan verilmesi genel olarak 30 gün ile sınırlandırılır ve tolvaptan karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmaz. Hem tolvaptan hem de konivaptan baş ağrısı, hiperglisemiye neden olabilir ve her ikisi de anüride ve CYP3A4'ü inhibe eden ilaçları (ör. klaritromisin, ketakonazol) alan hastalarda kontrendikedir.

DIÜRETİKLERİN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Diüretiklerin etki yeri ve mekanizmasının bilinmesi klinik açıdan önemlidir. Şekil 9-11, diüretiklerin etki yeri ve mekanizmasını özetlemektedir. Diüretikler ekstraselüler sıvı hacmi artışı yani ödem tedavisinde ilk olarak düşünülecek ilaçlardır.

Ödemli Hastalıkların Tedavisi

Ödem oluşumunda temel mekanizmaları aşağıda belirtildiği gibi;

1. Renal basınç eğrisinin sağa doğru kayması
2. Aşırı diyet sodyum alınımı
3. ECFV'nin peritoneal boşluğa artan dağılımı (ör. artan hepatik sinüzoidal hidrostatik basınçlı karaciğer sirozu) assit oluşumuna yol açar,
4. Pulmoner ödeme yol açan, akciğerlere ECFV'nin artan dağılımı (artan pulmoner kapiller hidrostatik basınçlı sol bölge kalp yetmezliği)
5. Venöz konjesyona yol açan ECFV'nin artan dağılımı (ör. sağ ventrikül yetmezliği artışı)
6. İnterstisyel bölgeye (ör. nefrotik sendromda şiddetli yanıklar ve karaciğer hastalığında plazma proteinlerinin azalması) ECFV artan dağılımına neden olan değişen starling gücü ile oluşan periferik ödem
7. Kalbin arteriyel bölgesinde "Duyarlı" ECFV'ye bağlı ortalama arteriyel kan basıncı (MABP) artışı

Ödem tedavisi için üç temel strateji önerilir:

- Neden olan hastalığın tedavisi
- Na⁺ alınımının kısıtlanması
- Diüretiklerin verilmesi

Klinik durum hastanın diüretik alıp almayacağını, hangi terapötik uygulamanın yapılacağını (diüre-

tik çeşidi, doz, veriliş yolu ve ödemin çözünme hızı) gösterir. **Akut sol ventrikül disfonksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda** geniş pulmoner ödem, kıvrım diüretiklerinin İV verilmesini kapsayan tıbbi acil müdahale ve yoğun tedavi gerektirir. Bu durumda, oral diüretiklerin kullanılması uygun değildir. **Buna karşın, kronik kalp yetmezliğiyle ilgili hafif pulmoner ve venöz konjesyonda yarar-risk oranı en aza indirilerek dikkatlice titre edilen dozaj ile oral kıvrım veya tiyazit diüretikler kullanılabilir.** Kıvrım veya tiyazit diüretikler kalp yetmezliği olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltır, ayrıca MR antagonistlerinin de diğer ilaçlarla optimal tedavi gören kalp yetmezlikli hastalarda morbidite ve mortaliteyi azalttığı görülmüştür.

Diüretiklerin **assitli sirotik hastalara** periyodik verilmesi parasentez boyunca kaybolan total protein rezervleri ve hastanın rahatlamasına ilaveten parasentezler arasındaki aralığı azaltma veya gerekli olan eliminasyonu sağlar. Diüretikler **kronik renal yetmezlikte** ödemi azalttığı halde, daha güçlü kıvrım diüretiklerinin artan dozları genel olarak kullanılmalıdır. **Nefrotik sendromda**, diüretik cevap sıkça sağlanamaz. Kronik renal yetmezlik ve sirozda, ödem acil sağlık riski oluşturmaz fakat hayat kalitesini oldukça azaltabilir. Böyle olaylarda, sadece kısmen ödem sıvısının uzaklaştırılmasına çalışılmalıdır ve sıvı normal fizyolojiyi minimal bozan diüretik rejiminin kullanılması ile yavaş bir şekilde mobilize edilmelidir.

Beyin ödemi ve intrakraniyal basınç yükselmesini gidermek için ozmotik diüretikler (mannitol) İV infüzyonla kullanılır. Beyin tümörü veya absesi, menenjit ya da ensefalit varsa **glukokortikoidler** seçilecek ilaçlardır. Düzelme olmazsa ozmotik diüretik kullanılabilir. Özellikle kafa travması, beyin hipoksisi ve iskemisi, spontan intrakraniyal kanamalar, beyin tümörü ve enfeksiyonlarına bağlı intrakraniyal basınç yükselmesi ve beyin ödeminde ozmotik diüretikler seçilecek ilaçlardır.

Meniere sendromu iç kulakta endolenfatik sıvı miktarının artmasına bağlı vertigo nöbetleri ile seyreden bir durumdur. Endolenfatik basıncı düşürmek için 50-100 mg hidroklorotiyazit verilerek tedavi edilir. Koruyucu olarak da sodyum kısıtlaması (< 2 mg/gün) yapılmalıdır.

Diüretik rezistans verilen diüretiğe refrakter olan ödemi ifade eder. Diüretik rezistans daha az etkin diüretiğe karşı gelişirse, daha etkin diüretik tiyazit yerine kıvrım diüretik ile yer değiştirilmelidir. Kıvrım diüretiklerine de rezistans birkaç nedene bağlı olarak gelişebilir. Özellikle NSAİİ ile birlikte kullanılmamalıdır. PG üretimi, özellikle PGE₂, RAAS ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile karakterize volüm artışı, KKY ve siroz gibi azalan renal perfüzyon durumunda aktive olan kompensatuvar mekanizmalardır. NSAİİ verilmesi su ve tuz retansiyonuyla sonuçlanan RAAS ve sempatik sinir sistemini zıt dengeleyen PG aracılı etkiyi bloke eder. Diüretik rezistans COX-2 selektif inhibitörlerle de oluşur.

Kronik renal yetmezlikte, renal kan akımının azalması böbreğe diüretiklerin ulaşımını azaltır ve organik asidlerin birikmesi proksimal tübülde transport için kıvrım diüretikler ile yarışır. Sonuçta, tübüler lümendeki aktif bölgede diüretik konsantrasyonu azalır. Nefrotik sendromda, diüretiklerin lüminal proteinlere bağlanması cevabı kısıtlamaya yeter; fakat bu görüş ispat edilememiştir. Karaciğer sirozu, nefrotik sendrom ve kalp yetmezliğinde, nefronlar, distal nefronlara azalan Na⁺ ulaşımına yol açan, artan proksimal tübüler Na⁺ reabsorpsiyonundan dolayı diüretik duyarlılık azalır.

Kıvrım diüretiklere rezistansın azaltılması için alınacak önlemler aşağıda belirtilmiştir:

- Yatak istirahati renal dolaşımı düzelterek ilaç duyarlılığını yeniden kazandırabilir.
- Kıvrım diüretiklerinin doz artışı duyarlılığı düzeltebilir; fakat bir diüretiğin yaklaşık maksimal etkisine (tavan doz) neden olan dozu artırarak sağlanabilir.
- Kıvrım diüretiklerinin devamlı İV infüzyonu veya daha sık daha küçük dozların verilmesi etkin diüretik konsantrasyonunun aktif bölgede bulunmasını geciktirecektir.
- Nefronda bir bölgeden daha fazla sıralı blok yapacak kombinasyon tedavinin kullanılması iki diüretik arasında sinerjik etkileşimle sonuçlanabilir örneğin K⁺ tutucu ile bir kıvrım diüretik veya tiyazit türevi diüretik kombinasyonu terapötik cevabı düzeltebilir fakat hiçbir şey aynı tip iki ilacın verilmesiyle düzelmez. Önemli

proksimal tübüler tiyazit diüretik kıvrım diüretikle combine edildiğinde sıralı blokaj için özellikle uygundur.

- Azalan tuz alımını Na⁺ atılımında önceki artışları geçersiz kılan postdiüretik Na⁺ retansiyonunu azaltır.
- Gıda alımından önce kısa süreli diüretik verilmesi tuz yüklemesinin en yüksek olduğunda tübüler lümendeki etkin diüretik konsantrasyonunu sağlayacaktır.

Hipertansiyon Tedavisi

Hipertansiyon tedavisinde diüretikler tek başına veya diğer antihipertansif ilaçlara yardımcı olarak kullanılır. Hipertansiyon tedavisinde tiyazitler ve tiyazit benzeri diüretikler tercih edilir. Renal klerensi <30 mL/dk. olan hastalarda ise tiyazit grubu diüretikler etkisiz olduğundan furosemit gibi kıvrım diüretikleri kullanılmalıdır. Hipokalemi hipertansiyon hastalarında, tiyazit ve kıvrım diüretiklerine bağlı hipokalemi gelişmiş hipertansiyonlu hastalarda spironolakton gibi K⁺ tutucu diüretikler birlikte kullanılmalıdır. Ayrıca aldosteron seviyesi yüksek olan hipertansiyonlu hastalarda mutlaka K⁺ tutucu diüretik seçilmelidir.

Metabolik Alkaloz Tedavisi

Karbonik anhidraz inhibitörleri ve K⁺ tutucu diüretikler böbrekten asit itrafini azaltıp plazma bikarbonat düzeyini düşürerek tedavi edici etki gösterir. Hipervolemik ve normovolemik olan metabolik alkalozlu hastalarda kullanılır. Alkalozu hipovolemi eşlik ederse tedavi için NaCl tercih edilir.

Hipokalemik periyodik paralizde, karbonik anhidraz inhibitörleri metabolik sistemik asidoza neden olarak K⁺ iyonlarının plazmadan iskelet kası hücreleri içine geçişini artırarak etki gösterir.

Akut dağ hastalığı tedavisinde asetazolamit havanın oksijen düzeyi azlığının yol açtığı hipoksemiye bağlı solunum merkezi stimülasyonu sonucu oluşan hiperventilasyonu azaltarak respiratuvar alkalozu giderir.

Renal Metabolik Asidoz Tedavisi

Tiyazitler ve kıvrım diüretikleri böbrekten asit itrafini artırıp plazma bikarbonat düzeyini yükselterek renal tübüler asidoz dahil belirli bazı **metabolik asidoz** tiplerinde kullanılabilir.

Hiponatremi Tedavisi

Kıvrım diüretikleri **normovolemik** ve **hipervolemik hipotonik hiponatremi**nin tedavisinde kullanılır. Bilindiği üzere kıvrım diüretikleri hiponatremiye yol açar. Fakat bu ilaçlar aynı zamanda böbreğin idrarı konsantre etme yeteneğini azaltır ve vazopresinin idrarı konsantre edip plazmayı dilüe etmesini önler; bu sayede **uygunsuz ADH sendromunda** var olan **hiponatremi**yi normale döndürebilir. **Ağır konjestif kalp yetmezliği**nde de vazopresin salımında artışla birlikte var olan hiponatremi durumunda da furosemit ve ADE inhibitörleri serum sodyum düzeyini normale döndürebilir.

Dilüsyonel hiponatremi gibi hiponatremiye hipervoleminin eşlik ettiği durumlarda tek başına NaCl solüsyonu verilemez; bu durumda furosemit ile birlikte hipertonik NaCl solüsyonu uygulanır.

Hiperkalsemi ve Hiperkalemi Tedavisi

Diüretik ilaçlar içerisinde Furosemit gibi kıvrım diüretikler, Ca^{2+} ve potasyum atılımını artırdığı için hiperkalsemi ve hiperkalemi tedavisinde kullanılır. Hiperkalsemiye bağlı dehidratasyon geliştiğinden Furosemit mutlaka salinle birlikte verilmelidir.

Anyon Zehirlenmelerinin Tedavisi

Kıvrım diüretikleri **brom**, **iyot** ve **flor** gibi anyonların reabsorpsiyonunu da engeller ve bu iyonların **intoksikasyonlarında** zorlu diürez şeklinde uygulanarak vücuttan atılmalarını hızlandırır.

Diabetes İnsipidus Tedavisi

Nefrojenik diabetes insipidus'ta toplayıcı tübülde hormon reseptör eksikliği olduğundan vazopresin etkisizdir; tedavide tiyazit diüretikler kullanılır. Tiyazit diüretikler nefronun suya geçirgen olmayan distal segmentlerinde NaCl reabsorpsiyonunu bloke ederek böbreğin dilüe idrar çıkarma yeteneğini azaltır ve izotonik hacim depleasyonu yapar. Bu da glomerüler filtrasyon hızını düşürür ve artmış olan idrar hacmini azaltır.

Nefrolitiyazis Tedavisi

Nefrolitiyaziste, tiyazitler kalsiyumun tübüllerden reabsorpsiyonunu artırarak idrarla itirahını azaltır. Bu nedenle **idiopatik hiperkalsiüriye** bağlı böbrek taşı oluşan hastaların tedavisinde 2-4 litre sıvı alımıyla birlikte kullanılır. Ancak hiperkalsiüri hastada hiperparatiroidizm veya neoplazm gibi hiperkalsemi yapan bir durum varlığında hiperkalsemiyi kötüleştireceğinden kullanılmamalıdır.

Osteoporoz Tedavisi

Postmenopozal osteoporozlu hastalarda hipertansiyon tedavisi için diüretikler içerisinde sadece tiyazitler seçilmelidir. Çünkü Ca^{2+} eliminasyonunu azaltıcı etkilere sahiptir.

Glokom Tedavisi

Açık açılı glokom ve **sekonder glokom**da göz içi basıncı düşürmede ve ayrıca dar açılı glokomda peroperatif dönemde oral asetazolamit veya diğer karbonik anhidraz inhibitörleri ile uzun veya kısa süreli profilaksi yapılabilir. Dorzolamit ve Brinzolamit gibi lokal uygulanan preparatlar da β blokerlere yanıt vermeyen veya β blokerlerin kontrendike olduğu glokom vakalarında tek başına kullanılır. Ozmotik diüretik ilaçlar (mannitol) da glokom krizi sırasında artmış göz içi basıncı düşürmek için kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Angeli, A., Tanini, D., Nocentini, A., Capperucci, A., Ferraroni, M., Gratteri, P., & Supuran, C. T. (2019). Selenols: a new class of carbonic anhydrase inhibitors. *Chemical Communications*, 55(5), 648-651.
2. Blowey, D. L. (2016). Diuretics in the treatment of hypertension. *Pediatric nephrology*, 31(12), 2223-2233.
3. Bullock, S., & Manias, E. (2013). *Fundamentals of pharmacology*. Pearson Higher Education AU.
4. Carter, B. L., & Ernst, M. E. (2017). Diuretics in Hypertension. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, 211.
5. Chin, K. L., Collier, T., Pocock, S., Pitt, B., McMurray, J. J., van Veldhuisen, D. J., ... & Liew, D. (2019). Impact of eplerenone on major cardiovascular outcomes in patients with systolic heart failure according to baseline heart rate. *Clinical Research in Cardiology*, 1-9.
6. Clark, M. A., Finkel, R. S., Rey, J. A., & Whalen, K. (Eds.). (2012). *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
7. Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
8. Flather, M., Purcell, H., Poole-Wilson, P. A., Coats, A. J., & Faris, R. F. (2016). Diuretics for heart failure. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(4).
9. Galceran, I., Vázquez, S., Sans, L., Duran, X., Pascual, J., & Oliveras, A. (2018). Short-And Long-term Safety And Efficacy Outcomes Of Spironolactone In Resistant Hypertension. *Journal of Hypertension*, 36, e51.
10. Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
11. Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
12. Guignard, J. P. (2019). Use of diuretics in the newborn. In *Nephrology and Fluid/electrolyte Physiology* (pp. 237-254). Content Repository Only!.
13. Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2009). *Pharmacology: lippincott illustrated reviews*.
14. Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
15. Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
16. Liang, W., Ma, H., Cao, L., Yan, W., & Yang, J. (2017). Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *Journal of cellular and molecular medicine*, 21(11), 2634-2642.
17. Miller, E., & Ahmad, T. (2018). Loop diuretics in heart failure: Few facts and lots of prejudice. *American heart journal*, 205, 131-132.
18. Mugloo, S., Ashley, Z., Leader, C., Bahn, A., Sammut, I., Walker, R., ... & Fronius, M. (2018). Spironolactone Prevents Elevated Expression of Vascular ENaC in Hypertension. *The FASEB Journal*, 32(1_supplement), 581-6.
19. Nigwekar, S. U., & Waikar, S. S. (2018). Diuretics in Acute Kidney Injury. In *Core Concepts in Acute Kidney Injury* (pp. 309-315). Springer, New York, NY.
20. Oh, S. W., & Han, S. Y. (2015). Loop diuretics in clinical practice. *Electrolytes & Blood Pressure*, 13(1), 17-21.
21. Qavi, A. H., Kamal, R., & Schrier, R. W. (2015). Clinical use of diuretics in heart failure, cirrhosis, and nephrotic syndrome. *International journal of nephrology*, 2015.
22. Roush, G. C., & Sica, D. A. (2016). Diuretics for hypertension: a review and update. *American journal of hypertension*, 29(10), 1130-1137.
23. Whalen, K. (2018). *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins.

KALSIYUM KANAL BLOKERLERİ

10

Kalsiyumun eksitasyon-depolarizasyon kenetine katkısı düz kas hücrelerinde ve kalbin nodal hücrelerinde diğer eksitabil hücrelerden daha fazladır. Ca^{2+} iyonları kalp kası ve damar düz kas hücrelerinde eksitasyon-kontraksiyon kenetini oluşturur.

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) damar düz kas hücreleri ve miyokart hücrelerinin membranındaki **voltaja-bağımlı Ca^{2+} kanallarından** ekstraselüler kalsiyumun depolarizasyon sırasında hücre içine girişini bloke eden ilaçlardır. Bu ilaçlar özellikle arteriyollerin düz kaslarını gevşeterek güçlü vazodilatör etki yaparlar.

Çizgili kaslarda eksitasyona bağlı intraselüler Ca^{2+} düzeyi artması kas hücre membranındaki kanallardan giren Ca^{2+} 'a değil hücre içinde sarkoplazmik retikulumdan salınan kalsiyuma bağlı olduğu için KKB'lerin çizgili kas kasılması ve tonusu üzerinde bir etkileri yoktur.

İNTRASELÜLER KALSIYUM KONTROLÜ

Tüm hücrelerin işlevleri hücrel iyon değişimleri ile tetiklenmektedir. Bu işlevlerde en önemli tetikleyici temel iyon, sekonder haberci olarak bilinen, Ca^{2+} iyonudur. Ca^{2+} iyonu kas kasılması, adezyon, sekresyon, hareket, büyüme, farklılaşma, gen ekspresyonu ve hücre ölümü gibi çeşitli hücrel fonksiyonların düzenli işlevi için gerekli esansiyel bir mineraldir. Hücrenin Ca^{2+} konsantrasyonundaki bir değişim ikincil haberci mekanizmaları için bir sinyal görevi görmektedir. İstirahat durumunda hücre dışı Ca^{2+} iyon konsantrasyonu, hücre içine oranla 10.000 kat daha yüksektir (hücre dışı 10^{-3} M, hücre içi 10^{-7} M).

Hücrenin işlevini etkileyen hücre içi serbest Ca^{2+} iyon artışı iki yolla oluşmaktadır; (1) Hücre dışından hücre içine Ca^{2+} girişi, (2) Hücre içi Ca^{2+} depolarından kalsiyumun salıverilmesi (Şekil 10-1).

Ekstraselüler kalsiyumun hücre içine girişi dört temel yolla meydana gelir; (1) Voltaja-bağılı kalsiyum kanalları, (2) Liganta-bağılı kalsiyum kanalları, (3) Na^{+} - Ca^{2+} değiş-tokuş pompası, (4) Kalsiyumun sızarak hücreye girdiği sarkoplazmik/endoplazmik retikulum depolarındaki Ca^{2+} azalmasına duyarlı (store-operated) kanallar (Şekil 10-1).

Hücre içi Ca^{2+} depolarından kalsiyumun salımında rol oynayan mekanizmalar; (1) İnozitol trifosfat reseptörleri, (2) Ryanodin reseptörleri, (3) Siklik ADP-riboz ve nikotik asit adenin dinükleotid fosfat (NAADP) hücre içi metabolitlerinin etkileri (Şekil 10-1).

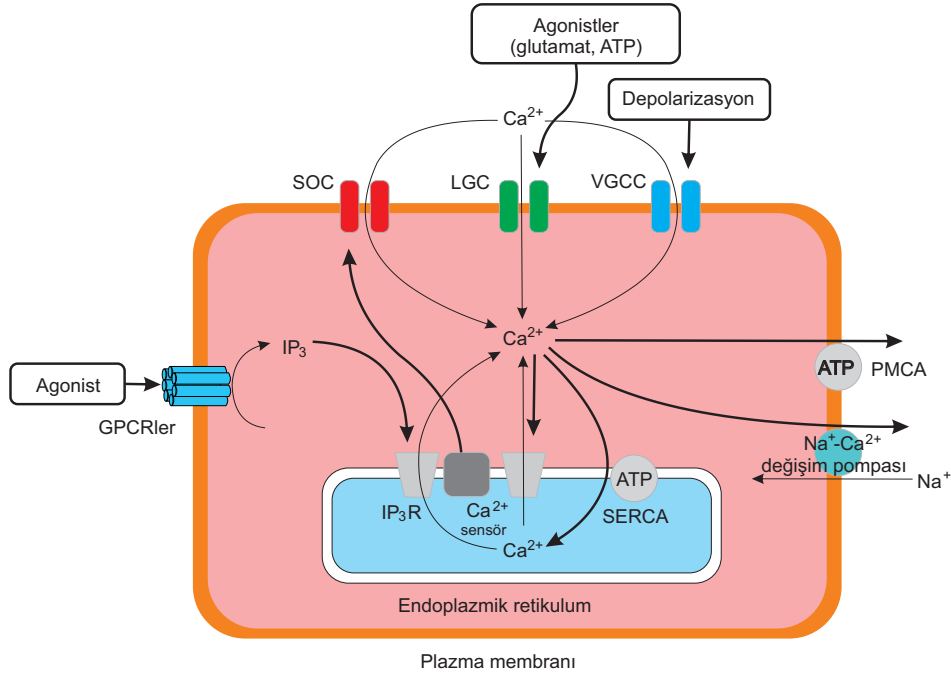
Hücre içinde aşırı Ca^{2+} birikmesinin önlenmesi, iç ve dış ortam arasındaki konsantrasyon gradiyentinin sürdürülmesi ve hücrenin aşırı Ca^{2+} 'nın sitotoksik etkisinden korunması için önemlidir.

Sitozolden Ca^{2+} 'nın uzaklaştırılması üç yolla gerçekleşir: (1) Hücre membranındaki Ca^{2+} -ATPaz (PMCA) yardımıyla hücre dışına Ca^{2+} atılması, (2) Endoplazmik/sarkoplazmik retikulum membranındaki Ca^{2+} -ATPaz (SERCA) enzim aktivitesinin artmasıyla ER'a Ca^{2+} alınımının artması, (3) Na^{+} - Ca^{2+} değiş-tokuş pompasının (NCX) yardımı.

Kalsiyumun Hücre içine Girişi

1. Voltaj-bağımlı Kalsiyum Kanalları

Bu kanallar (Tablo 10-1) özellikle kas ve nöronlar gibi eksitabil hücrelerde önemlidir ve plazma membranının depolarizasyonu ile aktive olurlar. Aktive edilmeleri için, istirahat halindeki eksitabil hücreye uygulanması gereken voltajın büyüklüğüne göre iki ana gruba ayrılırlar; (1) Düşük voltajla aktive edilen (LVA- Low voltage activated) kalsiyum kanalları, (2) Yüksek voltajla aktive edilen (HVA-high voltage activated) kalsiyum kanalları.



Şekil 10-1: Hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunu düzenleyen mekanizmalar. Görsel, Rittel, J., Flower R., Henderson G., and Rang H. (2015). Rang & Dale's Pharmacology, 8th edition, Churchill Livingstone kitabından uyarlanmıştır.

Düşük voltajla açılan kanalların açılması için membran potansiyelinin istirahat düzeyinden (yaklaşık -80mV) en fazla -70mV gibi düşük bir eşik değere yükseltilmesi yeterlidir.

Yüksek voltajla açılan kalsiyum kanallarının, aktive edilmeleri için uygulanması gereken stimulus voltajının büyüklüğü, kanal kondüktansının büyüklüğü ve inaktivasyon hızları gibi özellikleri dikkate alınarak beş alt tipi tanımlanmıştır; L, N, P/Q, R ve T-tipi kanallar.

L-tipi kanallar yüksek voltajla, diğerleri düşük voltajla aktive edilen kanallardır. **N-tipi kanallar** santral ve periferik sinir sisteminde akson uçlarında (presinaptik) yerleşmiş olan ve bu uçlardan nöromediyatör salınması için Ca^{2+} 'nın içeri girişini sağlayan kanallardır. **P-tipi kanallar** (ilk defa beyincik pürkinje hücrelerinde tanımlandığı için bu şekilde adlandırılmıştır) yerleşme yerleri ve fonksiyonları bakımından N-tipi kanallara benzer. **R ve Q-tipi kanallar** esas olarak santral sinir sistemindeki nöronlarda bulunur. Kardiyovasküler sistemin efektör hücrelerinin kalsiyum kanal tipi L-tipi kanallardır.

2. Ligant-bağımlı Kalsiyum Kanalları

Bu kanalların aktivasyonu bir agonistin kanalın hücre dışındaki bölümünde yerleşmiş olan reseptörle etkileşmesi sonucu gerçekleşir (glutamat NMDA reseptörleri).

3. Na^{+} - Ca^{2+} Değiş-tokuş Pompası

Eksitabil hücrelerde Ca^{2+} hücre içine esas olarak membrandaki voltaja-bağılı kalsiyum kanallarının eksitasyon sırasında aktivasyonu sonucu, konsantrasyon gradiyentine uyarak pasif bir şekilde girer. Membrandaki Na^{+} - Ca^{2+} exchange (değiş tokuş) mekanizması hücre içine Ca^{2+} girişine ikincil katkıda bulunur. Ancak bu değiş tokuş sadece giriş yönünde olmaz. Membran potansiyeline ve Na^{+} ve Ca^{2+} 'nın konsantrasyon gradiyentine göre Ca^{2+} dışarı da atılabilir, örneğin hücre depolarize ise Ca^{2+} içeri girer, polarize ise dışarıya çıkar.

4. Sarkoplazmik/Endoplazmik Retikulum Depolarındaki Ca^{2+} Azalmasına Duyarlı Kanallar

Hücre membranında yerleşmiş düşük akım aktivitesine sahip bu kanalların aktivasyonu endoplazmik retikulum depolarındaki Ca^{2+} azalmasına duyarlı fakat

Tablo 10-1: Voltaja-bağımlı kalsiyum kanal tipleri ve özellikleri

Voltaj-bağımlı kanal	Özellikleri	Yerleşim ve fonksiyon	İlaç etkileri
L	YVA Yavaş inaktivasyon	Bir çok hücre membranında Düz kas ve kalp kası kontraksiyonunda Ca^{2+} girişi	DHP, verapamil, diltiazem ile blokaj
N	DVA Yavaş inaktivasyon	Sinir uçlarından transmitter salımı	ω -konotoksin, zikonotit ile blokaj
T	DVA Hızlı inaktivasyon	Geniş dağılım Kalp Nöronal ateşleme paterni	Etosüksimit, mibefradil ile blokaj
P/Q	DVA Yavaş inaktivasyon	Sinir uçlarından transmitter salımı	ω -agatoksin (örümcek zehiri) ile blokaj
R	DVA Hızlı inaktivasyon	Nöron ve dentritlerde ateşleme paterninin kontrolü	

YVA: Yüksek voltajla aktivasyon, DVA: Düşük voltajla aktivasyon. *Tablo, Rittel, J., Flower R., Henderson G., and Rang H. (2015). Rang & Dale's Pharmacology, 8th edition, Churchill Livingstone kitabından uyarlanmıştır.*

sitozolik Ca^{2+} konsantrasyonuna duyarlı değildir. Hücre içi Ca^{2+} depoları, Ca^{2+} sinyali sonucu, ya da daha farklı şekillerde boşaldığı zaman, bu kanallar hücre dışından sitoplazmaya Ca^{2+} girişine sebep olurlar. ER ile plazma membranı arasındaki bağlantının ER membranındaki Ca^{2+} -sensör protein yoluyla olduğu gösterilmiştir. Bu protein plazma membranındaki kanal proteinine (ora1) direkt bağlanır ve aktive ederek hücre içine Ca^{2+} 'nın sızmasını sağlar (Şekil 10-2).

Kalsiyumun Hücre içi Depolarından Salımı

1. İnozitol Trifosfat Reseptörleri

Hücre membranındaki G-proteini ile kenetli reseptörlerin uyarılması sonucu ikinci mesajcı olarak oluşan inozitol trifosfatın ER veya bunun kas dokusundaki karşılığı olan sarkoplazmik retikulum (SR) üzerindeki reseptörleridir. İnozitol trifosfat sitoplazma içerisinde çok hareketli bir durumdadır ve ER/SR üzerindeki özel reseptör bölgelerine bağlanır. Bu bağlanma olayı inozitol trifosfat reseptörlerinin konformasyonunda değişikliğe neden olur. Bu da ER/SR içerisindeki yüksek konsantrasyonda depolanmış Ca^{2+} 'nın sitoplazma içerisine salınmasına neden olur.

2. Ryanodin Reseptörleri

İlk tanımlandığında ryanodin adı verilen alkaloid ile bloke edildiğinden bu isim verilmiştir. ER memb-

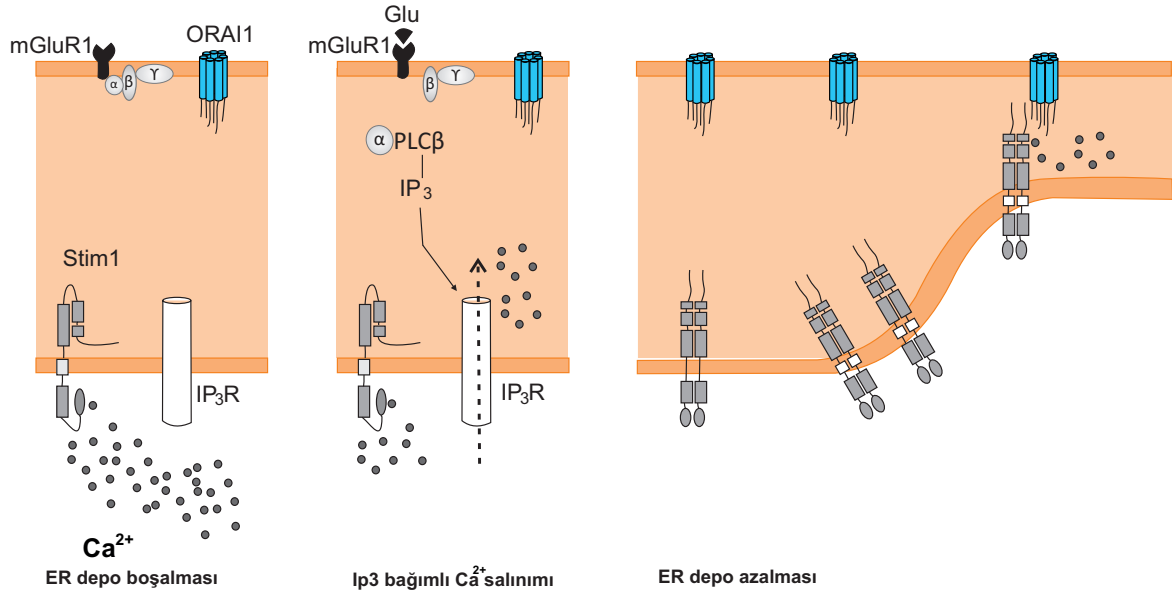
ranında yerleşmiş olan reseptörün üç alt tipi (RyR1-3) tanımlanmıştır ve farklı hücrelerde yerleşmişlerdir. RyR1 iskelet kasında, RyR2 kalpte ve RyR3 beyin nöronlarında yüksek oranda bulunur. Sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salımına yol açar. Plazma membranındaki kanallarından giren Ca^{2+} ryanodin reseptörlerini uyarır.

3. Siklik ADP-riboz (sADPR) ve nikotinik asit adenin dinükleotid fosfat (NAADP) hücre içi metabolitleri

NAADP Ca^{2+} salımında etkili olduğu gösterilen en yeni ikinci habercidir. Pirimidin derivesi olan NAADP'nin oluşumunda hem çözülebilir hem de membrana bağlı ADP-riboz siklaz rol oynar. sADPR de NAADP gibi NAD^{+} 'den ADP-ribozil siklaz tarafından sentezlenmektedir. sADPR ve NAADP aynı enzimatik yolak tarafından üretilmelerine rağmen farklı mekanizmalarla hücre içi Ca^{2+} salımına neden olmaktadır. sADPR RyRs aracılığı ile Ca^{2+} salımını sağlar. NAADP'nin hedef reseptörü bilinmemektedir.

Kalsiyumun Sitozolden Uzaklaştırılması

Plazma membranı Ca^{2+} ATPaz (PMCA) ve Na^{+}/Ca^{2+} değiş tokuş (NCX) pompaları Ca^{2+} 'nın ekstraselüler ortama atılmasından sorumlu iki mekanizmadır. NCX düşük Ca^{2+} afinitesine fakat Ca^{2+} transportu için



Şekil 10-2: Sarkoplazmik/endoplazmik retikulum depolarındaki Ca^{2+} azalmasına duyarlı kanallar. Moccia, F., Zuccolo, E., Soda, T., Tanzi, F., Guerra, G., Mapelli, L., ... & D'Angelo, E. (2015). Stim and Orai proteins in neuronal Ca^{2+} signaling and excitability. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 153 makalesinden uyarlanmıştır.

yüksek kapasiteye PMCA ise yüksek Ca^{2+} afinitesi fakat düşük taşıma kapasitesine sahiptir. Bu yüzden, PMCA'lar uzun süre boyunca düşük iç $[Ca^{2+}]$ korumada ve NCX büyük sitozolik $[Ca^{2+}]$ değişimlerinin (özellikle uyarılabilir hücrelerde) kontrolünde, nöronlarda aksiyon potansiyeli oluşumu sırasında ihtiyaç duyulan hızlı ayarlamaların yapılmasında etkilidir. Kanalların tipine göre NCX ve PMCA'nın nispi oranları değişir. NCX, kalp ve beyin gibi uyarılabilir dokularda özellikle bol miktarda bulunur. Endoplazmik/Sarkoplazmik retikulum membranındaki Ca^{2+} -ATPaz enzimi (SERCA) PMCA ile aynı temel özellikleri gösterir ve sitozolik Ca^{2+} 'nın ER içine pompalanmasını sağlar (Şekil 10-3).

KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

KKB'ler, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde (anjina, hipertansiyon, periferik damar hastalıkları) seçilecek ilaçlardır. Yapıcı üç gruba ayrılırlar: (1) Dihidropiridin (DHP) türevleri (nifedipin ve amlodipin gibi ilaçlar), (2) Fenilalkilamin türevleri (verapamil gibi), (3) Benzodiyazepin türevleri (diltiazem gibi). KKB'lerin damar genişletici etkileri **arteriyollerde belirgindir**. Ve-

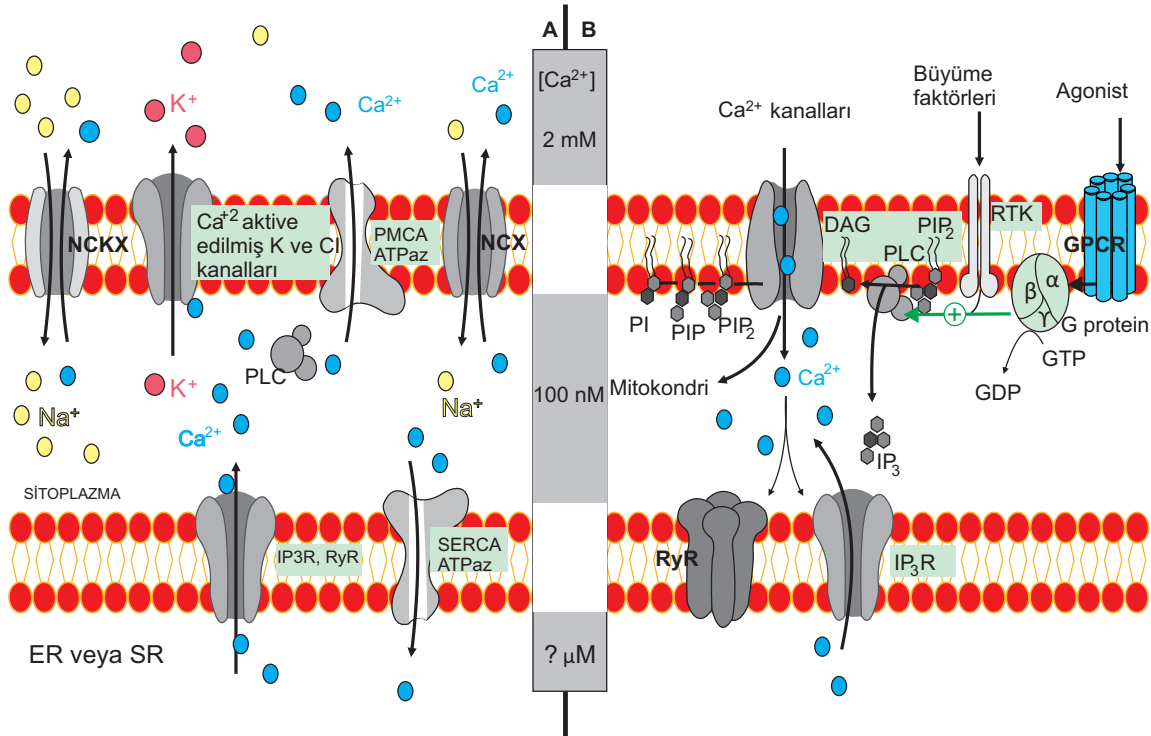
nüller üzerindeki etkileri belirsizdir. Dihidropiridin türevi ilaçlar vazoselektiftirler. Damarları gevşeten dozlarda kalp üzerinde belirgin bir depresan etki yapmazlar. Fenilalkilamin türevleri ve benzodiyazepin türevleri damarlar üzerinde zayıf, kalp kası üzerinde belirgin etkilere sahiptir. Fenilalkilamin türevi verapamil de diltiazeme göre daha güçlü kardiyak etki gösterir.

Etki mekanizmaları

KKB, kalsiyumun hücre içine girişini bloke eder, hücre içindeki fonksiyonlarını etkilemezler. Bu yüzden bazı araştırmacılar bu etkiyi vurgulamak için, "kalsiyum giriş blokerleri" ifadesini kullanır. Klinik kullanım açısından önemli olan KKB'ler hücre membranındaki voltaja-bağımlı L-tipi kalsiyum kanallarını bloke eden ilaçlardır. Voltaja-bağımlı L-tipi kalsiyum kanallarının α_1 alt birimine bağlanarak, eksitasyon sırasında bu kanallardan hücre içine Ca^{2+} girişini inhibe ederek etkilerini gösterirler. Bu ilaçların kalsiyum kanal proteini üzerindeki bağlanma yerleri farklıdır.

Farmakokinetiği

KKB'ler GİS'ten yüksek oranda absorbe edilirler. Tüm KKB'ler ince bağırsak epiteli ve karaciğerdeki CYP3A4 enzimleri tarafından metabolize edilerek



Şekil 10-3: Kalsiyumun sitozolden uzaklaştırılması ve hücre içi depolardan salım mekanizmaları. Clapham, D. E. (2007). *Calcium signaling. Cell*, 131(6), 1047-1058 makalesinden derlemiştir.

ilk geçiş etkisine maruz kalır. Bazı özel endikasyonlar (subaraknoit kanama, supraventriküler taşikardi gibi acil durumlar için İV) hariç oral kullanılırlar. Farmakokinetik olarak grup üyeleri ve farmakolojik preparatları arasında farklılıklar mevcuttur ve bu klinik açıdan önemlidir (Tablo 10-2). Çünkü doz intervalleri ve bazı istenmeyen yan tesirler (baş ağrısı, flushing) bunlara bağlı olarak değişmektedir. Amlodipinin yarı ömrü (30-50 saat) uzundur ve günde bir kez verilirken; nifedipin, diltiazem ve verapamil gibi kısa yarılanma ömrüne sahip KKB'ler daha sık aralıklarla veya yavaş-salımlı preparatları tercih edilerek günde bir kez kullanılır.

İlk geçiş etkisine maruz kalan KKB'lerin; makrolid ve imidazol grubu antibiyotikler, antiretroviral ilaçlar ve greyfurt suyu gibi CYP3A4'ü güçlü şekilde inhibe eden ilaçlarla birlikte alındığında metabolizmaları azalırken; rifampin, karbamazepin gibi CYP3A4'ü indükleyen ilaçlar metabolizmalarını artırır. Bazı KKB'ler (özellikle verapamil) CYP3A4'ü inhibe ederek atorvastatin, simvastatin gibi ilaçların etkinliğini değiştirirler. Verapamil ince bağırsak ve böbrekteki

ABC transport proteini p-gp'leri inhibe ederek digoksin, siklofosfamid, loperamid gibi bu pompalarla atılan ilaçların hücre içi konsantrasyonlarını artırır.

Farmakolojik Etkileri

Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Damar düz kas hücrelerinin kontraksiyonu Ca^{2+} 'nın hücre içine girişine ve ER'deki depo Ca^{2+} 'nın salıverilmesine bağlıdır. Sitolitik Ca^{2+} konsantrasyonundaki artış, Ca^{2+} 'nın kalmoduline bağlanmasını artırır. Ca^{2+} -Kalmodulin kompleksi miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) aktive ederek miyozin hafif zincirin (MLC) fosforilasyonunu gerçekleştirir. Fosforilasyon aktin-miyozin arasındaki etkileşimle düz kasların kasılmasını sağlar. KKB'ler damar düz kas hücre membranında voltaja bağımlı L tipi Ca^{2+} kanallarını bloke eder; hücre içine Ca^{2+} girişi inhibe olur ve vazodilatör etkileri görülür. KKB'ler arteriyel düz kaslarda gevşeme oluşturur ve böylece arteriyel direnci, kan basıncını ve kardiyak postşarjı azaltırlar. Normal dozlarda venleri (kardiyak preşarj) önemli derecede etkilemezler.

Tablo 10-2: KKB'lerin farmakokinetiği ve klinik farmakolojisi				
İlaç	Oral Biyoyararlanım (%)	Yarılanma Ömrü (saat)	Endikasyon	Doz
Amlodipin	65-90	30-50	Anj, HT	5-10 mg/gün oral
Felodipin	15-20	11-16	HT, RF	5-10 mg/gün oral
İsradipin	15-25	8	HT	2,5-10 mg günde iki kez oral
Nikardipin	35	2-4	Anj, HT	20-40 mg günde üç kez oral
Nifedipin	45-70	4	Anj, HT, RF	3-10mcg/kg İV; 20-40 mg günde iki kez oral
Nisoldipin	<10	6-12	HT	20-40 mg/gün oral
Nitrendipin	10-30	5-12	HT	20 mg/gün veya günde iki kez oral
Diltiazem	40-65	3-4	Anj, HT, RF	75-150 mcg/kg İV; 30-80 mg oral
Verapamil	20-35	6	Anj, HT, Aritmi, Migren	75-150 mcg/kg İV; 80-160 mg günde iki kez oral

Anjina: Anj, Raynoud fenomeni: RF, Hipertansiyon: HT. *Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.*

Yani kapasitans venler KKB'lerin gevşetici etkisine rezistandırlar. Varyant anjinalı hastalarda koroner arter spazmını azaltırlar.

Miyokart ve diğer kalp hücrelerinin membranındaki voltaja bağımlı L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek, kalbi deprese ederler ve kalp debisini azaltırlar (verapamil, diltiazem). KKB'ler (-) inotropik etkiye sahiptirler. SA ve AV nodda depolarizasyon büyük oranda yavaş kanallar aracılığı ile Ca^{2+} 'nın hareketine bağlıdır. Verapamil ve diltiazem SA nod *pacemaker*'ını deprese eder (negatif kronotrop etki) ve yavaş AV iletimine (negatif dromotrop etki) neden olurlar. Kalp dokusundaki bu etkilerine bağlı olarak, anjinalı hastalarda miyokardın oksijen tüketimini azaltırlar.

KKB'ler kalp ve vasküler doku üzerindeki etkilerine göre farklı klinik kullanımlar için onaylanmışlardır. DHP türevleri vazoselektif ilaçlardır; vasküler düz kaslardaki etkileri belirgin buna karşılık kardiyak etkileri (kontraktiliteyi, iletim hızını ve atış hızını azaltmaları) zayıftır ve pratik bakımdan yok kabul edilir. Hipertansiyon tedavisinde, yarılanma ömrü uzun olan DHP türevleri (amlodipin, felodipin gibi) vazoselektif oldukları için daha fazla tercih edilirler. Verapamil, DHP türevlerinden farklı olarak, belirgin kardiyak (negatif inotrop, negatif kronotrop ve dromotrop) etkin-

lik gösterir ve antiaritmik (SVT) olarak da kullanılır. Diltiazem ise farmakolojik etki profili bakımından dihidropiridin türevleri ile verapamil arasında yer alır. Verapamile göre daha zayıf kardiyak etkinlik gösterir (Tablo 10-3).

Beyin damarları üzerindeki etkileri

DHP türevi nimodipinin serebral kan damarlarına afinitesi yüksektir ve subaraknoit kanama sonrası vazospazma bağlı morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Nikardipin de inmeli hastalarda serebral vazospazmı önlemek için İV ve intraserebral arteriyel infüzyonla uygulanır. Ayrıca KKB'lerin tromboembolik inme sonrası beyin hasarını azalttığına dair veriler mevcuttur.

KALSİYUM KANAL BLOKER İLAÇLAR

Vazoselektif Kalsiyum Kanal Blokerleri

Bu gruptan ilk kullanıma giren ilaç **nifedipin**dir. Daha sonra uzun etkili amlodipin ve diğer ilaçlar kullanıma girmiş; nifedipin ve benzeri kısa etki süreli dihidropiridinlerin yerini birçok endikasyonda almıştır.

DHP türevlerinin kalp üzerindeki etkileri verapamilden zayıftır. Damarları gevşeten doz ve konsantrasyonlarda kalp kası ve diğer kalp kası hücreleri üzerinde genellikle belirgin bir depresan etki yapmazlar. DHP türevi ilaçlar arasında da vazoselektifliğin derecesi ba-

Tablo 10-3: KKB'lerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması

Farmakolojik Etki	DHP türevleri	Diltiazem	Verapamil
Vazoselektivite	+++	+	0
Antianjinal etkinlik	+++	+++	+++
Sistemik vazodilatör etki	++	+	+
Miyokart depresyonu ((-) inotropik etki)	0, +	+	+++
AV iletimi yavaşlatma (PR uzaması)	0	+	++

0; etkinin olmadığını, +++; etkinin en fazla olduğunu gösterir. *Tablo, Kayaalp, OS. (2012). Akut tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık kitabından uyarlanmıştır.*

kımından fark vardır. Bu grubun ilk üyesi olan nifedipin diğerlerine göre daha az ve daha yeni ilaçlar olan **amlodipin, felodipin, lasidipin ve lerkandipin** en fazla vazoselektiflik gösteren ilaçlardır.

DHP türevleri kan basıncını düşürmeleri nedeniyle baroreseptör refleksini uyarak sempatoadrenal stimülasyon ve taşikardi yapabilirler ancak bu etki reseptörlerin adaptasyonu ile zamanla azalır. Ayrıca sempatoadrenal stimülasyon amlodipin, felodipin, lasidipin gibi vazodilatör etkisi yavaş gelişen uzun etkili ilaçlarla ve nifedipinin etkisi yavaşlatılmış modifiye salımlı preparatları ile daha az olur. Bunlar verildiğinde kan basıncı yavaş düştüğü için refleks stimülasyon azalır.

DHP'ler sinoatriyal düğüm ve AV düğüm üzerinde depresan etki göstermediklerinden antiaritmik ilaç olarak kullanılmazlar. DHP türevi vazoselektif KKB'lerin başlıca endikasyonları hipertansiyon ve/veya anjina'dır. Stabil anjina ve vazospastik anjina olgularında anjina nöbetlerinin profilaksisi için kullanılırlar. Anjinal kriz sıklığını ve sublingual nitrat kullanma gereksinimini azaltırlar ve hastaların egzersize toleransını artırır. Stabil olmayan anjina tedavisinde KKB'ler β -bloker ilaçları kadar fazla terapötik etkinlik göstermezler. Tek bir antianjinal ilaca yeterli yanıt vermeyen refrakter hastalarda DHP türevleri β -blokerlerle veya nitratlarla kombine edilebilirler. AV impuls iletimini yavaşlatan verapamil ve β bloker ilaçlar birlikte kullanılmaz.

Kısa Etkili DHP türevleri

DHP türevi KKB'ler etki sürelerine göre kısa ve uzun etkililer olarak ayrılmaktadır. Bu grubun klinik kullanıma ilk giren üyesi **nifedipin**dir. **Nifedipin**, kan basıncını çabuk düşüren kısa etki süreli bir ilaçtır. Bu özelliği nedeniyle tekrarlanan dozlarda verildiğinde

kan basıncında belirgin flüktuasyonlar ve buna bağlı refleks kalp stimülasyonu yapar. Bu etkilerinden dolayı nifedipin ve benzeri kısa etki süreli KKB'lerin modifiye salın şekilleri hariç artık hipertansiyon tedavisinde kullanılmazlar.

Nifedipin oral yoldan alındığında hızla ve iyi absorbe olur. Nifedipinin, mide-bağırsak kanalından absorpsiyonundan sonra karaciğerden ilk geçişteki eliminasyonu fazla olmaz ve sistemik biyoyararlanımı bireysel farklılıklar göstermekle beraber yaklaşık %65'tir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 3saattir. Karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüştürülüp idrar yoluyla atılır. Modifiye salımlı tablet şeklindeki nifedipin 20 mg günde bir kez veya preparatına göre 10mg günde iki kez verilir. Gerekirse günlük doz 40mg'a kadar artırılabilir.

Nifedipin ve diğer DHP türevleri, kalp glikozitleri, β blokerler, diüretikler, antikoagülanlar ve nitratlar da klinik önemi olan bir etkileşme göstermezler.

Kısa etki süreli KKB'lerden **isradipin** (modifiye salımlı) sadece hipertansiyon tedavisinde kullanılır. **Nikardipin, nitrendipin ve nizoldipin** hem hipertansiyon hem de stabil anjina tedavisinde kullanılır. Bu ilaçların yan tesirleri nifedipininkilere benzer. **Nimodipin**, serebral kan damarlarına afinitesi yüksek olduğundan subaraknoit hemorajilerde refleks vazospazmı ve serebral arter anevrizmalarının yırtılmasının ardından beyinde bölgesel olarak oluşan iskemik nörolojik bozuklukları önlemek ve oluşmuşsa tedavi etmek için kullanılan en kısa etkili kalsiyum kanal blokerleridir.

Nifedipine göre daha vazoselektif olan nikardipin, özellikle serebral ve koroner damarlar üzerinde

çok daha selektif etki gösterir. **Nikardipinin** inmeli hastalarda serebral vazospazmı önlediği bilinmektedir. Myokart üzerindeki depresan etkisi de nifedipinden düşüktür ve kalbin iletim sistemi ile elektrofizyolojik parametreleri üzerinde belirgin bir depresan etkisi yoktur. Tedavinin başlangıcında kalp hızını artırabilir fakat zamanla bu etkisi ortadan kalkar. Nifedipin koroner kalp hastalığında sol ventrikülün kontraktilitesini ve diyastolde gevşemesini azaltabildiği halde nikardipinin böyle bir etki göstermediği bildirilmiştir. Bu özellik nikardipine konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda üstünlük sağlayabilir.

Oral alınışından sonra karaciğerde önemli ölçüde ilk geçiş etkisine maruz kalır. Oral biyoyararlanımı %35 civarındadır. Eliminasyon yarılanma ömrü 2-4 saattir. Stabil anjinada günde 3 kez 20 mg dozunda oral verilir. Gerekirse bir kezlik doz 40 mg'a kadar artırılabilir.

Nitrendipin, hipertansiyon tedavisinde kullanılır ve farmakolojik etki kalıbı nifedipininkine benzer. Onun gibi kalpte hafif refleks stimülasyona ve hiperdinamik dolaşıma neden olabilir. Oral biyoyararlanım oranı %10-30 ve eliminasyon yarılanma ömrü 5-12 saat kadardır. Eliminasyon hızı ve etki süresi bireyler arasında belirgin değişiklik gösterir. Nifedipin diğer DHP türevleri gibi karaciğerde metabolize edilerek elimine edilir. Mide-bağırsak kanalından hızlı absorbe edilir; oral dozdan sonra vazodilatör etkisi 30 dk. sonra başlar, 1,5-4 saatte doruğa erişir ve 8-24 saat kadar sürer. Hipertansiyon tedavisinde günde 20-40 mg dozunda kullanılır. Karaciğer bozukluğunda başlangıç dozu 5-10 mg/gün olarak azaltılmalıdır.

Nizoldipin DHP türevi KKB'lerin, kalsiyum kanalı üzerindeki DHP bağlanma yerine en yüksek afinite gösteren üyesidir. Bu selektifliği dışında farmakolojik etki profili nitrendipininkine benzer. Yüksek oranda ilk geçiş etkisine uğrar ve oral biyoyararlanım oranı %4-8'dir. Plazma proteinlerine %99'dan fazla bağlanır. Hipertansiyon ve stabil anjina tedavisinde kullanılır ve başlangıç dozu günde bir kez 10 mg'dır. Gerektiğinde günlük doz 20-40 mg'a kadar artırılabilir.

Klevhidipin, FDA tarafından 2008 yılında hipertansiyonda oral tedavinin mümkün olmadığı durumlarda,

İV infüzyonla kullanılmak üzere onaylanmış kısa etki süreli yeni bir DHP türevidir. Klevhidipin İV infüzyonla uygulanan, vazoselektif, çok kısa etkili, üçüncü kuşak bir DHP türevi kalsiyum kanalı antagonistidir. FDA tarafından hipertansif kriz tedavisi için onaylanmıştır. Hipertansif kriz tedavisinde sodyum nitroprusit seçilecek ilaçtır. Nitrogliserin ve klevhidipin de etkilidir. Bu ilaçlar İV infüzyonla verilirler. Hızlı etki başlangıcına (2-4 dk.) ve kısa etki süresine (5-15 dk.) sahip olduğundan kontrollü olarak kan basıncı düşürülebilir. Kanda esterazlar tarafından metabolize olur. Karaciğer ve böbrek bozukluklarında eliminasyonu değişmez ve doz ayarlanmasına gerek yoktur.

Uzun Etkili DHP türevleri

Yukarıda açıklanan kısa etkili ilk kuşak DHP türevleri, modifiye salımlı preparatları hariç, hipertansiyon tedavisinde artık fazla kullanılmazlar. Onların yerini bu endikasyonlarda daha uzun etkili olan amlodipin ve benzeri ilaçlar almıştır (Tablo 10-4).

Amlodipin, uzun etki süreli oral yoldan kullanılan bir DHP türevidir. Etki süresinin uzun oluşu hem eliminasyon yarılanma ömrünün uzun oluşuna (30-50 saat) hem de kalsiyum kanallarındaki reseptörlere bağlanmasının ve onlardan ayrılmasının yavaş olmasına bağlıdır, ayrıca sanal dağılım hacminin büyüklüğünden dolayı da yarılanma ömrü uzundur. Oral yoldan verilmesini takiben hemen bütünüyle absorbe olur. İlk geçişte eliminasyon olayına diğer DHP türevlerinden daha az maruz kalır ve oral biyoyararlanımı ortalama %64'dür. Doruk plazma konsantrasyonlarına oral dozunun alınmasından 6-9 saat sonra ulaşılır; maksimum hipotansif etkisi de buna uyacak şekilde geç ortaya çıkar. Eliminasyon yarılanma ömrünün uzunluğu nedeniyle amlodipinin kararlı konsantrasyonlarına 7-8 günlük tedaviden sonra ulaşılır. Bu nedenler ve reseptörlerine bağlanmasının yavaş olması nedeniyle, terapötik etkinliği yavaş gelişir. Plazma proteinlerine %98 gibi yüksek bir oranda bağlanır. Karaciğerde yavaş olarak metabolize edilir ve ana bileşiğinin %10'u, inaktif metabolitlerinin %60'ı idrar yoluyla atılıma uğrar.

Hipertansiyon ve anjina pektoris tedavisinde günde bir kez 5-10 mg dozunda kullanılır. Vazodilatör etki-

Tablo 10-4: DHP türevi KKB'lerin hipertansiyon için dozlamaları

İlaçlar	Dozlam
Uzun Etkili Olanlar	
Amlodipin	5-10 mg/gün
Lasidipin	2-6 mg/gün
Lerkanidipin	10-20 mg/gün
Felodipin	5-10 mg/gün
Kısa Etkili Olanlar	
Nifedipin	20-40 mg/gün veya günde iki kez
İsradipin	2,5-5 mg günde iki kez
Nikardipin	20-40 mg günde üç kez
Nisoldipin	10-40 mg/gün
Nitrendipin	20 mg/gün veya 10 mg günde iki kez

Tablo, Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık kitabından uyarlanmıştır.

sinden dolayı nifedipin gibi fakat daha hafif refleks taşikardi yapabilir. Amlodipin benzeri uzun etkili ilaçlar; **felodipin**, **lasidipin** ve **lerkanidipin**dir. Son iki ilaç sadece antihipertansif olarak kullanılır.

Kardiyoselektif Kalsiyum Kanal Blokerleri

Diltiazem, benzodiazepin türevi bir kalsiyum kanal antagonistidir. Klinikte verapamilin kullanıldığı endikasyonlara benzer endikasyonlarda kullanılır. Farmakolojik etki profili DHP türevleri ile verapamil arasında yer alır. Negatif inotropik etkisi verapamilinkine göre az olup; sinoatriyal düğüm ve atriyoventriküler (AV) iletimi deprese etme bakımından onun kadar etkilidir. AV düğümün refrakter periyodunu uzatır ve AV iletimi deprese eder. Akut miyokart enfarktüsü geçirmiş kimselerde uzun süre kullanılmasının kardiyoprotektif etkinlik gösterdiği ve mortaliteyi azalttığı bulunmuştur; ancak enfarktüs sırasında pulmoner konjesyon gelişmiş olanlarda mortaliteyi olumsuz etkiler. Pulmoner konjesyon bulunan enfarktüslü veya sol ventrikül yetmezliği olan hastalarda kullanılması kontrendikedir.

Hipertansiyon tedavisinde başlangıçta günde üç kez 20 mg dozunda verilir, alınan yanıtı göre günlük doz 360 mg'a kadar artırılabilir. Modifiye salımlı şekilleri günde bir kez 180, 240 veya 360 mg verilir; bu günlük doz iki kez de alınabilir. Diltiazem 1. derece AV blok yapabilir. Vazoselektif ilaçlara benzer yan etkiler de gösterebilir. Karaciğer transaminazlarında yükselme yapabilir. Antianjinal ilaç olarak da kullanılır.

Antiaritmik olarak kullanılmaz.

Verapamil, oral ve parenteral yoldan kullanılan fenilalkilamin türevi kalsiyum antagonistidir. Hipertansiyon, anjina ve supraventriküler taşikardi tedavisinde kullanılır. Sınıf IV antiaritmik olarak kabul edilir ve atriyal fibrilasyonlu hastalarda ventrikül hızının kontrolünde digoksine göre daha etkili bulunmuştur. DHP türevlerinden farklı olarak belirgin kardiyak etkinlik (negatif inotrop, negatif kronotrop ve negatif dromotrop) ve daha zayıf vazodilatör etki gösterir. Hipertansiyonla birlikte supraventriküler taşikardi veya hipertrofik kardiyomiopati gösteren hastalarda diğer kalsiyum antagonistlerine tercih edilir. Antihipertansif etkinliği β -blokerlerinkine yakın bir derecededir. Kardiyak etkilerinin aynı yönde oluşu nedeniyle (AV impuls iletiminin yavaşlaması) hipertansiyon tedavisinde β -blokerlerle kombinasyonu ciddi yan tesirlere neden olabilir. Verapamil ve β blokerler birlikte kullanılmaz.

Hipertansiyon tedavisinde günde 2-3 kez 80-160 mg dozunda oral kullanılır. 240 mg ilaç içeren modifiye salımlı tablet şeklinde günde 1 veya 2 kez verilebilir. Antiaritmik olarak başlıca kullanış yeri akut paroksizmal supraventriküler taşikardi (PSVT) tedavisidir. Bu amaçla İV olarak 5-10 mg dozunda verilir; enjeksiyon yavaş yapılmalı (2 dk., yaşlılarda 3 dk. sürecek şekilde) ve bu sırada tercihen EKG ve kan basıncı izlenmelidir. Olguların %80'inde 2-3 dk. içinde taşikardiyi

geçirdiği ve sinüs ritmine dönüşü sağladığı saptanmıştır. Ancak gerektiğinde ilk dozdan 5-10 dk. sonra 5 mg daha verilebilir. Verapamil rekürrent supraventriküler taşikardi olgularında profilaksi amacıyla oral olarak günde 240-280 mg dozunda kullanılır; bu doz 3 veya 4'e bölünerek verilir. Antianjinal olarak; profilaksi için günde 3 kez 80-120 mg dozunda oral kullanılır.

Verapamil oral yoldan alındığında hızlı ve iyi absorbe olur (%90), ancak geniş ölçüde ilk geçiş etkisine uğradığından sistemik biyoyararlanımı oldukça düşüktür (%20). Bu nedenle antiaritmik olarak parenteral yoldan kullanılan dozu oral dozun yaklaşık 1/10'udur. Verapamil konstipasyon ve AV blok (2. ve 3. derece) yapabilir.

KALSİYUM KANAL BLOKERLERİN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Anjina: KKB'ler stabil anjinada anjina nöbetlerinin profilaksisi için kullanılır. Fokal koroner arter spazmını önlerler ve bu nedenle varyant anjinada primer ilaçlardır. Antianjinal etkilerinin mekanizması;

- Periferik arteriyolları gevşeterek kan basıncını düşürürler. Böylece kalbin postşarjını (afterload) azaltırlar. Miyokardın oksijen tüketiminin bir göstergesi olan ikili çarpımı (kalp atış hızı x arteryel kan basıncı) düşürürler.

- Koroner vazodilatasyonla miyokardın kanlanmasını artırır.

- KKB'lerin miyokart üzerindeki direkt depresan etkisi (negatif inotrop etki, AV iletiminde yavaşlama, kontraktilitede azalma) de kalbin işini azaltarak oksijen tüketimini düşürür.

Hipertansiyon: KKB'ler hafif ve orta derecedeki hipertansiyon tedavisinde tek ilaç olarak kullanılabilirler. Kalp ile ilgili bir durumu olmayan komplikasyonsuz olgularda vazoselektif olmaları nedeniyle DHP türevi ilaçlar diğerlerine tercih edilir. Anjina veya belirli taşiaritmileri (kronik atriyum fibrilasyonu veya paroksizmal SVT) olan hipertansiyonlularda ise verapamil ve diltiazem tercih edilir (Tablo 10-4).

Aritmi: Supraventriküler taşikardi tedavisinde verapamil kullanılır.

Subaraknoit Kanama: Subaraknoit kanama, serebral vazospazm gelişmesini artırır. Buna bağlı olarak gelişen iskemi nörolojik defisit artmasına neden olur. Nimodipinin serebral damarlara afinitesi yüksektir. Nimodipinin, damar düz kas hücrelerine kalsiyum girişini engelleyerek vazospazmı önlediği ve böylece serebral kan akımını ve iskemiye karşı olan toleransı arttırdığı düşünülmektedir. Nikardipinin de inmeli hastalarda vazospazmı önlediği saptanmıştır.

Raynaud hastalığı: Genellikle üst ekstremitelerde, bazen de alt ekstremitelerde arter ve arteriyollerini simetrik olarak tutar. Tipik olarak soğuk ve emosyonel strese cevap tarzında ortaya çıkan renk değişikliği, ağrı ya da duyu algılama yeteneğinde kayıba neden olan ataklar halinde gelen *vazospastik* bir bozukluktur. Nifedipin, diltiazem, amlodipin ve felodipin semptomatik iyileşme sağlamaktadır.

Migren: Kalsiyum kanal bloker ilaçlar içerisinde sadece verapamil migren profilaksisinde kullanılabilir.

KKB'lerin Yan Tesirleri

Vazoselektif ve kardiyoselektif KKB'lerin yan tesirleri birbirine benzerdir. Verapamil gibi kardiyoselektif ilaçların kalple ilgili negatif inotrop, kronotrop ve dromotrop etkilerine bağlı yan tesirleri vazoselektif olanlardan farklılık arz eder. Verapamil AV impuls iletimini yavaşlatır. Bu yan tesir vazoselektif olanlarda görülmez. Diltiazem de kardiyoselektif etkiye sahip bir ilaçtır ve 1. derece AV blok meydana getirebilir. Kalsiyum kanal blokerleri içerisinde verapamil diğerlerine göre daha fazla konstipasyona neden olur.

Vazoselektif KKB'lerin genel olarak yan tesirleri benzerdir ve en sık görülenleri baş ağrısı, çarpıntı, yüzde ve bacaklarda cilt damarlarının vazodilatasyonuna bağlı olarak yanma hissi, burun tıkanıklığı, yüz kızarması ve ayak bileği ödemidir. Uzun süre kullanıldıklarında diş etlerinde hiperplazi yapabilir. Hafif hiperkalemi yapabilir. Daha seyrek olarak baş dönmesi, ağız kuruluğu, bacak krampı, bulantı ve sporadik ventriküler prematür atış yapabilir. Vazoselektif ilaçların meydana getirmiş olduğu vazodilatasyon ve kan basın-

cı yavaş salınan preparatlarda daha az görülür. Vazoselektif KKB'ler nadiren postural hipotansiyon ve ürtiker oluşturabilir. Uzun süreli tedavi sırasında bu yan tesirlerin çoğu kendiliğinden ortadan kalkabilir veya azalır. Ventrikül disfonksiyonu olan olgularda konjestif kalp yetmezliğini artırabilirler. DHP türevi vazoselektif ilaçları kullanan hastalar uzun süre ayakta kaldıklarında ayak bileğinde ödem oluşturmaları bu ilaçların sınıfa özel bir yan tesiridir.

KKB'lerin Akut Zehirlenmelerinin Tedavisi

KKB'lerle zehirlenmeler tüm zehirlenmeler arasında küçük bir oranı oluşturur ancak, ciddi toksisiteye neden olurlar ve mortalite hızları oldukça yüksektir. En belirgin ve hayatı tehdit eden etkileri kardiyovasküler sistemde terapötik etkilerin uzantısıdır, özellikle miyokart depresyonu ve periferik vazodilatasyondur. KKB'ler aşırı dozda alındıklarında belirgin hipotansiyon, miyokart ve kalp iletim sistemi üzerinde depres-

yon yapabilirler. Buna bağlı olarak bradikardi, asistoli, aritmiler ve kardiyojenik şok ortaya çıkabilir. DHP türevleri gibi vazoselektif ilaçlarla olan zehirlenmelerde kan basıncının fazla düşmesine bağlı aşırı refleks taşikardi gelişebilir, kalpteki depresyon fazla olmayabilir.

Genel zehirlenme tedavi yaklaşımlarından başka antidot olarak kalsiyum verilir. Bunun için 10-20 mL %10'luk kalsiyum glukonat İV infüzyonla yavaş olarak uygulanır. Bu yetersiz kalırsa AV bloku düzeltmek için EKG eşliğinde β -mimetik bir ilaç İV infüzyonla verilir (5 μ g/dk. izoprotorenol infüzyonu). Aynı amaçla atropin ve kalp debisi, sistemik kan basıncındaki artış yetersizse tercihen İV dobutamin ve dopamin veya noradrenalin infüzyonu yapılır. Kardiyovasküler kolapsin tedavisinde İV sıvı ve katekolaminlere yanıt alınamayan olgularda glukagon, hiperinsülinemik öglisemi tedavisi ve İV lipit infüzyonu tedavisi uygulanabilir.

KAYNAKLAR

- Bateman, B. T., Huybrechts, K. F., Maeda, A., Desai, R., Paterno, E., Seely, E. W., ... & Fischer, M. A. (2015). Calcium channel blocker exposure in late pregnancy and the risk of neonatal seizures. *Obstetrics and gynecology*, 126(2), 271.
- Brown, M. J., McInnes, G. T., Papst, C. C., Zhang, J., & MacDonald, T. M. (2011). Amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *The Lancet*, 377(9762), 312-320.
- Brown, M. J., McInnes, G. T., Papst, C. C., Zhang, J., & MacDonald, T. M. (2011). Amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *The Lancet*, 377(9762), 312-320.
- Bullock, S., & Manias, E. (2013). *Fundamentals of pharmacology*. Pearson Higher Education AU.
- Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
- Doroszko, A., Janus, A., Szahidewicz-Krupska, E., Mazur, G., & Derkacz, A. (2016). Resistant Hypertension. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wrocław Medical University*, 25(1), 173-183.
- Godfraind, T. (2017). Discovery and development of calcium channel blockers. *Frontiers in pharmacology*, 8, 286.
- Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Goldman, L., & Schafer, A. I. (2015). *Goldman-Cecil Medicine International Edition, 2-Volume Set*. Elsevier Health Sciences.
- Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
- Grimaldi-Bensouda, L., Klungel, O., Kurz, X., De Groot, M. C., Afonso, A. S. M., De Bruin, M. L., ... & Rossignol, M. (2016). Calcium channel blockers and cancer: a risk analysis using the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *BMJ open*, 6(1), e009147.
- Harrison, T. R., Kasper, D. L., & Fauci, A. S. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Ed*. McGraw-Hill AccessMedicine.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Kayaalp, OS. (2012). *Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
- Motozato, K., Miura, S. I., Shiga, Y., Kusumoto, T., Adachi, S., Inoue, T., ... & Saku, K. (2016). Efficacy and safety of two single-pill fixed-dose combinations of angiotensin II receptor blockers/calcium channel blockers in hypertensive patients (EXAMINER study). *Clinical and Experimental Hypertension*, 38(1), 45-50.
- Ogihara, T., Saruta, T., Rakugi, H., Saito, I., Shimamoto, K., Matsuoka, H., ... & Shimada, K. (2015). Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertension Research*, 38(1), 89.
- Rimoldi, S. F., Messerli, F. H., Chavez, P., Stefanini, G. G., & Scherrer, U. (2015). Efficacy and safety of calcium channel blocker/diuretics combination therapy in hypertensive patients: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*, 17(3), 193-199.
- Saruta, T., Ogihara, T., Saito, I., Rakugi, H., Shimamoto, K., Matsuoka, H., ... & Shimada, K. (2015). Comparison of olmesartan combined with a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients (COLM Study): safety and tolerability. *Hypertension Research*, 38(2), 132.
- Sitbon, O., Humbert, M., Jaïs, X., Ios, V., Hamid, A. M., Provencher, S., ... & Simonneau, G. (2005). Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 111(23), 3105-3111.
- Verdecchia, P., Reboldi, G., Angeli, F., Gattobigio, R., Bentivoglio, M., Thijs, L., ... & Porcellati, C. (2005). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension*, 46(2), 386-392.
- Whalen, K. (2018). *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Wright, J. M., Musini, V. M., & Gill, R. (2018). First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of systematic reviews*, (4).

KOAGÜLASYON BOZUKLUKLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR

11

Antitrombotik ilaçlar arter ve venlerden trombüs oluşmasını ve gelişmesini inhibe eden **antikoagülan** ve **antitrombosit ilaçları** ve oluşmuş pıhtıyı eriten **fibrinolitik ilaçları** kapsar. **Hemostazis** (kanamanın durması), damar oklüzyonu (tromboz) ve hayati organların yetersiz perfüzyonundan korunarak, kan akışkanlığının idamesi, vasküler hasarın düzeltilmesi ve kan kaybının azaltılmasının düzenli dinamik işlevlerini ifade eder. Hemostatik ilaçlar kanamayı durdurmak amacıyla kullanılan ilaçlardır. Tromboz damar içinde pıhtı veya trombüs oluşumudur. Hemostazis fizyolojik bir olaydır; trombüs oluşumu ise patolojik bir olaydır. Aşırı kan kaybı veya tromboz hemostatik mekanizmanın bozulmasına yol açar. Hemostazis bozukluğunun en önemli nedenleri pıhtılaşma mekanizmasındaki kalıtsal veya kazanılmış eksiklikleri ve enfeksiyon veya kanserlerin ikincil etkilerini kapsar. Bu bölümde antikoagülan, antitrombositik, fibrinolitik ve hemostatik ilaçlardan bahsedilecektir.

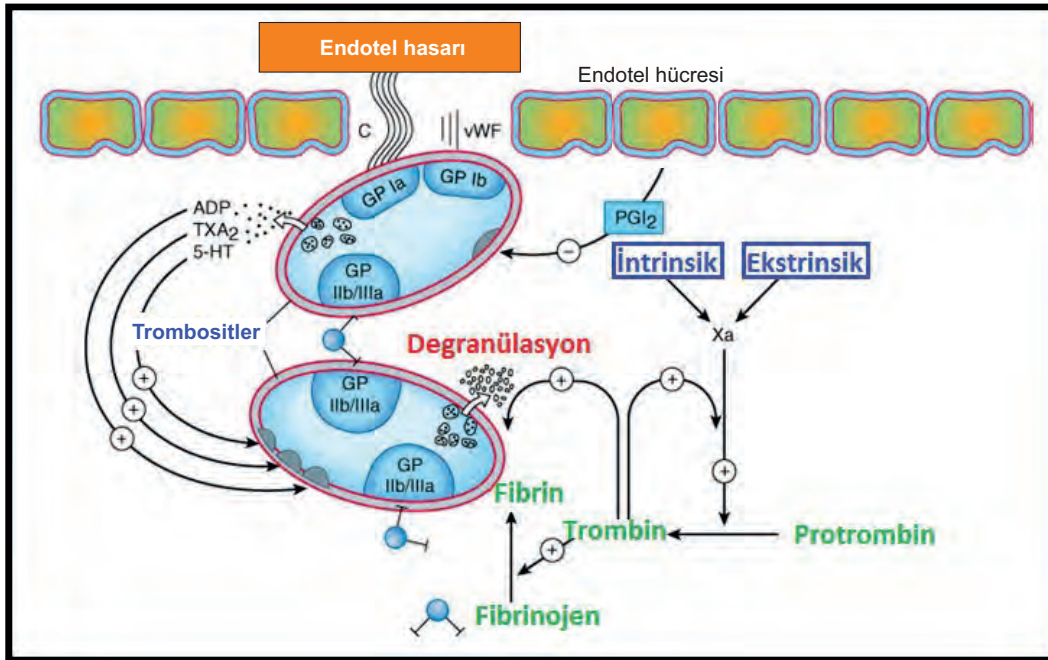
KAN PIHTILAŞMA MEKANİZMASI

Kan damarları endotelial hücre tabakası antikoagülan özelliğe sahiptir; trombositler ve pıhtılaşma faktörleri normalde hücrelere yapışmazlar. Hemostaz damar endotel tabakasının bütünlüğünün bozulması ve kanın subendotelial bağ doku ile temasa geçmesi ile tetiklenir. Trombozun başlatılmasında damar endotelinin zedelenmesi, disfonksiyonu ve bütünlüğünün bozulması esastır. Endotel hasarı ile trombosit adezyonu ve aktivasyonu, trombosit aktive edici moleküller ve vazokonstriktörlerin sekresyonu ve sentezi ile sonuçlanan kollajen ve von Willebrand faktörler gibi reaktif subendotelial matriks proteinleri açığa çıkarır. Membran fosfolipitlerinden oluşan araşidonik asitten sentezlenen güçlü bir vazokonstriktör olan tromboksan A_2 (TxA_2)

trombositlerin aktivasyonuna sebep olur. Trombosit agregasyonunun güçlü indükleyicisi adenosin difosfat (ADP) ile agregasyon ve vazokonstriksiyonu uyaran serotonin (5HT) trombositlerden salgılanır. Trombositlerin aktivasyonu, trombosit tıkaç şekillenmesi ve agregasyonla sonuçlanan çapraz bağlarla trombositleri birleştiren, fibrinojeni bağlayan, β 11b β 111 integrin (IIb/IIIa) reseptörde konformasyonel değişimle sonuçlanır (Şekil 11-1).

Aynı zamanda koagülasyon sistem kaskatlarında trombosit tıkaçı stabilize eden, trombin üretimi ve fibrin pıhtıyla sonuçlanan aktivasyon oluşur. Başlıca trombosit tıkaçın şekillenmesinde bozukluk olan hastalar (ör; trombosit fonksiyon bozukluğu, von Willebrand hastalığı) tipik olarak yüzeysel hasarlı bölgelerden (diş eti, cilt, şiddetli menstrüasyon) kanar. Buna karşın pıhtılaşma mekanizması bozukluklarında (ör; hemofili A) bazı hastalar derin dokulardan (eklemler, kaslar, retroperiton) kanama eğilimindedir ve kanamalar yeniden oluşabilir.

Trombosit normal hemostaz ve tromboembolik hastalıklarda önemli role sahiptir. Trombositten zengin trombüs (**beyaz trombüs**) yüksek kan akımlı yerde şekillenir. Oklüzif arteriyel trombüs ekstremiteler veya hayati organların iskemisine neden olan bir hastalıktır ve organ yetmezliği veya bacak amputasyonu ile sonuçlanabilir. Venöz pıhtı daha çok fibrinden zengin eritrosit içerir ve **kırmızı trombüs** olarak bilinir; fakat en fazla korkulan pulmoner emboli oluşturmaktadır. Bu pıhtının tümü veya büyük kısmı derin ven sisteminde bulunmasıyla meydana gelir ve kalbin sağ bölgesi ile pulmoner arteriyel dolaşıma emboli olarak taşınır. Büyük pulmoner arterlerin ani oklüzyonu akut sağ kalp yetmezliği ve ani ölüme neden olabilir. Ayrıca akciğer iskemisi ve enfarktüs tıkanmış pulmoner arter segmenti



Şekil 11-1: Hasarlı endotel hücrede trombüs şekillenmesi ile trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin rolü. (K: Kollajen, EH: Endotel hücresi, GP Ia: Kollajen bağlayan reseptör, GP Ib: vWF bağlayan reseptör, vWF: von Willebrand Faktör, GP: glikoprotein, GP IIb/IIIa: Fibrinojen bağlayan glikoprotein reseptörü). *Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.*

distalinde oluşur. Genelde büyük emboli pelvis ve proksimal alt ekstremitelerin derin ven sisteminde ortaya çıkar. Tüm trombüsler karmaşık olduğu halde trombosit çekirdek arteriyel trombüste, fibrin kuyruğu venöz trombüste dominanttır.

Kan pıhtılaşması trombin ile çözünebilir fibrinojenin çözünemeyen fibrine dönüşümüne bağlıdır. Dolaşımdaki bir çok faktörsınırlı proteolitik reaksiyonların kaskat serileri ile etkileşir (Şekil 11-2).

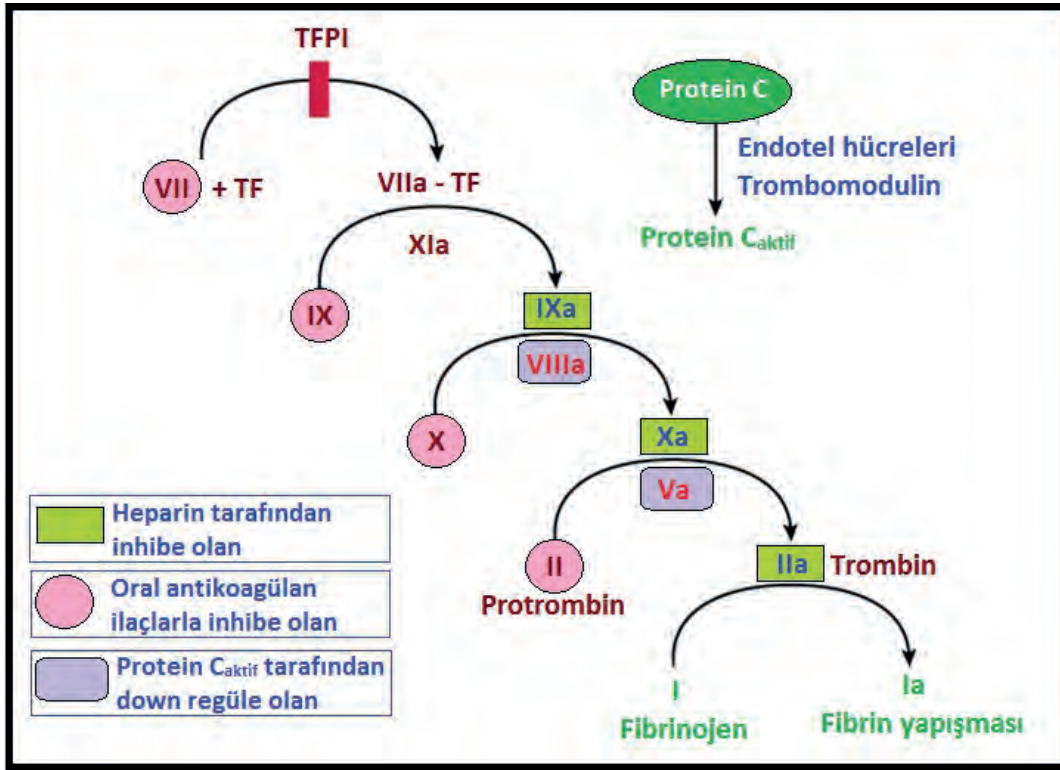
Her basamakta, pıhtılaştırıcı faktör ön enzim sınırlı proteolizise uğrar ve bir aktif proteaz meydana gelir (ör; faktör VII, aktif şekil olan faktör VIIa ya dönüşür). Her proteaz trombin (faktör IIa) meydana gelene kadar diğer pıhtılaşma faktörlerini aktive eder. Bu faktörlerin çoğu ilaç tedavisi için hedefdir (Şekil 11-2), (Tablo 11-1).

Trombin hemostazda temel role ve birçok fonksiyona sahiptir. Pıhtılaşmada, trombin fibrin pıhtısı oluşturmak ve polarize etmek için fibrinojenden küçük peptitleri parçalar. Trombin fibrin pıhtısını stabilize eder ve fibrin polimerine çarpaz bağlanan transaminaz, faktör XIII'ü aktive eder ve daha fazla trombin üretimine yol

açar, birçok pıhtılaşma faktörünü de aktive eder. Trombin güçlü trombosit aktivatörü ve mitojendir. Trombin pıhtılaşma cevabı azaltan protein C yolağı aktive ederek antikoagülan etkiler de gösterir (Şekil 11-2); bu nedenle vasküler hasara cevabın normal şartlar altında meydana gelen kompleks ve açık modüle işlevler olduğu görülür, vasküler hasarın düzeltilmesi trombositler ve iskemiye bağlı olarak oluşur. Cevap orantılı ve reverzibildir. Sonuçta vasküler *remodeling* ve düzelme geri kalan antikoagülan endotelial hücre fenotipleri ile oluşur.

Pıhtılaşma Başlangıcı: Doku Faktör (TF)-VIIa kompleksi

***In vivo* kan pıhtılaşmasının** başlangıcı doku faktörü (TF)-faktör VIIa yolağıdır (Şekil 11-2). Doku faktörü damar dışında bulunan bir transmembran proteini­dir fakat normalde damar içerisinde (plazmada) bulunmaz. Hasarlı endotelium üzerinde TF faktör VIIa'ya bağlanır. Bu kompleks sırası ile faktör IX ve X'u aktive eder. Faktör Va ile birlikte faktör Xa protrombinin (faktör II) trombin (faktör IIa)'e dönüşümünü katalize eden aktif olmuş hücre yüzeyinde protrombinaz kompleksini



Şekil 11-2: İn vitro ve in vivo pıhtılaşma mekanizmaları (TF: Doku faktörü). Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

oluşturur. Trombin sırasıyla trombin üretimi artışıyla sonuçlanan faktör V, VIII ve XI pıhtılaşma faktörlerini aktive eder. TF-faktör VIIa kompleksinin aktivasyonunun inhibisyonu doku faktör inhibitör yolağı (TFPI) ile sağlanır. TF-Faktör VIIa kompleksi sırasıyla Faktör IXa, VIIIa, Xa, Va ve IIa'nın aktivasyonuna neden olur (Bu faktör VIII veya IX sırasıyla hemofili A ve hemofili B faktörlerinin eksik olduğu hastalarda şiddetli kanama bozuklukları olduğunu ispatlar).

İn vivo koagülasyon mekanizması solüsyon içerisinde oluşmaz fakat fosfatidil serin gibi eksprese olan anyonik fosfolipitler aktive hücre yüzeyinde bulunur ve anyonik fosfolipitlerle pıhtılaşma faktörlerinin γ -karboksil glutamik asit arasındaki Ca^{2+} bağlantısı (köprüsü) ile gerçekleşir. Bu test tüplerinde kanın pıhtılaşmasını önlemek için etilen diamintetraasetik asit (EDTA) veya sitrat gibi kalsiyum şelatörlerinin kullanılması temelini oluşturur.

Antitrombin-III (AT-III) endojen bir antikoagülandır ve serin proteaz inhibitör (serpin) üyesidir, serin

proteazlar IIa, IXa, Xa, XIa ve XIIa'yı inaktive eder. Endojen antikoagülanlar protein C ve protein S iki kofaktör Va ve VIIIa'nın proteolizi ile kan pıhtılaşma kaskadını azaltır. Faktör V ve VIII'in olağan ana geninden ibaret, homolog ve aynı bölge yapısına sahip olmaları ilginçtir, ayrıca serin proteazlar tripsin benzeri yapıdadırlar. Bu nedenle, TF-VIIa başlatıcı kompleks serin proteazlar ve kofaktörlerin her biri spesifik azaltıcı mekanizma grubuna sahiptirler (Şekil 11-2). Doğal antikoagülanlardaki eksiklik venöz tromboz riski artışına neden olur. Doğal antikoagülan sistemde en yaygın eksiklik protein C, protein S mekanizması ile inaktivasyona rezistansla sonuçlanan faktör V (Leiden) mutasyonudur.

Fibrinoliz

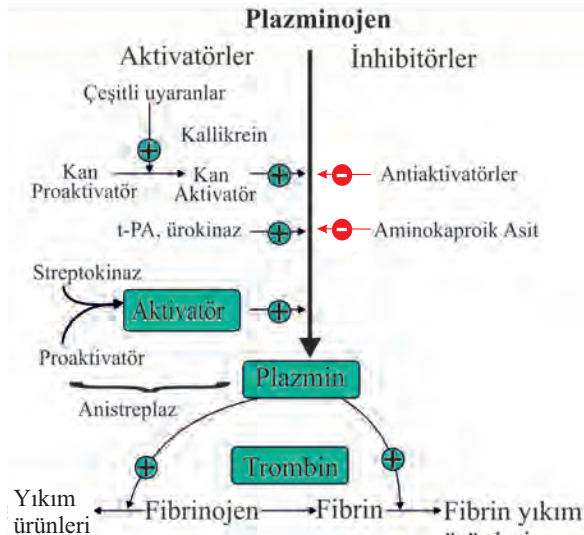
Fibrinoliz fibrin spesifik proteaz, plazmin ile fibrinin sindirilmesi işlevini ifade eder. Fibrinolitik sistem plazminojen olarak inaktif formda dolaşımdaki serin proteaz plazminin prekürsörü şeklinde bulunur ve koagülasyon sistemine benzer. Hasar durumunda, endo-

Tablo 11-1: Kan pıhtılaşma faktörleri ve etkileyen ilaçlar.		
Komponent veya Faktör	Eş anlamı	Etkileyen İlaç
I	Fibrinojen	
II	Protrombin	Heparin (IIa); varfarin
III	Doku tromboplastin	
IV	Kalsiyum	
V	Proakselerin	
VII	Prokonvertin	Varfarin
VIII	Antihemofilik faktör (AHF)	
IX	Christmas faktör, plazma tromboplastin komponenti (PTK)	Varfarin
X	Stuart-Prower faktör	Heparin (Xa); varfarin
XI	Plazma tromboplastin antedent (PTA)	
XII	Hageman faktör	
XIII	Fibrin-stabilize edici faktör	
Protein C ve S		Varfarin
Plazminojen		Trombolitik enzimler, aminokaproik asit

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

telyal hücreler plazminojeni plazmine dönüştüren doku plazminojen aktivatörü (t-PA) sentezler ve salgırlar (Şekil 11-3). Plazmin trombüsü yeniden şekillendirir ve fibrinin proteolitik sindirimi ile genişlemesini kısıtlar.

Hem plazminojen hem de plazmin fibrin üzerinde-ki lizinlere bağlanan spesifik protein bölgelerine sahip-



Şekil 11-3: Plazminin fibrinolitik sistemdeki yeri ve önemi. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

tirler. Bu pıhtıya spesifik t-PA'nın fizyolojik düzeylerinde gözlemlendiği belirtilmiştir. Plazminojen t-PA, ürokinaz tarafından plazmine dönüşerek fibrinojen ve fibrinin yıkımına neden olur. Trombolitik tedavide farmakolojik dozda t-PA'nın pıhtı spesifikliği kaybolur ve sistemik litik durum kanama riski artışıyla meydana gelir. Pıhtılaşma kaskatlarındaki gibi, fibrinolizisin negatif regülatörleri de vardır; endotelial hücreler plazminojen aktivatör inhibitörü (PAİ) sentezler ve salgırlar; ayrıca α 2-antiplazmin yüksek konsantrasyonda kanda bulunur ve fizyolojik şartlar altında pıhtıya bağlanmayan plazmini inaktive eder. Bu düzenleyici sistem plazminojen aktivatörlerinin terapötik dozları ile ortadan kalkar.

Koagülasyon ve fibrinolitik sistem patolojik olarak aktive olduğunda, hemostatik sistem yaygın intravasküler pıhtılaşma ve kanamaya yol açan kontrolün dışına çıkabilir. Bu işlem disemine intravasküler koagülasyon (DİK) olarak isimlendirilir ve yaygın doku hasarı, ilerlemiş kanser, plasenta dekolmanı veya bakteriyel sepsis gibi obstetrik acil hastalarda görülebilir. DİK tedavisi hastalığın nedenine yönelik yapılmalıdır, mümkün olmadığı takdirde ölümcüldür.

Fibrinolitik sistemin regülasyonu tedavide yarar-

lıdır. Artan fibrinolizis trombotik hastalık için etkili tedavidir. Doku plazminojen aktivatörü, ürokinaz ve streptokinaz fibrinolitik sistemi aktive eder (Şekil 11-3). Buna karşın azalan fibrinolizis lizisten pıhtıyı korur ve hemostatik yetmezlik kanamasını azaltır. Amino-kaproik asit (antifibrinolitik) fibrinolizis tedavisinde plazminojenin plazmine dönüşümünü inhibe ederek etki gösterir.

ANTİKOAGÜLAN İLAÇLARIN TEMEL FARMAKOLOJİSİ

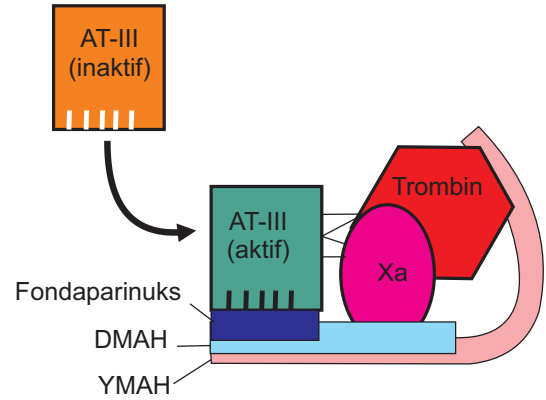
İdeal antikoagülan ilaçlar patolojik trombozi önler ve reperfüzyon hasarını azaltır. Teorik olarak, bu pıhtı gelişmesinin sekonder intrinsik yolak çoğalma fazının azalması ile pıhtılaşmanın başlangıç mekanizması TF-VIIa'nın oluşmasının önlenmesi sağlanabilir. Tüm antikoagülanlar ve fibrinolitik ilaçlar artan kanama riskine sahiptir.

İNDİREKT TROMBİN İNHİBİTÖRLERİ

İndirekt trombin inhibitörleri, antitrombotik etkilerini ayrı protein, antitrombin ile etkileşerek gösterdiği için bu şekilde isimlendirilirler. **Fraksiyonlanmamış (standart = yüksek molekül ağırlıklı (YMAH)) heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (fraksiyonlanmış; DMAH)** ve sentetik pentasakkarit **fondaparinux** antitrombin-III'e bağlanır ve faktör Xa'yı inaktive eder (Şekil 11-4). Heparin trombositlerin agregasyonunu, koşullara göre artırabilir veya azaltabilir. Agregasyon azalması, hemorajik etkinliği artırır. Yüksek molekül ağırlıklı heparin molekülü-antitrombin III kompleksi trombositlere kolayca bağlanır ve trombosit fonksiyonunu (agregasyonunu) inhibe eder. Düşük molekül ağırlıklı heparin ise böyle bir üçlü bağlanmaya elverişli olmadığı için trombosit fonksiyonunu daha az inhibe eder; onun için hemoraji yapma potansiyeli daha düşüktür (Şekil 11-4).

Heparin

Heparin sülfatlı mukopolisakkaritlerin heterojen karışımıdır. Endotelial hücre yüzeyi ve farklı plazma proteinlerine bağlanır. Biyolojik aktivitesi endojen antikoagülan antitrombin-III'e bağlıdır. Antitrombin-III onlarla eşit molar stabil kompleksler oluşturarak, pıhtı-



Şekil 11-4: Fondaparinux, DMAH ve YMAH'ın antikoagülan etki mekanizmaları. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2011). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

laşma faktör proteazlar, özellikle thrombin (IIa), IXa ve Xa'yı inhibe eder. Heparin yokluğunda, bu reaksiyonlar yavaştır, heparin mevcudiyetinde 1000 katı hızlanır. Ticari heparin preparatlarında moleküllerin üçüncüsü hızlandırıcı etkiye sahiptir. Çünkü antitrombin-III'e yüksek afiniteyle bağlanması için tek pentasakkarit zincirinden yoksundurlar. Aktif heparin molekülü antitrombin-III'e sıkıca bağlanır ve bu inhibitörde konformasyonel değişikliğe neden olur. Antitrombin-III'ün konformasyonel değişimi proteazlar ile (aktive pıhtılaşma faktörleri) daha hızlı etkileşim için aktif bölgesini etkiler. Heparin antitrombin-III proteaz reaksiyonu için bir kofaktör olarak görev yapar. Antitrombin-III- proteaz kompleksi şekillendiğinde heparin daha fazla antitrombine bağlanır.

Ticari fraksiyonlanmamış heparinin antitrombin-III bağlanma bölgesi D glikozamin-L-iduronik asit ve D-glikozamin-D-glukuronik asitten oluşan sülfatlanmış disakkaritten ibarettir. Antitrombin-III için yüksek afiniteli heparinin YMA fraksiyonları antitrombin-III'ü aktive ederek trombinin aktivasyonunu önler; ayrıca trombin ve Xa'yı inhibe ederek antikoagülan etkisini gösterir. Fraksiyonlanmamış heparin 5000-30000 molekül ağırlığına sahiptir. Buna karşın, DMAH fraksiyonları aktive faktör X'u inhibe eder fakat trombin üzerinde YMA türlerden daha az etkiye sahiptir. Fakat, sayısız çalışmalarda enoksaparin, dalteparin ve tinzaparin gibi

Tablo 11-2: Heparin doz titrasyonu ve koagülasyon parametreleri.

Test	Etkinliği Ölçülen Parametreler	Normal aralığı	Etkinliği İzlenen İlaç
Aktive edilmiş koagülasyon zamanı (aKZ)	Faktör VII hariç hepsi	80-130 sn	Heparin
Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ)	Faktör VII hariç hepsi	24-36 sn	Heparin ve Oral antikoagülanlar
Protrombin	Faktör II, V ve VII	11-12 sn	Oral antikoagülanlar
Anti-Xa testi	Faktör Xa		DMAH

Tablo, Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık kitabından uyarlanmıştır.

DMA heparinlerin şiddetli tromboembolik şartlarda etkili oldukları ispatlanmıştır. DMA heparinlerin anti faktör Xa etkileri güçlü ve anti Faktör IIa (antitrombin) etkileri YMA heparinlere göre daha düşüktür. **Anti Faktör Xa/Anti Faktör IIa** etkinlik oranı YMAH preparatlarında 1:1 olduğu halde, DMAH preparatlarında 4:1-2:1 arasında değişir. Bu etki farklılığı şekil 11-4'te gösterilmiştir. Gerçekte DMA heparinler YMAH ile eşit antikoagülan etkilere, subkütan enjeksiyon bölgesinden artan biyoyararlanıma ve daha az sıklıkla doz uygulanmasına (günde bir veya iki doz yeterlidir) sahiptirler.

Ticari heparin farklı molekül ağırlıklı moleküllerden meydana geldiği için, verilen heparin preparatlarının konsantrasyonu ile pıhtılaşma üzerindeki etkisi arasındaki korelasyon zayıftır. Bu nedenle, UFH bioassay'le standardize edilir. Heparin sodyum USP en az 120 USP Ü/mg içermelidir. Heparin genelde sodyum tuzu olarak kullanılır fakat kalsiyum heparin eşit olarak etkilidir. Lityum heparin kan numuneleri için antikoagülan olarak *in vitro* kullanılır. Ticari heparin domuz bağırsak mukozası ve sığır akciğerinden ekstrakte edilir. Enoksaparin regüler heparin olarak aynı kaynaklardan elde edilir. Fakat dozlar "mg" olarak ifade edilir. Dalteparin, tinzaparin ve danaparoit (heparan sülfat, dermatan sülfat ve kondroitin sülfat içeren DMA heparanoit) diğer taraftan anti faktör Xa üzerinde spesifik etkilidir.

Heparin Dozunun Ayarlanması

Kanda heparin etkinliği tam kanın aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) ve aktive edilmiş koagülasyon zamanı (aKZ) testi ile değerlendirilir. aPTZ'nin normal değeri 24-36 saniyedir. Heparin uygulandığında bu sürenin 1,5-2,5 katı uzaması amaçlanır. Normal

aKZ zamanı 80-130 saniyedir. Bu değer 2-2,5 katına çıkması heparin dozunun yeterli olduğunu gösterir (Tablo 11-2).

YMAH düzeyleri protamin titrasyonu (terapötik düzeyleri 0,2-0,4 Ü/mL) veya anti-Xa ünite (terapötik düzeyleri 0,3-0,7 Ü/mL) ile de tespit edilebilir. Bu nedenle, DMA heparin düzeyleri renal yetmezlik, obezite ve gebelik dışında genelde ölçülmez. DMA heparin düzeyleri anti Xa ünite ile tespit edilebilir. Pik terapötik düzeyler günde iki doz için 0,5-1 Ü/mL verildikten 4 saat sonra tespit edilir ve yaklaşık olarak günlük 1 kez için 1,5 Ü/mL olmalıdır. aPTZ'nin normal değeri 24-36 sn'dir (Tablo 11-2).

Toksitesi

Heparinin ana yan tesiri kanamadır. Bu risk dikkatli hasta seçimi, dozun dikkatli kontrolü ve yakından izlenmesi ile azaltılabilir. Yaşlı kadınlar ve renal yetmezlikli hastalar daha fazla hemoraji oluşturma eğilimindedirler. Heparin hayvansal kaynaklıdır ve alerjisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Reversibl alopesi bildirilmiştir. Uzun süren heparin tedavisi osteoporoz ve spontan kırıklara neden olabilir. Heparin dokulardan **lipoprotein lipaz** salıverilmesine neden olarak postprandiyel lipideminin temizlenmesini hızlandırır. Özellikle yağdan zengin besin yedikten sonra insanda plazmada oluşan bulanıklık, heparin enjekte edildiğinde berraklaşır. **Lipidemiye berraklaştırıcı etki** kilomikronların adı geçen enzim tarafından parçalanmasına bağlıdır. Heparinin uzun süre kullanılması mineralokortikoid eksikliğe neden olabilir.

Heparinin neden olduğu trombositopeni (HİT) minimum 7 gün standart heparin ile tedavi edilen bireylerin %1-4 ünde oluşur. Ameliyat edilen hastalarda

oldukça risklidir. HİT insidansı pediatrik hastalarda düşüktür. Gebe kadınlarda da nadir olarak görülür. HİT riski domuz heparinle karşılaştırıldığında sığır kaynaklı standart heparin ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek olabilir ve DMAH ile tedavi edilenlerde daha düşüktür.

HİT'te morbidite ve mortalite trombotik olaylarla ilişkilidir. En fazla venöz tromboz oluşur. Periferik ve santral arterlerin oklüzyonu da sık görülür. Kateter mevcutsa tromboz riski oldukça artar. Cilt nekrozu aktif hiperkoagüle durum ve prokoagülan proteinlerin yüksek düzeyleri bulunduğu oluşturan vitamin K bağımlı antikoagülan protein C'nin akut azalmasına bağımlı direkt trombin inhibitörü yokluğunda varfarin ile tedavi edilenlerde daha sık görülür.

Heparin alan tüm hastalarda, trombosit sayımı sıkça yapılmalıdır; heparine uygun cevapla birlikte görülen trombositopeni HİT için şüpheli kabul edilmelidir ve heparin tedavisi gören hastalarda HİT oluşumu göz önünde bulundurulmalıdır. HİT gelişen hastalar heparin tedavisinin sonlandırılması ve direkt trombin inhibitörü veya fondaparinux verilmesi ile tedavi edilir.

Kontrendikasyonları

Heparin ilaca hipersensitivitesi olan, aktif kanamalı, hemofili, önemli trombositopeni, purpura, şiddetli hipertansiyon, intrakraniyal hemoraji, infektif endokardit, aktif tüberküloz, GİS'in ülseratif lezyonları, düşük, viseral karsinom ve hepatik ve renal hastalık, HİT'li hastalarda kontrendikedir. Heparin önceden beyin, omurilik veya göz ameliyatı geçirmiş ve lumbal ponksiyon veya bölgesel anestezi bloku yapılmış hastalarda kullanılmamalıdır. Plasentayı geçmemesine rağmen heparin açıkça endike olduğu zaman gebelerde antikoagülan ilaç olarak tercih edilmelidir.

Tedavide Kullanım Alanları

Heparinin klinik kullanım alanları klinik farmakolojisi bölümünde bahsedilmiştir. 0,2-0,4 Ü/mL (protamin titrasyonu ile) veya 0,3-0,7 Ü/mL (anti-Xa ünite) heparinin plazma konsantrasyonu genelde venöz trombozlu hastalarda pulmoner emboliyi önler. Bu konsantrasyon genelde aPTT'nin 2-3 katının (normal değer) karşılığıdır. Fakat heparin izlenmesi için PTT'nin kullanılması problemlidir. Protrombin zamanı (PZ) ve in-

ternasyonel normalize oran (İNR) için standart değer olduğu halde, PTT için bulunmamaktadır. 0,3-0,7 Ü/mL anti-Xa aktivitesi elde etmek için gereken gerçek oranlar, kontrol PTT 1,6-6 katı arasında değişebilir. Bu nedenle, PTT kontrol için kullanılırsa aşağıda listelendiği gibi, protamin titrasyon veya anti Xa aktivitesi ile terapötik aralığa uygun olan pıhtılaşma zamanı belirlenmelidir.

Ayrıca, bazı hastalar faktör eksikliği veya inhibitörler (kanama riskini artırabilen) veya lupus antikoagülana (kanama riski olmayan fakat tromboz riski ile ortak olabilir) bağlı uzun süren PTT ye sahiptirler. Böyle hastalarda heparin etkisini belirlemek için PTT kullanılması çok güçtür. Bu nedenle heparin konsantrasyonu anti-Xa aktivitesi ile tespit edilmelidir. Bu yaklaşımla heparin konsantrasyonu daha doğru olarak ölçülür.

Aşağıdaki stratejiler tavsiye edilir; antikoagülan tedavinin herhangi birine başlamadan önce, hastanın hemostatik sisteminin uygunluğu önceden kanama olayları olup olmadığı kontrol PT ve PTT ile değerlendirilmelidir. Pıhtılaşma zamanı uzaması veya azalması, Tablo 11-3'de gösterilmiştir. Heparin uygulamasında bu durumlar tedaviye başlamadan önce değerlendirilmelidir. Hem PTT hem de anti-Xa aktivitesi ölçümü yüksek risk hastalarında yararlı olabilir. İntermittan heparin uygulandığında aPTT veya anti-Xa aktivitesi kontrol değerinin aPTT'nin 2-2,5 katı uzamasını idame ettirmek için verilen dozdan 6 saat sonra ölçülmelidir. DMAH tedavisi tercih edilir çünkü çoğu hastada kontrol edilmesi gerekmez (Tablo 11-3).

Devamlı İV heparin verilmesi infüzyon pompası ile yapılır. 80-100 Ü/kg başlangıç bolus enjeksiyonundan sonra yaklaşık 15-22 Ü/kg/saat devamlı infüzyon 0,3-0,7 Ü/mL arasında anti-Xa aktivitesini idame ettirmek için gerekir. Profilaktik amaçla heparin (düşük doz) 8-12 saatte bir 5.000 ünite subkütan verilmesiyle sağlanabilir. Enjeksiyon bölgesinde hematoma şekillenmesi tehlikesinden dolayı heparin asla i.m. olarak verilmemelidir.

Profilaktik enoksaparin günde iki kez 30 mg veya günde bir kez 40 mg dozda subkütan verilir. Terapötik doz enoksaparin tedavisi 12 saatte bir subkütan olarak

Tablo 11-3: Protrombin zamanını etkileyen faktörler	
Protrombin zamanını artıranlar	Protrombin zamanını azaltanlar
<i>Farmakokinetik</i>	<i>Farmakokinetik</i>
Amiodaron	Barbitüratlar
Simetidin	Kolestiramin
Disülfiram	Rifampin
Metronidazol ¹	
Flukonazol	
Fenilbutazon	
Sülfipirazon	
Trimetoprim-sülfametoksazol	
<i>Farmakodinamik</i>	<i>Farmakodinamik</i>
İlaçlar	İlaçlar
Aspirin (yüksek dozlarda)	Diüretikler
Sefalosporinler, üçüncü kuşak	Vitamin K
Heparin, argatroban, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban	
Hastalıklar	Hastalıklar
Karaciğer hastalığı	Kalıtsal rezistans
Hipertiroidizm	Hipertiroidizm

¹Rasemik varfarin'in S-varfarin enansiyomerinin oksidatif metabolizmasını stereoselektif olarak inhibe eder. *Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.*

1 mg/kg dır. Bu, 0,5-1 Ü/mL terapötik anti faktör Xa düzeyine karşılık gelir. Seçilmiş hastalarda 1,5 mg/kg enoksaparinle tedavi edilir. **Dalteparinin profilaktik dozu** günde bir kez 5000 ünite subkütandır, terapötik doz venöz hastalıkta günde bir kez 200 Ü/kg veya akut koroner sendromda 120 Ü/kg dır. DMAH renal yetmezlikli veya 150 kg'dan fazla vücut ağırlığına sahip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Anti Xa düzeylerine göre doz ayarlaması yapılır.

Sentetik pentasakkarit molekül fondaparinux (Şekil 11-4) faktör Xa'nın etkili inaktivasyonu ile sonuçlanan yüksek spesifik aktiviteli antitrombin-III'e güçlü bir şekilde bağlanır. Fondaparinux 15 saat uzun yarılanma ömrüne sahiptir ve subkütan olarak günde bir kez verilir. Fondaparinux venöz tromboembolizmin önlenmesi ve tedavisinde etkilidir; çoğu bireylerde patolojik HİT antikorlarla çapraz reaksiyon görülmez. HİT'de alternatif antikoagülan olarak fondaparinuxun kullanılması günümüzde klinik çalışmalarda test edilmektedir.

İlaç geliştirilmesinin temel noktası izlenmesi gerekmeyen oral olarak aktif antikoagülanları geliştirmektir.

Rivaroksaban, oral kullanılan ilk faktör Xa inhibitörüdür. Rivaroksabanın güvenilirliği ve etkinliği derin ven trombozunun (DVT) önlenmesinde DMAH'den muhtemelen üstündür ve en azından eşit olduğu görülür; rutin kontrol gerektirmez. Bu ilaç DVT tedavisinde ve atriyal fibrilasyonda (AF) inmenin önlenmesinde de denenmektedir.

Heparin Etkisinin Sonlandırılması

Aşırı doz heparin uygulamasına bağlı gelişen toksitenin tedavisi için ilaç uygulamasının sonlandırılması yeterlidir. Kanama olursa, **protamin sülfat** gibi spesifik antagonistin verilmesi endikedir. Protamin heparinle birleşerek antikoagülan aktiviteden yoksun stabil bir kompleks oluşturan yüksek oranda bazik bir peptittir. **Hastadaki mevcut her 100 ünite heparin için, İV olarak 1 mg protamin sülfat verilir;** infüzyon her 10 dk.'da 50 mg'dan fazla olmamalıdır. Aşırı protaminden sakınılmalıdır; antikoagülan aktiviteye sahiptir. Protaminle DMAH'nin nötralizasyonu tam değildir. Protamin sülfatın 1 mg'ı enoksaparin 1 mg'ını kısmen nötralize eder. Protamin fondaparinuxun aktivitesini etkilemez. Aşırı doz danaparoit tedavisinde plazmaferezis etkili olur.

DİREKT TROMBİN İNHİBİTÖRLERİ

Direkt trombin inhibitörleri (DTİ) trombinin aktif bölgesine direkt bağlanarak antikoagülan etki gösterirler. Heparin indirekt trombin inhibitörüdür. **Hirudin** ve **bivaluridin** bunların substrat tanıyan bölge yanında trombinin hem katalitik hem de aktif bölgesine bağlandığı bivalent DTİ'leridir. **Argatroban** ve **melagatran** sadece trombin aktif bölgesine bağlanan küçük moleküllerdir.

Parenteral Direkt Trombin İnhibitörleri

Sülükler halk arasında cilt üzerine uygulanarak kan emdirmek, böylece hipertansiyon tedavisi sağlamak amacıyla eskiden beri kullanılır. Sonradan, *Hirudo medicinalis* türü trombozu önlemek için kullanıldı. **Hirudin**, sülük tükrüğünde bulunan bilinen en güçlü trombin inhibitörüdür. Hirudinun rekombinant teknikle üretilen preparatı **lepirudin**dir. Etkisi antitrombin-III'ten bağımsızdır. Lepirudin trombositler veya kanama zamanı üzerinde çok az etkiye sahiptir. Heparin gibi parenteral olarak verilmelidir ve aPTT ile kontrol edilir. Lepirudin HİT ile ilgili trombozlu hastalarda kullanılması için FDA tarafından onay almıştır. Lepirudin böbrekler yolu ile atılır ve renal yetmezlikli hastalarda daha dikkatli kullanılmalıdır. Uzun süre infüzyonları alan hastaların %40'ında trombin lepirudin kompleksine karşı antikor gelişir. Bu antijen-antikor kompleksi böbreklerle temizlenmez ve artan antikoagülan etki ile sonuçlanır. İlaça yeniden maruz kalan bazı hastalarda hayatı tehdit eden anafilaktik reaksiyonlar gelişebilir.

Bivaluridin, trombinin diğer bivalent inhibitörü İV olarak verilir; etkisi çabuk başlar. Kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Bivaluridin trombosit aktivasyonunu da inhibe eder ve perkütan koroner anjiyoplastide kullanımına müsaade edilmiştir.

Argatroban HİT'li hastalarda koroner anjiyoplasti ve trombozlu veya trombozsuz HİT'li hastalarda kullanılmasına FDA tarafından müsaade edilen küçük molekülü trombin inhibitörüdür. Çok kısa yarı ömre sahiptir. Devamlı İV infüzyonla verilir. Dozu aPTT ile kontrol edilir. Klerensi, renal hastalarda etkilenmez fakat karaciğer hastalığı olanlarda doz azaltılması gerekir. Hastada şiddetli renal yetmezlik varsa, argatroban tercih edilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği varsa lepirudin daha iyi bir seçim olacaktır.

Oral Direkt Trombin İnhibitörleri

Oral direkt trombin inhibitörleri belirli dozda antikoagülan etkilerini gösterirler ve doz ayarlaması için rutin PTZ takibine gerek yoktur. Ayrıca bu ilaçlar P 450'yi etkileyen ilaçlarla etkileşmezler. Acil antikoagülan için uygun etki ve çabuk etki başlangıcına sahiptirler.

Ksimelagatran kullanılmasına müsaade edilen ilk oral direkt trombin inhibitörüdür; fakat karaciğer toksisitesinden dolayı kullanılmamaktadır. Son günlerde yeni oral direkt trombin inhibitörü **dabigatran** kalça ve diz replasman cerrahisi yapılmış hastalarda venöz tromboembolizmin önlenmesi için günde bir kez 110-220 mg 9 gün boyunca kullanılır. Kalça ve diz replasman cerrahisinde ve nonvalvüler AF'si olan yetişkin hastada bu ilaç DMAH ile eşit etki ve güvenliğe sahiptir. Rutin kontrol gerektirmez. **Oral anti Xa inhibitör rivaroksaban**'da da rutin PTZ kontrolü gerekmez. Kalça replasman cerrahisi profilaksisinde 35 gün 10 mg/gün oral olarak, diz replasman cerrahisi profilaksisinde ise aynı dozda 10 gün kullanılır. DVT ve pulmoner emboli tedavisinde 3 hafta 20 mg/gün dozdan sonra günde iki kez 15 mg kullanılır.

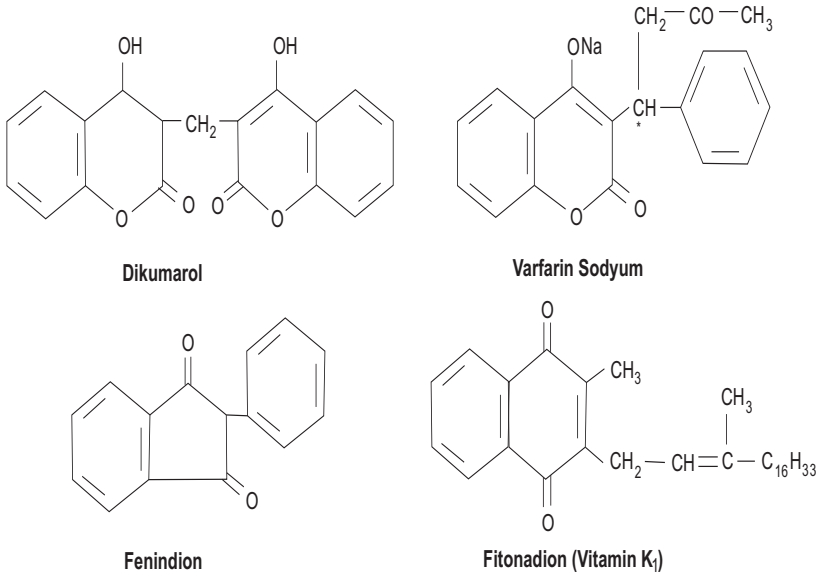
Oral anti Xa ilaçlar ve direkt trombin inhibitörleri trombotik hastalığın önlenmesi ve tedavisinde varfarinin üstünlüğünü bertaraf edecek kadar güvenlidir.

VARFARİN VE KUMARİN

Pıhtılaşma faktörlerinin karaciğerde sentezini bozarak antikoagülan etkisini gösterir. Heparine göre üstünlüğü oral yolla kullanılmasıdır. Antikoagülan etkileri tedaviye başladıktan en az 24 saat sonra görülmeye başlar. Bu nedenle koagülasyonun acil inhibisyonunu gerektiren durumlarda etkisizdir. Varfarin tedavisi sonlandırıldıktan sonra etkisi hemen kaybolmaz, birkaç gün daha devam eder. *In vitro* etkisizdir, sadece *in vivo* durumda koagülasyonu önler.

Kimyasal Yapısı ve Farmakokinetiği:

Kumarin antikoagülanların klinik kullanımı sıgırlardaki hemorajik hastalığa neden olan çürümüş yonca silajındaki antikoagülan maddenin keşfiyle başlar. Bu toksik madde Wisconsin Üniversitesi Kimya bölümünde bishidroksi kumarin olarak belirlenmiştir. Sentezlenmiş türevi varfarin, sentezlendiği Wisconsin



Şekil 11-5: Bazı oral antikoagülan ilaçlar ve vitamin K'nın kimyasal yapılarının karşılaştırılması.

Üniversitesi laboratuvarının baş harfleri kullanılarak isimlendirilmiştir (*Wisconsin Alumni Research Foundation*) ve başlangıçta varfarin ve dikumarol rodentisit olarak kullanılmıştır; 1950 başlarında varfarin insanlarda antitrombotik ilaç olarak kullanıma girmiştir. Varfarin antikoagülan olarak en çok reçete edilen ilaçlardan biridir (Şekil 11-5).

Varfarin genelde sodyum tuzu olarak kullanılır. Biyoyararlanımı %100'dür. Rasemik varfarinin yaklaşık %99'u plazma albüminine bağlanır. Bu nedenle dağılım hacmi küçüktür. Plazma yarı ömrü uzun (36 saat), değişmemiş ilaç miktarı az olup idrarla atılır. Varfarin 2 enantiyomerin eşit miktarlarından oluşan bir rasemik karışımdır. Bu varfarinin birkaç ilaç ile etkileşimi stereoselektifliğine bağlıdır.

Etki Mekanizması

Kumarin antikoagülanları endojen antikoagülanlar protein C ve S gibi faktör VII, IX ve X ve protrombindeki N ucundaki glutamik asit rezidülerinin γ -karboksiglutamik asit rezidüsü şekline karboksillenmesini bloke eder. Karboksillenme bu pıhtılaşma faktörlerinin kalsiyuma afinitesini yükseltir. Böylece etkin hale gelmesini sağlar. Protein karboksilasyon reaksiyonu vitamin K'nın oksidasyonuna ihtiyaç duyar. Bu reaksiyon sonucu K vitamin aktif şekli olan epoksit türevine (KO) dönüşür. K vitamin epoksit, Vitamin K epoksit redüktaz ile tekrar reaksiyona girerek indir-

genmiş K vitamini şekline (KH₂) dönüşür. Varfarin, **vitamin K epoksit redüktazı** inhibe ederek pıhtılaşma faktörlerinin karboksillenmesini önleyerek etkisini gösterir (Şekil 11-6).

Vitamin K epoksit redüktazın mutasyonel değişikliği özellikle sıçanlarda ve insanlarda varfarine genetik rezistans meydana gelmesine neden olur. Meydana gelen koagülasyon inhibisyonu dolaşımdaki yıkılma yarılanma ömürlerine bağlıdır ve bu yarılanma ömürler koagülasyon faktörleri VII, IX, X ve II için sırasıyla 6-24-40 ve 60 saattir. Varfarinin daha büyük dozu yaklaşık 750 mg a kadar antikoagülan etki başlamasını hızlandırır. Bu dozdan başka dozlarda başlama hızı doz miktarından bağımsızdır. Sadece büyük yükleme dozunun etkisiyle pıhtılaşma faktör sentezi süpresyonu için gerekli olan ilaç plazma konsantrasyonlarında etki süresi uzar.

Toksiste

Varfarin plazmaya kolayca geçer ve fetüste hemorajik bozukluklara neden olabilir. Kemik ve kanda bulunan γ karboksi glutamat rezidülü fetal rutinler varfarinden etkilenebilir; ilaç anormal kemik şekillenmesi ile karakterize doğum defektlerine neden olabilir. Bu nedenle gebelik boyunca varfarin asla verilmemelidir. Protein C aktivite azalmasıyla cilt nekrozu tedavinin ilk haftası boyunca oluşur. Nadir olarak aynı işlevler meme, yağ dokusu, bağırsak ve ekstremitelerde de görülür. Hemorajik enfarktla ilgili patolojik lezyonların

protein C sentezinin varfarinin spresyonuna bağlı olduğu kabul edilir.

Varfarinle tedaviye yükleme dozundan daha çok oral 5–10 mg/gün standart dozlarla başlanmalıdır. Protrombin zamanı ayarlanması yaklaşık 1 haftayı alır. Buna göre doz ayarlaması yapılır. Varfarinin idame dozu 5 mg/gün'dür.

Varfarin Doz Ayarlanması ve İzlenmesi

Uzun süreli tedavi için protrombin aktivitesi normalin %20-25 aralığında tutulmalıdır. Varfarin dozu protrombin aktivitesi %20'nin altında ise azaltılmalıdır. Bu aralıkta protrombin zamanı buna göre ayarlanır.

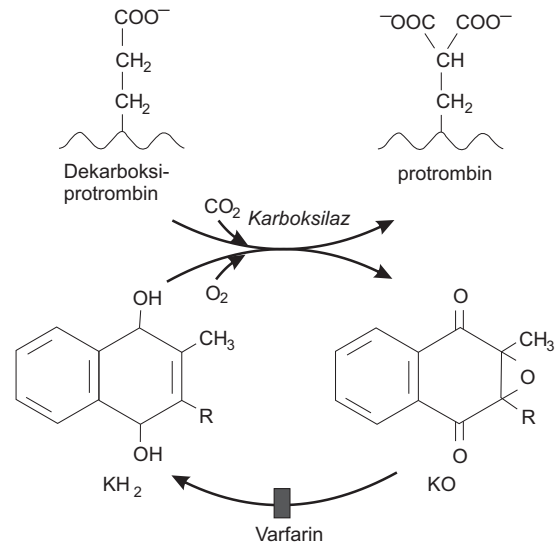
Oral antikoagülan tedavisi için terapötik sınır, İNR olarak ifade edilir. İNR= (ilaç alan hastadaki PZ/ortalama normal kontrol PZ) İŞİ değeri uluslararası duyarlılık indeksidir ve onun duyarlılık İŞİ'si 1,0 olarak kabul edilen Dünya Sağlık Örgütü referans tromboplastini ile karşılaştırılarak belirlenir. Üreticileri farklı olan tromboplastinlerin İŞİ'si 1,2-2,8 arasında değişir.

Bu büyük değişiklik PZ zamanındaki artış oranlarının yorumunu zorlaştırır ve antikoagülan ilaç dozunu ayarlamak riskli olur. Bunu önlemek için, oral antikoagülan tedavi sırasında PZ deki artma oranının (kısaca PZ oranının) İNR üzerinde değerlendirilmesine gidilir. Trombotik hastalığın profilaksisi ve tedavisi için tavsiye edilen İNR değeri 2-3'tür. Trombotik riski artıran diğer medikal işlevler veya mekanik kalp kapakçıklı hastalarda 2,5-3,5 tavsiye edilen değerlerdir.

Bazen hastalar terapötik sınırlarda bile trombotik olayın yeniden görülmesi veya ilerlemesi olarak ifade edilen, varfarin rezistansı gösterirler. Bu hastalara göre artan İNR değerleri kanama riskinde artışla ortaklardır ve değiştirilebilirler. Varfarin rezistansı ilerlemiş gastrointestinal kaynaklı kanserli hastalarda (Trousseau sendromu) sıkça görülür. Son çalışmada kanserli hastalarda nükseden venöz tromboembolizmin önlenmesinde varfarin yerine DMAH'nın üstünlüğü ispatlanmıştır.

İlaç Etkileşimleri

Oral antikoagülanlar diğer ilaçlar ve hastalıklara bağlı olarak sık etkileşirler. Bu etkileşimler farmakokinetik ve farmakodinamik olarak ayrılabilir (Tablo 11-3). Oral antikoagülanlarla ilaç etkileşimi için farma-



Şekil 11-6: Varfarinin etki mekanizması. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

kinetik mekanizmalar başlıca enzim indüksiyonu, enzim inhibisyonu ve azalmış plazma protein bağlanmasıdır. Varfarin etkileşimi için farmakodinamik mekanizmalar sinerjizm (karaciğer hastalıklarındaki gibi, pıhtılaşma faktör sentezinde azalma, bozulan hemostazis), kompetitif antagonizma (vitamin K) ve vitamin K için değişen fizyolojik kontrol (oral antikoagülanlara kalıtsal rezistans) dır (Tablo 11-3).

Varfarin ile en ciddi etkileşimler antikoagülan etkiye bağlı kanama riskinin artmasıdır. Bu etkileşimlerin en tehlikelileri fenilbutazon ve sülfınpirazon ile farmakokinetik etkileşimlerdir. Bu ilaçlar sadece hipotrombinemi artırılmazlar, ayrıca trombosit fonksiyonunu da inhibe ederler ve peptik ülser hastalığına neden olurlar. Hipoprotrombinemik etkileşim mekanizması 5-varfarin (daha güçlü izomer) oksidatif metabolik transformasyonun stereoselektif inhibisyonu ve albümine bağlanan varfarinin yerini alarak, serbest fraksiyonun artmasıdır. Bu nedenlerden dolayı ne sülfınprazon ne de fenilbutazon kullanılır. Metronidazol, flukonazol ve kotrimoksazol S-varfarinin metabolik transformasyonunu stereoselektif olarak inhibe eder. Amiodaron, disülfıram ve simetidin varfarinin her iki enansiomerinin metabolizmasını inhibe eder. Aspirin karaciğer hastalığı ve hipertiroidizmli hastalarda varfarinin farmakodinamik et-

kisini artırır (aspirinin trombosit fonksiyonu üzerindeki etkisi ile diğer son ikisi pıhtılaşma faktörlerinin döngü hızını artırır). Oral yolla kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler K vitamini üreten bağırsak kanalındaki florayı etkileyerek varfarin toksisitesini artırır.

Barbitüratlar ve rifampin gibi karaciğer enzimlerini indükleyen ilaçlar antikoagülan etkinin belirgin olarak azalmasına neden olurlar. Kolestiramin bağırsakta varfarini bağlar; absorpsiyonunu ve biyoyararlanımını azaltır.

Antikoagülan etkinin farmakodinamik azalması vitamin K (pıhtılaşma faktörleri sentezi artar), klortalidon ve spironolakton (pıhtılaşma faktör konsantrasyonu), kalıtsal rezistans (K vitamini reaktivasyonu siklus moleküllerinin mutasyonu) ve hipotiroidizm (pıhtılaşma faktörlerinin döngü hızının azalması) ile oluşur.

Antikoagülan tedavide etkileşimleri önemsiz olan ilaçlar etanol, fenoltiazinler, benzodiazepinler, asetaminofen, opioidler, indometazin ve çoğu antibiyotikleri kapsar.

Varfarin Toksisitesinin Tedavisi

Varfarine bağlı meydana gelen aşırı kanamalar ve antikoagülan etki ilaçla önlenebilir ve parenteral vitamin K1 (fitonadion) taze dondurulmuş plazma, bebülün ve propleks T gibi protrombin kompleks konsantratları ve rekombinant faktör VIIa (rFVIIa) verilerek giderilebilir. Aşırı etkinin kaybolması plazma varfarin konsantrasyonu ile ilgili değildir fakat pıhtılaşma faktörlerinin normal aktivitelere kavuşturulmasıdır. Kanamasız antikoagülan etkinin aşırılığında ilaç tedavisi yeterlidir. Varfarin etkisi İV vitamin K1 ile birleştirilmiş rFVIIa veya protrombin kompleksinin verilmesi ile şiddetli kanamalar hızla düzeltilebilir. Varfarin uzun yarılanma ömrüne sahip olduğundan tek doz vitamin K1 veya rFVIIa yeterli olmayabilir.

Varfarinin aşırı dozuna bağlı kanama durumunda taze dondurulmuş plazma ya da taze tam kan infüzyonu yapılır. Genellikle üç ünite plazma protrombin zamanını kısa zamanda düzeltir. Hafif aşırı dozlam durumunda 1-5 mg, major kanama olan ciddi durumlarda önceki kan ürünleri ile birlikte 5-10 mg fitomenadion enjeksiyonluk solüsyonu salin veya %5'lik dekstroz solüsyonu ile seyreltilerek 1 mg/dk.yı aşmayacak bir hızda yavaş İV enjekte edilir.

FİBRİNOLİTİK İLAÇLAR

Fibrinolitik ilaçlar prekürsör plazminojenden serin proteaz plazmini katalize ederek pıhtıyı parçalar (eritir) (Şekil 11-3). Bu ilaçlar İV verilirler ve fibrinin kimyasal parçalanmasıyla pıhtının erimesine neden olurlar (fibrinolizis). Bu nedenle koruyucu hemostatik trombus ve hedef tromboemboli giderilmiş olur.

Fibrinin eritilmesi endotel hücrelerde prekürsör halinde sentez edilip salgılanan prolitik bir enzim ile yapılır. Plazmin prekürsörü plazminojen adı verilen bir glikoproteindir. Plazminojen, salgılandıktan sonra plazmadan çabuk uzaklaştırılır. Kalan kısmı plazminojen aktivatör ve inhibitörü 1-2 adlı proteinle bağlanmıştır.

Vücutta iki endojen plazminojen aktivatörü bulunur: Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz. t-PA, endotel hücreleri tarafından sentezlenir ve saliverilir. Salgılandıkları yerde etkili olurlar. Ürokinaz ise t-PA'dan farklıdır. Sadece böbrek tübül hücrelerinde oluşur ve yaygın bir etkinlik göstermez. Böbrek ve üriner kanal üzerinde fibrinolitik etkisini gösterir. Gerek t-PA gerekse plazminojen fibrin molekülüne direkt olarak bağlanır ve bağlandıktan sonra etkileşirler. t-PA, plazminojen ve plazmin fibrinogene de bağlanırlar ve onu parçalarlar (defibrinasyon). Plazma ve dokularda t-PA'nın plazminojen üzerindeki etkisini inhibe eden faktörler de vardır. Bu, plazminojen aktivatör ve inhibitörü 1-2'dir.

Farmakolojisi

Fibrinolitik ilaçlar damar içinde oluşmuş trombusu eriten ve böylece damarı açan ilaçlardır. Fibrinolitik ilaçlar içerisinde alteplaz, reteplaz ve tenekteplaz, **fibrine spesifik ilaçlardır**. Yani trombusu fibrine yapışmış plazminojeni aktive ederler ve normal dozlarda kandaki serbest plazminojeni aktive etmezler, trombusu lokal fibrinoliz yaparlar. Dolaşan kandaki plazminojenin aktivasyonu istenmeyen bir durumdur. Çünkü fibrinolize bağlı koagülasyon bozuklukları ve kanamalar meydana gelir. Streptokinaz ve ürokinaz ise fibrine spesifik değildir. Bu nedenle daha sık hemorajik komplikasyonlara yol açarlar.

Streptokinaz, dolaylı bir aktivatördür. Etkisini

iki kademede oluşturur. Önce plazminojenle kompleks yapar. Streptokinazın aktif noktası ortaya çıkar. Bu kompleks serbest plazminojen moleküllerini aktif plazmine çevirir. Eğer aşırı dozda streptokinaz uygulanırsa fibrinolitik etkinliği azalır. Çünkü ilaç plazmadaki plazminojen moleküllerinin büyük bir kısmını bağlar ve geride kalan aktivasyona elverişli plazminojen sayısı azalır. Streptokinazın alteplaza göre dezavantajı fibrine spesifikliğin az olması, ateş, alerjik reaksiyon ve hipotansiyon yapmasıdır. Alteplaz ise streptokinaza göre daha sık nonserebral kanama yapar.

Ürokinaz direkt olarak plazminojeni aktif plazmine dönüştüren böbrekten sentezlenen insan enzimidir. Plazminin kendisi kullanılmaz çünkü plazmada doğal olarak oluşan inhibitörler etkilerini önler. Ürokinaz ve streptokinaz proaktivatör kompleks için inhibitörlerin yokluğu klinik kullanımına müsaade eder. Bu aktivatörler tarafından trombüs içerisinde şekillenen plazmin içerisinde trombüsün lizis olmasını sağlayan plazma antiplazmini tarafından korunur.

Anistreplaz enzim aktif bölgesini korumak için asetile edilen saf insan plazminojen ve bakteriyel streptokinaz kompleksinden ibarettir. Verildiğinde asil grup hidrolize olur, aktive streptokinaz proaktivatör kompleksi açığa çıkar. Bu ürün İV enjeksiyonla verilir, pıhtıya daha fazla selektiftir (kanda serbest plazminojen üzerinden daha fazla aktiftir) ve daha fazla trombolitik aktiviteye sahiptir. Anistreplaz ve ürokinaz kullanımdan kaldırılmıştır.

Plazminojen doku plazminojen aktivatörleri (**t-PA**) ile endojen olarak da aktive edilir. Bu aktivatörler fibrine bağlı olan plazminojeni tercihen aktive eder.

Alteplaz, insan t-PA rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmektedir. Trombüste fibrine doğrudan bağlanır ve aynı şekilde bağlanmış olan plazminojeni aktive ederek pıhtıyı çözer. Streptokinaza göre üstünlükleri daha az alerji yapması, fibrine özgü fibrinoliz yapması ve defibrinasyon yapmamasıdır. Alteplaz diğer fibrinolitik ilaçlara göre çok az hipotansiyon oluşturur. En ciddi yan tesiri doza bağımlı olarak ortaya çıkan intraserebral kanama ve ona bağlı inme ve ölümdür.

Reteplaz birkaç aminoasitten yoksun olan diğer rekombinant insan t-PA'sıdır. Ana fibrin bağlanma bölge-

si yoksun olduğunda, reteplaz t-PA'dan daha az fibrin spesifiktir.

Tenekteplaz daha uzun yarı ömre sahip olup daha fazla fibrine spesifiktir.

Fibrinolitik İlaçların Klinik Farmakolojisi

İV yolla fibrinolitik ilaçların verilmesi hemodinamik instabiliteli pulmoner embolizmli, şiddetli derin ven trombozu ve şiddetli alt ekstremitte ödemli iliofemorale venin asenden tromboflebitis olaylarında endikedir. Bu ilaçlar özellikle periferik vasküler hastalık için, intraarteriyel olarak da verilir.

ST segment yükselmesi olan akut miyokart enfarktüsli hastalarda trombüs koroner arter dalını tamamen kapatmıştır ve bu dala beslenen miyokart bölgesinde damarın büyüklüğüyle orantılı olarak transmural nekroz alanı gelişmiştir. Bu hastaların büyük bir kısmında ST segment yükselmesi yanında Q dalgası da ortaya çıkmıştır. Koroner arter içindeki taze trombüsü eritip koroneri açmak için fibrinolitik ilaçlar kullanılır. Antitrombotik ve antikoagülan ilaçlar buna yardımcı olarak kullanılır.

Streptokinaz 250.000 ünite yükleme dozunun İV infüzyonu ile verilir, 100.000 Ü/saat bunu izler (24-72 saat). Antistreptokokal antikorlu hastalarda ateş, alerjik reaksiyonlar ve terapötik rezistans gelişir. **Ürokinaz** 10 dakikadan az olmayan sürede 300.000 ünite yükleme dozu gerekir ve 12 saat süreyle 300.000 Ü/saat idame dozuyla devam edilir. **Alteplaz** (t-PA) 1 saatten fazla 60 mg İV infüzyonla verilir ve sonra 20 mg/saat hızında 40 mg uygulanır. **Reteplaz** 30 dk. arayla her biri 10 ünite olan iki İV bolus enjeksiyon şeklinde uygulanır. **Tenekteplaz** 0,5 mg/kg tek İV bolus olarak verilir. **Anistreplaz** 3-5 dakikadan fazla 30 ünite tek İV enjeksiyon olarak verilir. Fibrinolitik ilaçlar pahalı ilaçlardır.

Rekombinant t-PA'nın semptom başlamasından 3 saat içerisinde akut iskemik inmede kullanılmasında müsaade edilmiştir. Hemorajik enfarkta veya diğer kontrendikasyonlara sahip olmayan hastalarda bu tedavinin randomize klinik çalışmalarda daha iyi sonuç sağladığı gösterilmiştir. Tavsiye edilen dozlar bolus olarak verilen %10 ile 90 mg dan fazla olmayacak şekilde 0,9 mg/kg dır ve geri kalanı 1 saat infüzyonla ve-

rilir. Streptokinaz 1,5 milyon ünite dozda verildiğinde akut iskemik inmede kanama riski artışına neden olur ve kullanılması tavsiye edilmez.

Fibrinolitik İlaçların Kontrendikasyonları

Kanamayı yeniden başlatma riski olan durumlarda: (1) Son 10 gün içinde cerrahi girişim, biyopsi, damar içi girişimler, ağır travma, diş çekirme gibi girişimler; (2) Aort diseksiyonu, anevrizma, şiddetli hipertansiyon, vajinal kanama ve hemorajik inme öyküsü olanlar, akut perikardit, aktif akciğer hastalığı, akut pankreatit, şiddetli karaciğer hastalığı; (3) Son 3 ay içinde GİS kanaması geçirmiş olma; (4) Koagülasyon bozukluğu ve kanama diyatezi; (5) Dört günden fazla streptokinaz verilmiş olması ve sol atriümü genişlemiş hastalarda kontrendikedir.

Fibrinolitik İlaçlara Bağlı Kanamaların Tedavisi

Tedavide taze dondurulmuş plazma, tam kan veya antifibrinolitik ilaçlar kullanılır. Taze dondurulmuş plazma veya tam kan yerine kriyopresipitat da kullanılabilir.

Aprotinin serbest plazmin ile fibrinolizisi inhibe eden serin proteaz inhibitörü (serpin)'dür ve diğer antihemorajik etkilere de sahiptir. Trombolitik ilaç alan hastalarda plazmin streptokinaz kompleksini de inhibe eder. Aprotininin bir çok ameliyatlarda, özellikle açık kalp ve karaciğer transplantasyonunda %50 ye kadar kanamayı azalttığı gösterilmiştir. Ancak ilacın renal yetmezlik, kalp krizi ve inme riski artışına neden olabileceği bildirilmiştir. Aprotinin, fibrinolizis inhibitörü olarak İV enjeksiyonla veya İV infüzyonla başlangıçta 500000-1000000 ünite 10 mL/dk. hızında verilir. Günümüzde, kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Aminokaproik asit, kimyasal olarak aminoasit lizine benzeyen aminokaproik asit fibrinolizisin sentetik inhibitörüdür. Kompetitif olarak plazminojen aktivitesini inhibe eder (Şekil 11-3). Oral olarak çabuk absorbe olur ve böbreklerle vücuttan atılır. Aminokaproik asitin genel oral dozu günde 4 kez altı gramdır. İlaç İV verildiğinde, 5 g yükleme dozu hipotansiyon oluşmasını önlemek için 30 dakikanın üzerinde infüze edilmelidir. Aminokaproik asitin klinik kullanımı hemofiliye yardımcı tedavi, fibrinolitik tedavi sonucu oluşan kanamanın durdurulması ve intrakranial anevrizmaya bağlı tekrarlayan kanamala-

rın profilaksisidir. Ameliyat sonrası gastrointestinal kanama, postsplenektomi kanamaları ve radyasyon ve ilacın neden olduğu mesane hemorajilerinin tedavisinde de etkilidir. İlacın yan tesirleri plazminojen aktivatörlerinin inhibisyonundan intravasküler tromboz, hipotansiyon, miyopati, abdominal rahatsızlık, diyare ve tıkanıklığı içerir. İlaç aşırı pıhtılaşma potansiyelinden dolayı, böbrek ve üreterler gibi üst genitoüriner sistem kanamaları veya disemine intravasküler koagülasyonlu hastalarda kullanılmamalıdır.

Traneksamik asit aminokaproik asit analogudur ve aynı özelliklere sahiptir. Oral olarak 15 mg/kg yükleme dozundan sonra 6 saatte bir 30 mg/kg verilir. İV enjeksiyonla 6 saatte bir 10 mg/kg uygulanır.

ANTİTROMBOSİTİK İLAÇLAR

Trombositlerin trombüs oluşumu ile ilgili iki önemli fonksiyonu; aktive edildiklerinde endotel lezyonu olan damar bölgesine yapışmaları (**adezyon**) ve birbirlerine yapışıp kümelenmeleri (**agregasyon**) dir. Trombosit fonksiyonu üç gruba düzenlenir. **Birinci grup** katekolamin, kollajen, trombin ve prostasiklin gibi, trombosit membran reseptörlerle etkileşen trombosit dışında üretilen ajanlardan ibarettir. **İkinci grup** ADP, PGD₂, PGE₂ ve serotonin gibi membran reseptörlerle etkileşen trombosit içerisinde üretilen ajanları içerir. **Üçüncü grup** prostaglandin endoperoksidad ve TxA₂, siklik nükleotidler sAMP ve sGMP ve kalsiyum iyonu gibi trombosit içerisinde etkili olan trombosit içerisinde üretilen ajanlardan oluşur. Bu listedeki ajanlardan trombosit inhibitör ilaçlar için bir çok hedef belirtilmiştir (Şekil 11-1). **Prostaglandin sentez inhibisyonu (aspirin)**, **ADP reseptör blokerleri (tiklopidin, klopidogrel)**, **trombosit glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonistleri (absiksimab, tirofiban ve eptifibatid)**, **dipiridamol ve silostazol klinikte yaygın olarak kullanılan antitrombositik ilaçlardır**. Antitrombositik ilaçlar kanama süresini artırırlar fakat antikoagülan ilaçların aksine tam kanla yapılan pıhtılaşma testlerini bozmazlar. Antitrombositik ilaçlar genelde trombosit agregasyonunu inhibe ederler.

Damar endoteli zedelendiğinde açığa çıkan kollajen ve vWF, trombosit yüzeyindeki glikoprotein Ia/

Ib'ye bağlanarak trombositin yapışmasına neden olur. Kollajen Ia'ya, vWF de Ib'ye bağlanır. Yapışan trombositler; (1) Pıhtılaşma faktörlerinin kendi yüzeyleri üzerinde toplanmasını sağlayarak orada **trombin** oluşumunu hızlandırır. Trombin bir taraftan diğer trombositleri aktive eder, diğer taraftan da pıhtılaşma faktörleri ile etkileşerek pıhtılaşmaya neden olur. (2) Aktive edilen trombositlerin içindeki depo granüllerden **ADP** salıverilir ve çevredeki trombositleri ADP reseptörleri etkileyerek aktive eder. (3) Aktive edilmiş trombositler membranlarında Fosfolipaz A2 enziminin aktivasyonu sonucu membran fosfolipitlerinden üretilen araşidonik asitten güçlü bir trombosit uyarıcısı olan **TxA₂** sentez edilir ve salıverilir.

Salıverilen bütün bu agonistler trombosit yüzeyindeki **glikoprotein IIb/IIIa** reseptörlerinin konformasyonunu değiştirerek aktive ederler. Trombosit yüzeyindeki bu reseptörler fibrinojen ve vWF'ü bağlayan reseptörlerdir. Fibrinojenin bir molekül ucuyla bir trombositin yüzeyindeki, diğer ucuyla da öteki trombositin yüzeyindeki glikoprotein IIb/IIIa reseptörlere bağlanarak agregasyona neden olur (Şekil 11-1).

Aspirin

Prostaglandin TxA₂ trombositlerin granüllerden salıverilen ve trombosit agregasyonuna neden olan bir araşidonat ürünüdür. Bu yolağı antagonize eden ilaçlar *in vitro* trombosit agregasyonu etkiler ve *in vivo* kanama zamanını uzatır. Aspirin bu grup ilaçların prototipidir.

Aspirin siklooksijenaz enziminin (COX1, COX2) asetilasyonu ile irreversibl inhibisyonu sonucu TxA₂ sentezi azalır veya tamamen durur. Diğer salisilatlar ve nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar da siklooksijenazı inhibe ederler fakat inhibitör etkileri daha kısadır, çünkü enzimi asetile etmezler ve etkileri reversibldir.

FDA miyokardiyal enfarktüsün profilaksisinde 325 mg/gün kullanılmasına izin vermiştir. Trombositler çekirdeksiz olduklarından yeni protein sentez edemezler. Bu nedenle tek doz aspirinin yaptığı irreversibl inhibisyon yeni yapılan trombositler, inhibe edilenlerin yerini alana kadar trombosit ömrü boyunca (yaklaşık 8-10 gün) tam olarak ortadan kalkmaz. Bu durum aspirin gibi sistemik dolaşımdaki yarılanma ömrü 20 dk. olan bir ilacın neden günde tek doz verilmesi gerektiği-

ni açıklar. Aspirin trombositlerin agregasyonunu önler, adezyonunu önleyemez.

Trombosit siklooksijenazını damar endotelindeki prostasiklin sentezini yapan siklooksijenaza göre daha fazla inhibe etmesinde aşağıdaki iki olayın rol oynadığı kabul edilmektedir. 1) damar endotel hücresinde, trombositlerden farklı olarak çekirdek bulunduğundan orada inhibe edilen enzimin yerine yeni enzim sentez edilir. 2) Oral alınan aspirinin bağırsaktan absorbe edilmesinden sonra portal dolaşımda yüksek konsantrasyonda değişmemiş şekilde bulunur. Karaciğerden geçerken hızlı bir şekilde asetil grubunu kaybedip salisilata dönüşür, yani ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Bu nedenle sistemik dolaşımda aspirin salisilat şeklinde bulunur.

Erişkinlere 30-50 mg dozunda günde bir kez verilen aspirinin trombositlerde TxA₂ biyosentezini tümüyle bloke etmesi 7-10 günlük bir uygulamadan sonra mümkün olur. Akut olmayan durumlardaki profilaktik uygulamalarda trombosit agregasyonunu önlemek için günde 75-150 mg aspirin idame dozdur ve yüksek doz aspirin kadar etkilidir. Akut durumlarda aspirin ilk gün oral olarak yükleme dozu olan 200-325 mg/gün dozunda ve sonra 75-150 mg/gün idame dozunda kullanılır.

Klopidogrel, Tiklopidin ve Prasugrel

Klopidogrel, tiklopidin ve prasugrel trombositlerin ADP reseptörlerini bloke ederek trombosit agregasyonunu önlerler. Damar çeperindeki zedelenme sonucu aktive edilen trombositlerin salıverdikleri adenosin difosfatın (ADP) çevredeki diğer trombositlerin yüzeyindeki ADP reseptörlerini stimüle ederek onları aktive etmesini engellemiş olurlar. Bu ilaçlar trombositlerde ADP reseptörleri irreversibl bloke ederek antitrombosit etkilerini gösteren tienopiridin türevleridir. Bu ilaçlar aspirin gibi prostaglandin metabolizmasını etkilemezler. Bu iki ilaçla yapılan randomize klinik çalışmalarda geçici iskemik nöbetler, inme ve anstabil anjina pectorisli hastalar arasında vasküler olayların önlenmesinde etkili oldukları gösterilmiştir. Trombüsü önlemek için klopidogrel veya tiklopidin kullanılması standart bir işlemdir.

Tiklopidinin yan tesirleri hastaların %20 sine kadar bulantı, diyare ve dispepsi, %5'inde hemoraji ve en

önemlisi %1’inde lökopeni görülür. Lökopeni ilk 3 aylık tedavi süresince lökosit sayımının düzenli izlenmesi ile tespit edilir. Trombotik trombositopenik purpura gelişmesi tiklopidin kullanımı ile meydana gelebilir. Tiklopidin dozu günde iki kez 250 mg’dır. Özellikle aspirin kullanılmayan hastalarda yararlıdır.

Klopidogrel tiklopidinden daha az yan tesirlere sahiptir ve nadir olarak nötropeni meydana getirir. Klopidogrel kullanımı ile birlikte trombotik trombositopenik purpura kaydedilmiştir. Yan tesirlerinin azlığından dolayı klopidogrel tiklopidine tercih edilir. Klopidogrelin antitrombotik etkileri doza bağımlıdır, 300 mg oral yükleme dozundan 5 saat sonra, trombosit aktivitesinin %80’i inhibe olur. Klopidogrelin antitrombotik etkileri 75 mg/gündür ve maksimal trombosit inhibisyonu sağlanır. Antitrombosit etki süresi 7-10 gündür.

Klopidogrelle benzer olan prasugrel akut koroner sendromda kullanım için onay almıştır. 60 mg oral yükleme dozundan sonra aspirinle birlikte 10 mg dozunda kullanılır.

Trombosit Glikoprotein IIb/ IIIa Reseptör Blokerleri

Bu grup ilaçlar trombosit agregasyonunun son basamağını inhibe ederler. Aspirin ve diğer ilaçlara göre daha fazla etkilidirler. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri akut koroner sendromlu hastalarda kullanılır. Bu ilaçlar trombosit IIb/IIIa reseptör kompleksini etkilerler (şekil 11-1). IIb/IIIa kompleksi fibrinojen ve vitronektin yanında fibronektin ve von Willebrand faktör için reseptör olarak görev yapar. Bu reseptör kompleksinin aktivasyonu trombosit agregasyonu için “son yolak” tır. Her trombosit yüzeyinde bu kompleksten yaklaşık 50.000 adet vardır. Bu reseptör eksikliği olan hastalar Glanzmann trombositopenisi olarak isimlendirilen bozukluğa sahiptir.

Absiksimab, vitronektin reseptör içeren IIb/IIIa kompleksine karşı kimerik (humanize) monoklonal antikordur ve bu grup ilaçlar içerisinde tedaviye giren ilk ilaçtır. Akut koroner sendromda ve perkütan koroner uygulamalarda kullanılmasına izin verilmiştir. Absiksimab reseptörü irreverzibl olarak kapatır. Tek doz halinde İV verilir. ve antiagregan etkisi 15 gün devam eder. Antikor oluşturması nedeniyle bir kezden fazla kullanılmaz.

Eptifibatid fibrinojenin reseptöre bağlanmasına aracılık eden fibrinojenin delta zincirinin son karboksil ucundaki zincir analogudur. Eptifibatid akut koroner sendromlarda 180 mcg/kg İV enjeksiyonla ardından 2 mcg/kg/dk. hızında 72 saat kadar İV infüzyonla verilir. Perkutan koroner girişimlerde daha düşük dozda kullanılır.

Tirofiban benzer özellikli, küçük molekülli peptit olmayan peptidomimetik etkiye sahip bir analogdur. İV infüzyonla başlangıçta 30 dk. boyunca dakikada 0,6 mcg/kg hızında daha sonra 0,15 mcg/kg hızında toplam 48 saat verilir. Eptifibatid ve tirofiban reseptör işgali ile IIb/IIIa reseptöre bağlanmayı inhibe ederler fakat vitronektin reseptörü bloke etmezler. Absiksimab vitronektin reseptöre de bağlanır. Vitronektin reseptörleri damar endotel hücrelerinde trombositlerde ve damar düz kaslarında bulunur ve vitronektin reseptörleri bir integrin türüdür.

Diğer Antitrombotik İlaçlar

Dipiridamol adenoazin uptake ve sGMP fosfodiesteraz aktiviteyi inhibe ederek trombositlerin agregasyonunu ve adezyonunu önleyen bir vazodilatördür. Dipiridamol çok az yararlı etkiye sahiptir. Bu nedenle, bu ilacın terapötik kullanımı kardiyovasküler iskemiyi önlemek için aspirinle kombinasyonudur. Kalp kapakçığı protezi takılan hastalarda tromboemboli profilaksisi için varfarin ile kombinasyon şeklinde de kullanılır. Aspirin 25 mg ile dipiridamol kombinasyonları serebrovasküler hastalıkların sekonder profilaksisi için günümüzde preparatları piyasada bulunmaktadır.

Silostazol vazodilatasyona neden olan ve trombosit agregasyonunu inhibe eden yeni fosfodiesteraz inhibitörüdür. Silostazol intermittent kladikasyon (dolaşım bozukluğuna bağlı topallama) tedavisinde kullanılır.

ANTİTROMBOTİK İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Venöz Trombüs

Trombüs oluşturma eğilimindeki kalıtsal bozukluklar doğal antikoagülan sistemin nitelik veya nicelik anormallikleriyle ortaya çıkar. Doğal antikoagülanlar antitrombin, protein C veya protein S’deki eksiklikler juvenil veya yeniden nükseden trombozlu hastaların yaklaşık %15’inde ve akut venöz tromboz olaylarının

%5-10'unda görülür. Trombozun diğer nedenleri hiperkoagülabl hastaların bir kısmında görülen artan pıhtılaşma faktör ve kofaktör düzeyleri, hiperhomosisteine-mi ve faktör V Leiden mutasyon ve protrombin 20210 mutasyon gibi kazanılmış fonksiyonel mutasyonları kapsar. Fonksiyonel mutasyonlar daha az yaygın olduğu halde, bunlar en fazla tromboz riski ile ortaktır. Bazı hastalar bir çok kalıtsal risk faktörleri veya kalıtsal ve kazanılmış risk faktörleri kombinasyonlarına sahiptirler. Bu bireyler yeniden nüks eden trombotik olaylarda daha fazla risk gruplarıdır ve ömür boyu tedavi gerekir.

Atriyal fibrilasyon ve mekanik kalp kapakçığı takılmışlarda tromboembolizm riski oldukça fazladır. Benzer şekilde uzun süren yatak istirahati, yüksek riskli cerrahi işlemler ve kanser, derin ven trombozu (DVT) ve embolizm insidansını artırır. Antifosfolipid antikor sendrom diğer önemli kazanılmış risk faktörüdür. İlaçlar kalıtsal risk faktörleri ile birlikte sinerjistik risk faktörleri olarak görev yaparlar. Örneğin oral kontraseptif alan ve faktör V Leiden mutasyonuna sahip olan kadınlar sinerjik risk artışına sahiptirler.

Venöz trombozun önlenmesi pulmoner emboliden mortalite oranını ve insidansı azaltır. **Heparin** ve **varfarin** venöz tromboz önlenmesinde kullanılır. Düşük doz fraksiyonlanmamış heparin, DMAH veya fondaparinuxun subkütan verilmesi etkili profilaksi sağlar. Varfarin de etkilidir fakat protrombin zamanının laboratuvar ortamında kontrolü gerekir.

Venöz tromboz tedavisi fraksiyonlanmamış veya DMAH ile 5-7 gün süreyle yapılır. Varfarinin terapötik dozu belirlendikten sonra, tedaviye minimum 3-6 ay devam edilir. Yeniden nüks eden hastalıklı veya tespit edilmiş nonreverzibl risk faktörlü hastalar tedavi edilebilir. Ayak venlerini tıkayan küçük tromboz antikoagülansız tedavi edilebilir.

Atriyum Fibrilasyonu

Atriyum fibrilasyonu (AF) erkeklerde daha fazla görülür. AF sistemik emboliye yol açan trombüs şekillenmesi ve kalp verimindeki azalmayla ilgili sonuçlar ortaya çıkarır.

Antikoagülasyon **varfarin**le sağlanır. Hastada düşük emboli riski veya kontrendike değilse aspirin böyle hastalarda kullanılır.

48 saat süren AF li hastada atriyal trombüs gelişebilir. Böyle hastalarda 3-4 hafta antikoagülasyon tedaviden sonra kardiyoversiyon uygulanır.

Kronik antikoagülasyonla AF hastaların çoğunda kalp hızı kontrol edilmelidir. Beta blokerler (ör. metoprolol ve atenolol) diltiazem veya verapamil hem istirahat hem de egzersizde kalp hızının kontrolü için tavsiye edilirler.

Ritm kontrolü için hem DC hem de kardiyoversiyon uygundur. Trombüs kardiyoversiyondan önce 3-4 hafta varfarin uygulanmalıdır. Antikoagülasyon kardiyoversiyondan en az bir ay sonraya kadar devam edilmelidir. Kardiyoversiyondan sonra antiaritmik ilaçlar sinüs ritminin kontrol etmek için tavsiye edilmezler. Tavsiye edilen ilaçlar amiodaron, dizopirimit, propofen ve sotaloldur.

Antiaritmik ilaçlardan flekainid kalp hastalığı olmayan veya minimal hastalarda tercih edilir. Koroner kalp hastalığı olanlarda sotalol ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu azalmış veya kalp yetmezliği olan hastalarda amiodaron tercih edilir. Amiodaron diğer antiaritmik ilaçlardan daha etkili sinüs ritmi idamesini sağlar. Amiodaron kalp yetmezlikli hastalarda ilk tercih tedavi olarak seçilmelidir.

AF'de kalp hızı kontrolü genelde β bloker, verapamil veya diltiazem AV nodül iletimi yavaşlatılarak veya kalp yetmezliği veya hipotansiyonlu hastalarda digoksinle sağlanabilir.

Atriyum fibrilasyonu ve atriyal flutter tedavisinde kullanılan ilaçlar antiaritmik ilaçlar konusunda detaylı açıklanmıştır.

Derin Ven Trombozu (DVT)

Venöz tromboemboli (VTE) yaş ilerledikçe artar ve erkeklerde kadınlardan daha fazla görülür. İnsidansı %1,92'dir. VTE ikincil nedenleri kanser (%48) hospitalizasyon (%52) cerrahi (%42) ve travma (%6) kapsar. VTE riski akut enfeksiyonlar, 75 yaş üzeri ve önceden VTE öyküsü olanlarda artış gösterir.

DVT'de risk faktörleri, immobilizasyon veya uzun süren hospitalizasyon (yatak istirahati, son zamanlarda yapılmış ameliyat, obezite, akut ekstremit travmaları, oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi, ge-

belik veya postpartum durum, inme) dur. DVT semptomları ekstremitelerde şişme, ağrı ve renk değişimini içerir. Lokal semptomlar ödem (%33-70), ağrı (%19-58), sıcaklık (%48-62) önemlidir.

DVT tedavisinde antikoagülan tedavi semptomatik proksimal DVT'li hastalarda endikedir. Çünkü pulmoner embolizm tedavi edilemeyen hastaların %50'sinde meydana gelir (bir gün veya bir hafta içerisinde). Varfarin veya diğer bir antikoagülanla tedavi trombüs oluşumunu önleyebilir. Oluşmuş trombüs olgularında pulmoner emboli insidansı ve buna bağlı mortalite antikoagülan tedavi ile azaltılabilir. Bu amaçla DMAH tedavisi oral antikoagülan tedavisine genellikle tercih edilir. DVT veya pulmoner embolizmlı hastalar düşük molekül ağırlıklı heparin, fraksiyonlanmamış İV heparin veya subkütan heparin ile tedavi edilmelidir. Düşük doz heparin tedavisi oral antikoagülan tedavisine genellikle tercih edilir. Fraksiyonlanmamış heparin kullanıldığında, doz ortalama kontrol değerinin 1,5-2,5 katı aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) nı veya normal aPTT'nin üst sınırını sürdürmek için yeterlidir. Kiloya bağlı normogramlar fraksiyonlanmamış heparin dozlamasında kullanılır. DMAH veya heparin en az 5 gün süreyle 4-5 gün uygulanır. Varfarin heparinle birlikte başlatılabilir. İstenen İNR düzeyi 2 gün içerisinde sağlınırsa, heparin 5-6 gün sonra sonlandırılabilir.

Trombosit sayımı tedaviden 3-5 gün sonra yapılmalıdır. Heparin uygulanmasına devam ediliyorsa trombosit sayımı 7-10 gün ve diğeri 14. günde yapılmalıdır. Trombosit miktarı < 100.000/mL'e düşerse heparin uygulanmasına son verilmelidir. Tedavinin ilk günü varfarin başlanır. İNR değerleri sürekli kontrol edilmelidir.

Trombolitik ilaçlar hemodinamik anstabil PE veya kanama riski düşük olan hastalarda masif ileofemoral tromboz için uygundurlar. Antikoagülan tedavinin riskli olduğu hastalarda inferior vena kava filtre yerleştirilmesi tavsiye edilir.

Varfarinle antikoagülan tedavi İNR 2,0-3,0 arasında sürdürülmektedir. Oral antikoagülan tedavi kontendike veya uygun olunmadığında ya düşük molekül ağırlıklı heparin veya yardımcı doz fraksiyonlanmamış heparin uygulanabilir.

Reverzibl veya zamana bağlı risk faktör ilk trom-

boembolili hastalar en az 6 ay tedavi edilmelidir. Nükseden idiyopatik VTE veya sürekli risk faktörlü (ör. kanser, antitrombin eksikliği, antikardiyolipin antikor sendrom) hastalar 12 ay veya daha uzun süre tedavi edilmelidir.

Arteriyel Tromboz

Trombositlerin aktivasyonu arteriyel tromboz için esansiyel bir işlemi düşündürür. Arteriyel trombüs akut miyokart enfarktüsü sırasında nekrozlu miyokart bölgesinin iç yüzünde mural trombüs oluşur ve buna bağlı tromboembolik komplikasyonlar ortaya çıkar. Bu durumu önlemek için en az 10 gün 12 saatte bir cilt altına 12.500 mL heparin enjekte edilir. DMAH kullanılabilir. Yüksek ve orta riskli hastalarda heparin ile birlikte aspirin verilmesi esastır. Başlangıçta 300 mg sonra günde 75-150 mg verilmelidir. Ayrıca klopidoğrel ve glikoprotein IIb/IIIa reseptör antagonisti ilaçlar da verilebilir. Sekonder profilaksi için antitrombotik ilaç olarak oral antikoagülanlar kullanılabilir. Stabil olmayan anjinada ve Q dalgasız enfarktüste (ST yükselmesi olmayan) henüz lümeni tam kapatmayan bir trombüs vardır. Bu nedenle İV heparin infüzyonu 1.000 IU/saat hızında başlandığında anstabil anjina dönuşüm engellenmiş olur. Standart heparin (YMAH) yerine DMAH (enoksaparin) 2-8 gün 12 saatte bir 100 IU/kg enjeksiyonu yapılabilir. Bununla birlikte aspirin de uygulanır. Ayrıca diğeri antitrombotik ilaçlar klopidoğrel ve gerekiyorsa glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri uygulanır.

KANAMA BOZUKLUKLARI TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Vitamin K

Vitamin K posttribozomal modifikasyonlara katılarak protrombin ve faktör VII, IX, X biyolojik aktivasyonu sağlar. Vitamin K yapraklı yeşil sebzelerde bulunan yağda çözünen bir vitamindir. Diyet ihtiyacı düşüktür çünkü insan bağırsağında bulunan bakterilerle sentezlenir. İki doğal şekli vardır: vitamin K₁ ve vitamin K₂. Vitamin K₁ (**fitonadion**, şekil 11-5) gıdalarda bulunur. Vitamin K₂ (**menakinon**). İnsan dokularında bulunur ve bağırsak bakterileri ile sentezlenir.

Vitamin K₁ ve K₂ yağda çözünür vitaminlerdir ve

bağırsak kanalında absorbe edilebilmeleri için safra tuzları gerekir. Vitamin K₁ oral ve parenteral preparatları klinik kullanım için piyasada mevcuttur. Etki başlangıcı 6 saattir fakat etki aşırı varfarin veya K vitamini eksikliği ile protrombin aktivitesinin azaldığı durumların tedavisinde 24 saatte başlar. Vitamin K₁'in İV verilmesi yavaş olmalıdır çünkü hızlı infüzyon dispne, göğüs ve sırt ağrısı ve hatta ölüm meydana getirebilir. Vitamin K₁ oral veya İV verilir, subkütan uygulanmasının biyoyararlanımı değişkendir.

Vitamin K₁ özellikle prematüre bebeklerde vitamin K₁ eksikliğine bağlı hemorajik hastalığı önlemek için kullanılır. Suda çözünebilen vitamin K₃ (**menadion**) tuzu terapötik amaçla kullanılmaz. Özellikle varfarin aşırı dozunun tedavisinde etkisizdir. Vitamin K eksikliği sıkça hatalı beslenme, parenteral beslenme, ameliyat, bir çok antibiyotik tedavisi ve üremiden dolayı yoğun bakımdaki hospitalize hastalarda oluşur. Şiddetli hepatik yetmezlik vitamin K'ya cevap vermeyen hemorajik diyatez ve protein sentezi azalması ile sonuçlanır. K vitamini dozundan varfarin toksisitesi tedavisi bölümünde bahsedilmiştir.

PLAZMA FRAKSİYONLARI

Plazma koagülasyon faktörlerindeki eksiklik kanamaya neden olabilir (Tablo 11-4). Spontan kanama faktör aktivitesi normalin %5-10'undan daha az ise oluşabilir. **Faktör VIII eksikliği (klasik hemofili veya hemofili A)** ve **faktör IX eksikliği (christmas hastalığı veya hemofili B)** kalıtsal koagülasyon bozukluğunun en genel nedenleridir. Konsantre plazma fraksiyonları bu eksikliğin tedavisi için piyasada bulunmaktadır. Plazma türevi, ısı veya deterjan uygulanmış konsantratlar ve rekombinant faktör konsantratlarının verilmesi hemofili ile ilgili kanamalar için standart tedavilerdir. Liyofilize faktör VIII konsantratları birleştirilmiş plazmalardan hazırlanır. Hepatit B ve C ve HİV gibi viral hastalıkların geçişi solvent ve deterjanlarla plazmanın ekstraksiyonu ile ve pastörizasyonla azaltılır veya elimine edilir. Bu tedavi, diğer hastalıkların geçme ihtimalinden dolayı kaldırılmıştır. Bunun için, rekombinant pıhtılaşma faktör preparatları faktör replasmanlarının uygulanması tavsiye edilir. Bu terapötik materyallerin en çok kullanılanı plazma-

daki aktivitesinin niteliği ve eksik faktörün spesifik teşhisini gerektirir. Orta saflıkta, faktör VIII konsantratları önemli miktarda von Willebrand faktör içerir. Humate-P von Willebrand hastalığı ile ilgili kanama tedavisinde FDA'dan onay almıştır.

Tedavide Kullanım Yerleri

Komplike olmayan hemoraji 24 saat normal konsantrasyonun en azından %30-50 düzeyinde idame etmek için yeterli faktör VIII veya faktör IX replasmanı ile tedavi edilmelidir. Yumuşak doku hematomlarında 7 gün, ameliyat ve travmalarda 10 gün %100'lük aktivite gerekir. Hematüri 3 gün en az %10 aktivite gerektirir. Faktör VIII başlangıç yükleme dozu normal hemoglobini sağlayan, %1 veya daha azdan faktör VIII'in %100 aktivitesini elde etmek için 50 Ü/kg'dır. Vücut ağırlığının her kilogramı için faktör VIII'in her ünitesi plazmadaki aktivitesini %2 artırır. Replasman 12 saatte bir yapılmalıdır. Faktör IX tedavisi faktör VIII'in iki katını gerektirir fakat yarı ömrü uzun olduğundan dolayı 24 saatte bir uygulanır. Rekombinant faktör IX plazma türevi faktör IX ürünleri ile karşılaştırıldığında sadece %80'dir. Bu nedenle, rekombinant faktör IX dozu plazma türevi ürünlerle kullanılan dozun %120'sini gerektirir.

Desmopresin asetat bir vazopresin türevidir. Sadece antihemofilik değil, genel sistemik bir hemostatiktir. Hafif hemofili A veya von Willebrand hastalarının faktör VIII aktivitesini artırır. Hastada uygun cevap elde edilirse, pıhtılaşma faktörleri infüzyonu gerektirmeksizin diş çekimi gibi küçük operasyonlarda kullanılabilir. Yüksek doz intranasal desmopresin piyasada mevcuttur ve etkin olduğu ve hastaların iyi tolere ettiği görülür.

Protrombin, faktör IX, X ve farklı miktarda faktör VII içeren plazmanın dondurulmuş kuru konsantratları bu faktörlerin eksikliğinin tedavisinde kullanılır (Tablo 11-4). Vücut ağırlığının her kilosu için faktör IX'un her ünitesi %1-5 plazmada aktivite artışını sağlar. Heparin üretim işlemi ile aktive edilen koagülasyon faktörlerini inhibe etmek için ilave edilir. Fakat heparin ilavesi tüm tromboembolik riski elimine etmez.

Faktör IX konsantratının bazı preparatları faktör VIII veya IX antikorlar veya inhibitörlerle hastaların

Tablo 11-4: Koagülasyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan terapötik ürünler.				
Faktör	Patoloji	Hemostatik durum	Faktörün yarılanma ömrü	Replasman kaynağı
I	Hipofibrinojenemi	1 g/dL	4 gün	Kriyopresipitat, TDP
II	Protrombin eksikliği	%30–40	3 gün	Protrombin kompleks konsantreleri (saf Faktör IX konsantreleri)
V	Faktör V eksikliği	%20	1 gün	TDP
VII	Faktör VII eksikliği	%30	4–6 saat	TDP Protrombin kompleks konsantreleri (saf Faktör IX konsantreleri), Rekombinant Faktör VIIa
VIII	Hemofili A	%30–50 %100 (Major kanama veya travma için)	12 saat	Rekombinant Faktör VIII ürünleri Plazma-kaynaklı saf konsantreler Kriyopresipitat Minimal faktör eksikliği olan hastalar DDAVP'ye cevap verir.
IX	Hemofili B Christ-mas hastalığı	%30–50 %100 (Major kanama veya travma için)	24 saat	Rekombinant Faktör IX ürünleri Plazma-kaynaklı saf konsantreler
X	Stuart-Prower defekti	%25	36 saat	TDP Protrombin kompleks konsantreler
XI	Hemofili C	%30–50	3 gün	TDP
XII	Hageman defekti	Gerekmez		Tedaviye gerek yoktur
von Willebrand	von Willebrand hastalığı	%30	Yaklaşık 10 saat	von Willebrand Faktör içeren saf faktör 8 konsantreleri Bazı hastalar DDAVP'ye cevap verirler. Kriyopresipitat
XIII	Faktör XIII eksikliği	%5	6 gün	TDP Kriyopresipitat

TDP, taze donmuş plazma; DDAVP, 1-deamino-8-D-arjinin vazopresin.

Antitrombin ve aktif protein C konsantreleri, sepsiste ve antitrombin eksikliğinin olduğu tromboz tedavisinde kullanılabilir.

Kriyopresipitat, sadece patojen inaktive edici ürünlerin yokluğundaki acil durumlarda kanamayı durdurmak için Faktör VIII eksikliği ve von Willebrand hastalığında kullanılmalıdır.

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

tedavisinde kullanılmasına yol açan, aktive pıhtılaşma faktörlerini içerir. İki ürün bu amaçla piyasada bulunmaktadır: Autoplex (faktör VIII düzeltilmiş aktivitesi) ve FEIBA (Faktör Eight Inhibitor By-passing Activity). Bu ürünler hemorajinin durdurulmasında aynı başarıyı göstermezler ve faktör IX inhibitör titreleri bunlarla tedavi edildikten sonra sıkça yükselir. Kazanılmış koagülasyon faktör inhibitörleri domuz faktör VIII (Faktör VIII inhibitörleri için) ve rekombinant aktive faktör

VII ile de tedavi edilebilir. Rekombinant aktive faktör VII travma ve ameliyatla büyük kan kayıpları ve karaciğer hastalığıyla ilgili pıhtılaşma bozukluklarını tedavi etmek için kullanılır. Bu rekombinant ve plazma türevi faktör konsantratları çok pahalıdır.

Kriyopresipitat tam kandan elde edilebilen plazma protein fraksiyonudur. Disemine intravasküler koagülasyon ve karaciğer hastalığı oluşanlar gibi, fibrinojen eksikliği veya anormalliklerini tedavi etmek için kulla-

nılır. Kriyopresipitatın tek preparatı 300 mg fibrinojen içerir. Kriyopresipitat desmopresinin endike olmadığı ve inaktif, rekombinant veya plazma türevi ürünler bulunmadığında, faktör VIII eksikliği veya von Willebrand hastalığı olanlarda da kullanılabilir. Kriyopresipitatta faktör VIII veya von Willebrand konsantrasyonu konsantre plazma fraksiyonunda bulunandan fazla değildir. İnfüzyon için, donmuş kriyopresipitat ünitesi steril sitrat salin solüsyonunda (çok az miktarda) çözündürülür ve eritilir.

Değişim yaparak Rh negatif gebelere sadece Rh negatif kriyopresipitat verilmelidir; çünkü Rh pozitif kan hücreli ürünlerin muhtemel antikör etkileşimi söz konusudur.

LOKAL HEMOSTATİK İLAÇLAR

Lokal olarak uygulanan hemostatik ilaçların toz, gaz bezi, sünger, tampon ve yaprak gibi farmasötik şekilleri bulunur.

Jelatin sünger jelatinden yapılmış 3, 7 ve 10 mg kalınlığında, sünger görünümünde steril olarak hazırlanmış preparatlardır. Suda çözünmez. Steril salin solüsyonu veya trombin solüsyonunda ıslatıldıktan sonra uygulanır. 4-6 hafta içinde uygulandığı yerden tamamiyle absorbe olur.

Oksitlenmiş selüloz ve oksitlenmiş rejenere edilmiş

selüloz gaz bezi veya pamuk tampon şeklinde kullanılır. Uygulandığı yerden su çekerek şişer ve selülozik aside dönüşerek yapay bir pıhtı oluşturur. Bunlar da küçük miktarlarda uygulanmışsa 2-7 günde absorbe olur.

Trombin sığır veya insan protrombininden toz halinde hazırlanmış bir preparattır. Jelatin süngerine solüsyon halinde emdirilerek veya kapiller kanama oluşmuş yüzeye serpilerek kullanılır.

Mikrofibriller kollajen hemostat, sığır derisinin dermis kısmından hazırlanan saflaştırılmış toz halindeki kollajen preparattır. Suda çözünmez, suyla temasta yapışkan bir kitle oluşturur. Kapiller kanaması olan doku yüzeylerine toz doğrudan uygulanır. Orada trombositleri tutar ve agregasyonlarına neden olur ve bir tıkaç oluşturur.

Adrenalinin %0,1'lik solüsyonu kapiller kanama olan yerlere lokal olarak steril gaz bezi veya pamukla sürülebilir. Kullanılan toplam hacmi 1 ml'yi geçmemelidir.

Astrenjan maddeler, dokuda proteinleri çöktürerek kanamayı durduran bir tıkaç oluştururlar. Astrenjan madde olarak şap (alum), gümüş nitrat, demir (III) klorür, çinko klorür veya potasyum permanganat kullanılır.

KAYNAKLAR

- Andrade, J. G., Macle, L., Nattel, S., Verma, A., & Cairns, J. (2017). Contemporary atrial fibrillation management: a comparison of the current AHA/ACC/HRS, CCS, and ESC guidelines. *Canadian Journal of Cardiology*, 33(8), 965-976.
- Bullock, S., & Manias, E. (2013). *Fundamentals of pharmacology*. Pearson Higher Education AU.
- Clark, M. A., Finkel, R. S., Rey, J. A., & Whalen, K. (Eds.). (2012). *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
- Freedman, J. E., & Loscalzo, J. (Eds.). (2016). *New Therapeutic Agents in Thrombosis and Thrombolysis*. CRC Press.
- Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Goldman, L., & Schafer, A. I. (2015). *Goldman-Cecil Medicine International Edition, 2-Volume Set*. Elsevier Health Sciences.
- Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
- Hao, Q., Dong, B. R., Yue, J., Wu, T., & Liu, G. J. (2015). Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane database of systematic reviews*, (9).
- Harker, L. A., Hanson, S. R., & Kelly, A. B. (1995). Antithrombotic benefits and hemorrhagic risks of direct thrombin antagonists. *Thrombosis and haemostasis*, 73(01), 464-472.
- Harrison, T. R., Kasper, D. L., & Fauci, A. S. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Ed*. McGraw-Hill AccessMedicine.
- Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2009). *Pharmacology: lippincott illustrated reviews*.
- Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Diener, H. C., Hacke, W., ... & Advisors:. (2015). Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *EP Europace*, 17(10), 1467-1507.
- Hsu, J. C., Maddox, T. M., Kennedy, K. F., Katz, D. F., Marzec, L. N., Lubitz, S. A., ... & Marcus, G. M. (2016). Oral anticoagulant therapy prescription in patients with atrial fibrillation across the spectrum of stroke risk: insights from the NCDR PINNACLE registry. *JAMA cardiology*, 1(1), 55-62.
- Katz, J. N., & Harrington, R. A. (2016). *Intravenous Glycoprotein IIb/IIIa Antagonists. New Therapeutic Agents in Thrombosis and Thrombolysis*, 429.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., ... & Hindricks, G. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal*, 37(38), 2893-2962.
- Leung, L. L. (2017). Direct oral anticoagulants and parenteral direct thrombin inhibitors: Dosing and adverse effects. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc;[cited 2017 Jun 08]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
- Levy, J. H., Douketis, J., & Weitz, J. I. (2018). Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Nature Reviews Cardiology*, 15(5), 273.
- Marshall, R. S. (2015). Progress in intravenous thrombolytic therapy for acute stroke. *JAMA neurology*, 72(8), 928-934.
- Raparelli, V., Proietti, M., Cangemi, R., Lip, G. Y., Lane, D. A., & Basili, S. (2017). Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Thrombosis and haemostasis*, 117(02), 209-218.
- Robertson, L., Kesteven, P., & McCaslin, J. E. (2015). Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
- Umemura, Y., Yamakawa, K., Ogura, H., Yuhara, H., & Fujimi, S. (2016). Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(3), 518-530.
- Whalen, K. (2018). *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins.

İSKEMİK KALP HASTALIĞI FİZYOPATOFARMAKOLOJİSİ

12

İskemik kalp hastalığı, gelişmiş ülkelerde en yaygın kardiyovasküler hastalıktır ve anjina pektoris vazodilatör ilaçların kullanıldığı doku iskemisini içeren en fazla görülen durumdur. Anjina pektoris, miyokardiyal iske mi ile sonuçlanan metabolitlerin birikmesiyle neden olunan göğüs ağrısı anlamına gelir. Nitrogliserin gibi organik nitratlar anjinanın acil giderilmesi için tedavinin temelini oluşturur. İskemik kalp hastalığında kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerler tedavi ve profilaksiste etkilidirler. Miyokardiyal metabolizmayı değiştiren ve selektif kalp hızı inhibitörleri içeren birçok yeni ilaç araştırılmaktadır.

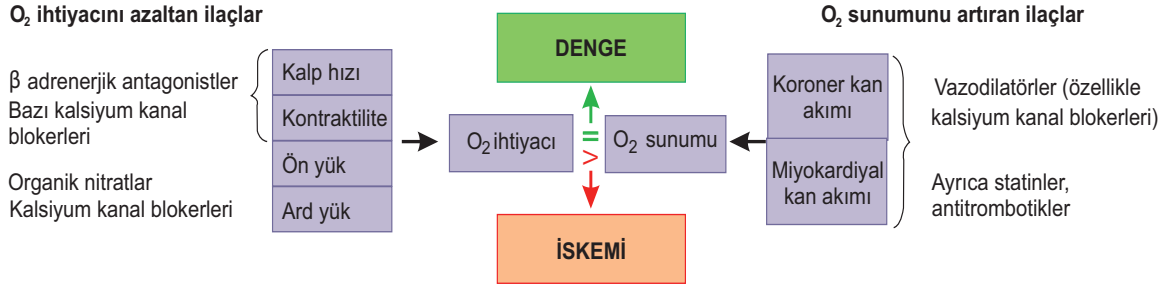
STABİL İSKEMİK KALP HASTALIĞI

Stabil İskemik Kalp Hastalığı (SIHD) bir veya daha fazla epikardiyal koroner arterde aterosklerotik plaklara bağlı gelişir. Miyokardiyal oksijen sunumundaki azalma ile miyokardiyal oksijen ihtiyacında artış iske miyle sonuçlanır (Şekil 12-1). SIHD’li bazı hastalar farklı farmakolojik yaklaşımları gerektiren vazospazm durumuna sahiptir. Egzersizle ortaya çıkan göğüs ağrısı (anjina) SIHD’li hastalarda miyokardiyal iske minin ana semptomudur.

SIHD’de aterosklerotik plak miyokardın oksijen sunumunda azalmaya yol açar. Fakat obstrüksiyon bölgesinde geçici vazospazm da gelişebilir. Aterosklerotik plak veya distalinde vazospazm tipik olarak endotelial hasara neden olur. Hasarlı endotel hücrelerde endotel türevi gevşetici faktör (EDRF) gibi vazodilatör maddelerin üretimi azalır ve egzersiz boyunca vazokonstriktör cevap şiddetlenir. Hastanın semptomları koroner arteriyel tonusta dinamik değişikliklerin derecesi ve obstrüksiyon derecesine göre farklı olacaktır. Anjina olayları vazokonstriktör maddelerin sirkadiyen salı mına bağlı sabah saatlerinde daha yaygındır. Soğuğa, duygusal ve mental strese maruz kalınma anjina eşliğini değiştirir.

Anjinanın başarılı tedavisi iske mi olayların sayısını azaltmak, hayat kalitesini artıran aktivitelerin yapılmasına imkan vermek ve mortalitenin azaltılmasını kapsar. Değişebilen aterosklerotik risk faktörlerinin kontrolü SIHD’li hastalarda hayat kalitesinin düzeltilmesinde önemlidir. Aspirin, ADEİ’leri, statinler ve Beta Blokerler SIHD’li hastaların kontrolü ve düzenlenmesinde seçilecek ilaçlardır. Kalsiyum kanal bloker (KKB)’leri, uzun etkili nitratlar ve ranolazin anjina için ilave tedavi olarak sık kullanılır. Vazospastik hastalıkta KKB’leri ve nitratlar ilk seçilecek ilaçlardır. SIHD’li tüm hastalar akut tedavi için sublingual nitrogliserin kullanmalı ve nasıl kullanılacağı ile ilgili eğitimi almalıdır. Revaskülarizasyon işlemleri de yoğun aterosklerotik hastalıklı SIHD’li hastalarda başarılı bir şekilde uygulanmaktadır.

Koroner arter hastalığı (KAH) iske mik kalp hastalığına yol açan nedendir ve tipik olarak epikardiyal damarlarda aterosklerotik plağa bağlı gelişir. Ateroskleroz genç yaşlarda başlar, yirmili yaşlara kadar yağ tabakası büyür. Bu plaklar zamanla koroner arterlerde daralmaya sebep olur. KAH’a ilaveten ateroskleroz, serebrovasküler hastalık (SVO=inme) ve periferik arter hastalığına yol açan diğer damar yataklarında da gelişir. İskemik kalp hastalığı **unstable anjina, non-ST-segment miyokardiyal enfarktüs (MI) veya ST-segment artışı MI’ı** içeren akut koroner sendrom (AKS) olarak görülebilir. Tablo 12-1’de anjina pektorisin Kanada Kardiyovasküler Derneği sınıflandırılması verilmiştir. Bu ya kronik stabil egzersiz anjina veya klinik semptomsuz iske mi (sessiz iske mi) olarak görülen stabil iske mik kalp hastalığı şeklinde görülebilir. SIHD’nin en az görülen nedeni epikardiyal damarlar yerine endokardiyal damarlarda ateroskleroza bağlı olan mikrovasküler anjina dır. Mikrovasküler anjina metabolik sendromlu olanlar ve kadınlarda daha yaygındır. Koroner vazospazm normal veya hastalıklı



Şekil 12-1. Oksijen sunumu ve talebinin fizyopatofarmakolojisi. Görsel, Laurence L. Brunton and Björn C. Knollmann. (2023). Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition, New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

damarlarda oluşan koroner vasküler tonusta artışla sonuçlanan anjina şeklidir. **Prinzmetal (varyant) anjina** aterosklerotik plak bulunmayan bir vazospastik anjina'dır ve SIHD MI'ye ve ölüme yol açmayabilir fakat kalp yetmezliği, aritmiler ve valvüler hastalıkların gelişmesine yol açabilir.

ETİYOLOJİ VE FİZYOPATOLOJİSİ

Anjina pectoris miyokardiyal oksijen sunumu ile miyokardiyal oksijen ihtiyacı (MVO₂) arasındaki dengesizliğin bir sonucudur.

Miyositlerde metabolik ihtiyacı karşılayacak uygun koroner kan akışının sürdürülme işlemi komplekstir ve birçok faktör sunum/ihtiyaç denklemini etkiler.

SIHD'nin fizyopatolojisi miyokardiyal oksijen sunumunda azalma durumunda MVO₂'de artışla sürdürülür. Sunumdaki azalma uzun süreli gelişmiş aterosklerotik plağa bağlıdır. Aterosklerotik plağın büyüme oranı ve derecesi sigara kullanımı, dislipidemi, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) ve genetik gibi risk faktörleriyle ilişkilidir. SIHD ateroskleroza bağlı koroner kan akımının hızlı azalmasıyla gelişir. AKS'deki gibi aterosklerotik plağın yırtılmasıyla trombüs oluşması söz konusu değildir. AKS'de aterosklerotik plağın yırtılması sonucu oluşan trombusa bağlı meydana gelir. SIHD'de ise aterosklerotik plak daha stabildir, az bir lipid çekirdek ve kalsifiye film tabakasıyla örtülmüş durumdadır. Damar lümen hacmi akut olarak değişmediği için aterosklerotik plak miyokardiyal oksijen sunumunda azalmaya neden olur.

Miyokardiyal Oksijen ihtiyacının Belirleyicileri

MVO₂'nin ana belirleyicileri kalp hızı (KH), miyo-

kardial kontraktilite ve intramiyokardiyal duvar gerilimini kapsar. Bu belirteçlerin her birindeki iki kat artış miyokardiyal oksijen sunumunu sürdürmek için koroner kan akımının %50 artmasını gerektirir. İntramiyokardiyal duvar gerilimi artan MVO₂'ye katkı sağlar ve direkt olarak ventriküler boşluğun hacmi, çapı ve indirekt olarak ventriküler kas kitlesiyle ilişkilidir. Ventrikül boşluğun hacmi ne kadar büyükse miyokardiyal kontraksiyon için daha fazla enerji gerektirir. Erken sistol boyunca, miyokardiyal iş sol ventrikül basıncı aortik kapak dışındaki basınçtan fazla olduğunda pik yapar. Aortik kapak itilerek açılır ve kan sistemik dolaşıma atılır. Aortik kapak dışında kan basıncı ne kadar fazla ise daha fazla MVO₂ gerekir. Artan ventrikül kas kitlesi miyokardiyal işi kolaylaştırır ve MVO₂ azaltır. Ör, bazı atletler artan ventrikül kas kitlesine sahiptir ve kalpleri daha etkin çalışır. Malesef sol ventrikül hipertrofisi oksijen sunum/ihtiyaç dengesini kötüleştirir çünkü kan damar gelişimi sağlam miyokarddan daha azdır.

Hız-basınç değeri veya çift değer MVO₂'nin genel noninvazif değeridir. Hız-basınç değeri KH ve SB'nin çarpımıyla elde edilir. Fakat LV'nin kontraktilite veya hacim yükündeki değişiklikler bu hesaplama katılmaz. MVO₂ ihtiyacındaki artış egzersiz, duygusal ve mental strese fizyolojik cevap olarak miyokard ve damar yataklarında adrenerjik sinir uçlarından norepinefrin salınmasına dayanır. Fiziksel aktivitenin yapıldığı hızla ilişkili olan MVO₂ artış oranı MVO₂'nin total miktarı olarak önemlidir. Fiziksel egzersizde hızlı artış özellikle anjinaya katkı sağlar. Baş üzerinde ellerin hareketini içeren işlev de göğüs ağrısını artırır. Mental ve duygusal stres, vagal aktiviteyi azaltarak ve adrenerjik tonusu artırarak anjinayı tetikler. Seksüel aktivite

Tablo 12-1. Anjina Pektoris'in derecelendirilmesi-Kanada Kardiyovasküler Derneği Sınıflandırma Sistemi

Sınıf	Aşama Açıklaması
Sınıf I	Normal fiziksel aktivite anjinaya neden olmaz, örneğin yürümek ve merdiven çıkmak. Angina, işte veya rekreasyonda yorucu, hızlı veya uzun süreli eforla ortaya çıkar.
Sınıf II	Hafif sınırlama veya sıradan aktivite. Angina, hızlı yürüme veya merdiven çıkma, yokuş yukarı yürüme, yemekten sonra yürüme veya merdiven çıkma, soğukta, rüzgarda, duygusal stres altında veya sadece uyandıktan sonraki birkaç saat içinde ortaya çıkar. Seviyede iki bloktan fazla yürümek ve normal bir tempoda ve normal durumda birden fazla sıradan merdiveni tırmanmak.
Sınıf III	Normal fiziksel aktivitenin belirgin sınırlamaları. Angina, normal koşullarda ve normal bir tempoda 1-2 blok seviyesinde yürürken ve bir merdiven çıkarken ortaya çıkar.
Sınıf IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel aktiviteye devam edememe -istirahatte anjinal semptomlar mevcut olabilir.

Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.

fiziksel çaba ve duygusal stimülasyonla birlikte anjina-ya katkı sağlar. Benzer şekilde kızgınlık koroner arter kontraksiyonuna neden olur. Anjinanın diğer katkı sağlayıcıları üşüme, ateş, soğuğa maruz kalma, tirotoksikoz, hipoglisemi ve diğer taşikardi nedenleri ile aşırı metabolik ihtiyaçlar ve ağır yemekten sonra fiziksel egzersizi kapsar.

Miyokardiyal Oksijen Sunumunun Belirleyicileri

Miyokardın metabolik ihtiyacının sağlanması uygun koroner kan akımı ve koroner arteriyel basıncı sürdürülebilmesine dayanır. Normal şartlar altında istirahatte koroner kan akımı miyokardın 0.7-1.0 mL/dk./g ortalama değeridir. Koroner damarlar R1 veya iletken damarlar olarak ifade edilen daha büyük epikardiyal damarlar ve R2 veya rezistan damarlar olarak isimlendirilen daha küçük endokardiyal damarlardan oluşur. Koroner kan akımına rezistan R1 ve R2 damarlarda rezistansın toplamıdır. Daha büyük epikardiyal damarlar tipik olarak kan akışına çok az rezistans gösterir ve basınçta önemli değişiklik meydana getirmeksizin koroner kan akışında büyük artışlara uyum sağlayabilir. Bu damarlar başlıca kanal fonksiyonu görür. Sağlam koroner arterlerde akışa rezistans endokardiyal (R2) damarlarla kontrol edilir. Bu damarlar miyokardın metabolik ihtiyacına göre kan akışını sürdürmek için kasılır veya gevşer. Kişi istirahatte veya fiziksel aktivite olmadı-

ğında MVO2 düşüktür ve endokardiyal damarlar kasılır. Kan akışı için ihtiyaç azdır. Fiziksel aktivite veya duygusal stres olduğunda MVO2 artar ve endokardiyal damarlar MVO2 artışıyla orantılı miyokardiyal oksijen sunumunu artırmak için gevşer. MVO2'ye dayanan rezistan damarların kasılması ve gevşemesi otoregülasyon olarak isimlendirilir. Artan MVO2'ye cevap olarak birkaç vazodilatör madde (Ör, NO, prostasiklin, bradikinin) salgılanır ve bu normal istirahat durumuna göre 4-5 katı koroner kan akışını artırır. İstirahat durumunda üzerinde koroner kan akımında artış koroner kan rezervidir.

Koroner aterosklerotik plaklar büyük epikardiyal damarlarda gelişir. Plak büyüdüğü ve lümenal daralmaya neden olduğu için epikardiyal damarlarda kan akışına rezistans küçükten büyüğe doğru gelişir. Bu, epikardiyal damarların rezistans dominant olduğu yere kadar devam eder. Otoregülasyonla, R1 damarlarda rezistans artışı, kan akışını sürdürmek için R2 veya rezistan damarların vazodilatasyonuyla baskılanır.

Aterosklerotik plak damar lumen çapı stenozdan sonra basınç ve kan akışında azalmayı belirler. Herhangi bir akış düzeyi için rezistansın en önemli belirleyicisi çapraz bölgesel alanın minimum stenozudur. Aterosklerotik plak hacmi ile neden olunan lümenal bölgedeki küçük dinamik değişiklikler, trombüs oluşumu

veya vazospazm stenoz-basınç akış ilişkisinde büyük değişikliklere yol açabilir ve vazodilatasyon boyunca maksimal perfüzyonu azaltır.

Lüminal damar çapının %50-70'den daha azını işgal eden koroner plaklar nonobstrüktif olarak ifade edilir. Bunlar nadiren iskemi veya anjinaya yol açar. Bu daha küçük plaklar zengin lipid çekirdeğe ve ince fibröz kapsüle sahiptir. Bunlar yırtılmaya daha eğilimlidir ve muhtemelen letal olan akut trombüs oluşumuna neden olur (AKS).

Epikardiyal damarlar %70 veya daha fazla daraldığında endokardiyal damarlar normal koroner rezistansı sürdürmek için tamamen dilate olmalıdır. Daha büyük plaklar obstrüktif olarak düşünülür. Bu noktada koroner akış rezervinin çoğu kullanılır ve minimal fiziksel egzersiz geriye kalan kapasiteyi azaltır. Egzersiz yoğunluğundaki artış endokardiyal (R2) rezistansta azalma ile ilgilidir. Kan akışı, ihtiyacı karşılamak için artmaz ve otoregülasyon tavan değerine ulaşır. Sonuçta kan akışının azalması miyokardiyal iskemi ve sıklıkla anjinaya neden olur. Hastanın dayanabileceği egzersiz düzeyi kalan koroner akış rezervi ve damar stenozunun kapsamına bağlıdır. Endokardiyal akış rezervi epikardiyal stenoz %90'dan fazla olduğunda azalır. Lüminal çapın %90 veya daha fazla daralması kritik stenoz olarak değerlendirilir.

Kalp Hızı ve Sistolik Basınç

Kalp hızı artışı MVO₂'yi artırması yanında miyokardiyal oksijen sunumunu da azaltır. Çoğu doku ve organ sistol boyunca perfüze olurken; kalp miyokardiyal gevşeme fazı diastol boyunca perfüze olan tek organdır. İki fizyolojik açıklaması vardır. İlki, sistol süresince ventrikülde oluşan basınç koroner perfüzyon (50-60 mmHg) basıncının artışına sebep olur. Sadece diastol boyunca koroner akışı sağlayacak yeterli ölçüde basınç düşer. İkincisi, sistol boyunca oluşan miyokardın fiziksel baskı gücü kan akışını önleyerek kapanmış koroner damarları sıkıştırır. Normal istirahatte KH ile tipik kalp siklusu boyunca, miyokard sistolle karşılaştırıldığında diastolde iki katı zaman harcar. KH arttığında, diastolde harcanan zaman sistolde nispeten değişmediği halde azalır. Egzersiz süresi ve KH artışı, diastol/ sistol süresi oranını 2:1'den 1:1'e kadar azaltır. Bu, miyokardiyal perfüzyon süresini kısaltarak

oksijen sunumunu önemli ölçüde azaltır.

Oksijen Çıkarımı ve Oksijen Taşıma Kapasitesi

Miyokardiyal oksijen sunumunun iki ilave belirleyicisi miyokardiyal oksijen çıkarımı ve oksijen taşıma kapasitesidir. Oksijenin koroner taşıyıcı kapasitesi normal durumda nispeten sabittir ve artan MVO₂ cevapta değişmez. Bu nedenle egzersiz boyunca miyositlere oksijen sunumunun artabilmesi arteriyel kandan oksijen çıkarımının artmasıyla sınırlıdır. Fakat bu kompensatuvar mekanizma sadece çok az ilave oksijen sağlar; çünkü miyokardiyal arteriyel oksijen çıkarımı normal durumda yaklaşık olarak %75'tir.

Arteriyel oksijen içeriği Hb konsantrasyonu ve oksijen satürasyonuna bağlıdır. Sonuç olarak, anemi veya hipoksi (düşük oksijen satürasyon)'li hastaların normal oksijen taşıma kapasitesi daha düşüktür. Anemi oksijen satürasyonu %50 aşağı düşene kadar hipoksiden daha fazla total oksijen taşıma kapasitesini etkilediği düşünülür. Bu SIHD'li hastaların Hb konsantrasyonu 9-10 g/dL altına düştüğünde niçin transfüzyon gerektiğini açıklar. Oysa SIHD'siz hastalar 6 g/dL kadar düşük Hb konsantrasyonunu tolere edebilirler. Hastaların çoğunun satürasyonu %95-100'dür. Bu yüzden oksijen tedavisi oksijen sunumunu düzeltmez. Böylece miyokardiyal oksijen sunumunun artırılması için ana mekanizma, artırılan miyokardiyal kan akışı ile miyokardiyal oksijen çıkarımı veya oksijen taşıma kapasitesinin düzeltilerek miyokardiyal oksijen sunumunu düzeltmektir.

Koroner Kolateral Dolaşım

SIHD durumunda, kolateral damarlar aterojenezis olarak isimlendirilen işlemlerle gelişir. Koroner stenoz %70'ten fazla olduğunda, endokardiyal damar basıncı otoregülasyona bağlı düşer. Stenozun kapsamı egzersizin neden olduğu iskemi olaylarının süresi ve şiddetine de katkı sağlar. İskemik olaylar NO sentazı uyarır ve VEGF ve FGF üretimine yol açar. Değişen koroner basınç, büyüme faktörleri ve endojen vazodilatör (ör, NO, prostasiklin) kombinasyonu çapı 1-2 mm'ye ulaşabilen damarlara epikardiyal anastomozlarla ulaşan yaklaşık 200 mikrometre kolateral damarları geliştirir. Fonksiyonel kolateral akış arteriojenezis işlemi ile gelişirken; kolateral perfüzyon anjiyojenezis işleminde yeni kolateral damarların gelişmesi ile de oluşabilir.

Anjiyogenez işlemi fiziksel güç ve büyüme faktörleri ile de meydana gelir fakat daha küçük kapiller damarlarda oluşur. Bu damarlar miyokardın iskemik ve noniskemik bölgeler arasındaki sınırdaki kolateral akışı sağlayabilir. Kapiller anjiyogenez iskemik bölge içinde de oluşabilir ve oksijen sunumu için interkapiller mesafeyi azaltabilir.

Diğer Faktörler

Aterosklerotik koroner stenoz SIHD ve anjina gelişiminin etiolojisinde rol alırken, hastalığın başlaması ve ilerlemesine de katkı sağlayan ilave fizyopatolojik mekanizmalar da vardır. Bu mekanizmalar endotelial disfonksiyon, mikrovasküler disfonksiyon, vazospazm, trombosit aktivasyonu, koagülasyon ve yangıyı kapsar. Endotel disfonksiyon nitrik oksit aracılı vazodilatasyonun azalmasına yol açar. Bu, bozulan nitrik oksit sentezine bağlıdır. Azalan vazodilatör cevap düşük egzersiz düzeyinde iske miye yol açar. Endojen vazodilatörlerin mikrovasküler etkileri azalır ve vazokonstriktör maddelerin etkileri artar.

Akut koroner sendromlu hastalarda miyokart oksijen sunumunda akut azalmayı meydana getiren, aterosklerotik plağın yırtılması sonucu koagülasyon cevap ve trombosit agregasyonunun artmasıdır. SIHD'li hastalarda aterosklerotik plaklar daha küçüktür (%30-50 stenoz) ve yırtılması söz konusu değildir. Yangı SIHD fizyopatolojisinde rol oynar. Makrofajlar ve T hücreler damar düz kas hücre proliferasyonu, vazoreaktivite artışı, endotel hücreleri aktive eden sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri üretir ve salgılar. Yangı belirteci C reaktif protein (CRP)'in SIHD'li hastalarda arttığı ve KV olaylarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Artan CRP ve normal kolesterol düzeyli hastalarda statinle tedavi KV olay riskini azaltır. Obstrüktif aterosklerotik plak SIHD'li hastalarda iskemi ve anjinaya katkı sağlarken, birçok fizyopatolojik mekanizmada da rol oynar. SIHD tedavisinde bu fizyopatolojik mekanizmalar göz önünde bulundurulur.

KORONER VAZOSPAZM (PRINZMETAL ANJİNA)

Bazı hastalarda **koroner vazospazm (prinzmetal, varyant anjina)** görülür. Varyant anjinada koroner arterlerin akışını engelleyen aterosklerotik plak bulunmaz, epikardiyal damarlarda vazospazm vardır. Vazos-

pazm, vazodilatörlerin üretiminin azalması ve endojen vazokonstriktörlere cevap artışına bağlıdır. Prinzmetal anjinalı hastalar SIHD'li hastalarla karşılaştırıldığında farklı klinik görünüme sahiptir. Prinzmetal hastalar tipik olarak gençlerde görülür. Genelde sabahın erken saatlerinde istirahatte göğüs ağrısına ve elektrokardiyogramda geçici ST segment artışına sahiptirler.

SIHD TEDAVİSİ

SIHD hastalarının tedavisinde 2 tamamlayıcı strateji uygulanır (Şekil 12-2). İlk uygulama MI, KY, inme ve ölüm gibi komplikasyonların önlenmesi ve ateroskleroz ilerlemesinin yavaşlatılması yönündedir. Bu strateji risk faktör değişimi ve damar korunmasının sağlanmasına yöneliktir. Bu tedaviler mortaliteyi azaltır ve hayat kalitesini düzeltirken, anjinanın neden olduğu fonksiyonel kısıtlamalar ve semptomların düzeltilmesinde minimal etkilidir. İkinci uygulama hastanın egzersiz sayısını artırması yanında iskemik olayların sayısını azaltır (Tablo 12-2). Bu tedavilerin hastanın hayatta kalması üzerinde yararlı etkilere ve semptomların azaltılmasında etkili olduğu görülmüştür. İlaç tedavisi SIHD'li hastalarda mortalite riskini azaltır.

I. RİSK FAKTÖRLERİNİN AZALTILMASI

Risk faktörlerinin kontrolü yaşam tarzı değişiklikleri, yıllık grip aşısı, ikincil hastalıkların tedavisi, antitrombosit ve ADEİ veya ARB ilaçların uygulanması ile sağlanabilir.

Antitrombosit Tedavi

Aspirin trombositlerde siklooksijenaz 1'i (COX1) irreversible bloke ederek tromboksan A2 (TXA2) üretimini inhibe eder ve antitrombosit etkisini meydana getirir. Tromboksan A2'de azalma trombosit aktivasyonu ve agregasyon azalmasına yol açar. Aspirin günlük 30 mg kadar küçük dozlarda bile COX1'i inhibe eder. Aspirin'in 70-100 mg üzerindeki dozları antitrombosit aktivitede artış sağlamadığı gibi daha yüksek dozları (≥ 325 mg/gün) doğal vazodilatör olan prostasiklinin endotelial sekresyonunu önemli ölçüde azaltır. Aspirinin antitrombosit etkisi irreversible halde prostasiklin (PGI2) inhibisyonu reversibldir. Trombositlerde çekirdek bulunmadığı için enzim sentezi (COX1) yeni trombosit üretimi (7 gün) ile gerçekleşir. Bu nedenle aspirinin yarı ömrü 30 dk.

olduğu halde antitrombotik etkisi uzundur, aspirin tedavisinin sonlandırılmasıyla damar endotelinde prostasiklin sentezi ve salıverilmesi kısa sürede gerçekleşir. Aspirin lökositlerde interlökin 2, interlökin 6 ve interferon gibi sitokinlerin sentezini de azaltır. Aspirin uygulanan SIHD'li hastalarda MI'da %87 azalma tespit edilmiştir (325 mg/gün). Düşük doz (75-100 mg/gün), orta doz (160-325 mg/gün) veya yüksek doz (500-1500 mg/gün) aspirin uygulanan KAH'da kardiyovasküler olayların yeniden görülmesinde benzer azalma tespit edilmiştir.

Bazı hastalarda aspirine cevap elde edilemeyebilir. Bu, enzimin (COX1) aktif bölgesinin geçici blokajı veya yapı değişikliğine bağlıdır. Aspirin naproksen ve ibuprofen gibi NSAİ ilaçlarla birlikte verildiğinde aspirinin antitrombotik etkisi azalır. Birlikte verilme zamanı önemli bir faktördür. İbuprofen aspirinden 2 saat önce verilir ise aspirinin antitrombotik etkinliği bozulur. Fakat Aspirin önce verildiğinde antitrombotik aktivitesi değişmez.

Aspirin alerjisi olan veya aspirini tolere edemeyen hastalarda klopidoğrel KAH olanlarda MI veya ölümü önlemek için uygun alternatif antitrombotik ilaç olarak kullanılabilir. ASKVH'da (aterosklerotik kardiyovasküler hastalık) inme, MI, veya vasküler ölüm insidansını klopidoğrel önemli ölçüde azalttığı halde iki uygulama arasındaki fark çok azdır (%0-5). Klopidoğrel SIHD'li hastalarda 75 mg/gün verilir.

Klopidoğrel gibi P2Y12 inhibitörü+Aspirin ile çift antitrombotik tedavinin koroner stentli hastalarda yararlı olduğu gösterilmiştir. MI öykülü hastalarda, Aspirin+günde 2 kez 60 mg tikagrelor kombinasyonu tek başına aspirinle karşılaştırıldığında kardiyak olaylar riskini azaltmıştır, fakat kanama riski iki katına çıkmıştır.

Klopidoğrelle cevap verme oranı %5-44 arasında değişir. Klopidoğrelin aktif metabolitine dönüşümü iki basamaklı bir işlemdir. CYP2C19 her 2 basamakta görev yapan ana enzimdir. CYP2C19'daki genetik polimorfizm klopidoğrel cevap eksikliğine katkı sağlayabilir, fakat çoğu hastada cevap eksikliğini açıklamaz. Bu polimorfizm klopidoğrel cevabındaki farklılığın sadece %12-15'ini açıklar.

Klopidoğrelle uygun cevap eksikliği CYP2C19'un aktivitesini etkileyen ilaç-ilaç etkileşimine de

bağlı olabilir. Omeprazol (PPI) CYP2C19 enzimi inhibitörüdür, klopidoğrel ile birlikte kullanıldığında klopidoğrelin antitrombotik aktivitesini azaltır.

Aspirin, 75- 162 mg/gün dozunda SIHD hastalarında antitrombotik ilaç olarak kullanılmaktadır. Aspirin'in kontrendike olduğu durumlarda P2Y12 inhibitörleri uygun alternatiftir. Yüksek riskli SIHD'li hastalarda Aspirin+P2Y12 inhibitörü kombinasyonu tercih edilebilir.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörleri

ADEİ'ler, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkta (ASKVH'ta) koroner plağı stabilize eder, endotel fonksiyonunu düzeltir, damar düz kas büyümesini inhibe eder, makrofaj migrasyonunu azaltır ve muhtemelen oksidatif stresi azaltır. Bu ilaçlar endojen fibrinolitik sistemi aktive ederek ve trombosit agregasyon inhibisyonu ile bazı antitrombotik özelliklere de sahiptir. Fakat ADEİ'lerin göğüs ağrısı veya semptomatik iskemiye düzelttiği görülmemiştir. Uzun süre düşük doz (8 mg/gün) ramipril tedavisi gören hastalarda KV ölüm, MI veya inme insidansı azalmıştır. ADEİ'ler MI geçirmiş, HT, DM, HFrEF (ejeksiyon fraksiyonu düşük kalp yetmezliği) olan SIHD'li hastaların tedavisinde tercih edilir.

ARB'ler (anjiyotensin reseptör blokerleri) KAH durumunda ADEİ gibi yararlı etkilere sahiptir. ADEİ ramipril 10 mg/gün veya ARB telmisartan 8 mg/gün KV hastalıklı veya DM uç organ hasarlı hastalarda benzer etkilere sahiptir. Bu iki ilacın kombine kullanılması ilave yarar sağlamamıştır. Ayrıca bu kombinasyon hipotansiyon, senkop ve renal yetmezlik gibi yan tesir insidansını artırmıştır. ARB'ler ADEİ'leri tolere edemeyen hastalarda kullanılır.

Dislipidemik İlaçlar

Koroner hastalıklarda erkek ve kadınlarda düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) düzeylerinde artış belirlenmiştir. Artan LDL düzeyleri statin tedavisi ile önemli ölçüde azaltılır. LDL'de 40 mg/dL (1.03 mmol/L) azalma ile kardiyak mortalitede %20 azalma meydana gelir ve MI, inme riski veya revaskülarizasyon ihtiyacını da azaltır.

Yüksek doz statin tedavisi ile LDL düzeylerinde

%50'den fazla azalma sağlanabilir. Yüksek doz statin tedavisini tolere edemeyen veya 75 yaş üstü hastalarda LDL'de %30-50 azalma sağlamak için orta dozda statin tedavisi uygulanmalıdır. LDL düzeyi statin tedavisi ile %50 azaltılamaz ise ezetimib, safra asit bağlayıcılar, veya PCSK9 inhibitörleri ilave edilmelidir. Hedef LDL konsantrasyon düzeyi 70 mg/dL daha az olmamalıdır.

Yüksek doz statin uygulaması atorvastatin için 40-80 mg/gün veya rosuvastatin için 20-40mg/gündür. Atorvastatin için 80 mg/gün doz tercih edilir, fakat bu dozu tolere edemeyen hastalarda 40 mg/gün kullanılır. Rosuvastatin için 20 mg/gün doz tavsiye edilir. Orta yoğunlukta statin uygulaması atorvastatin 10-20mg/gün, rosuvastatin 5-10mg/gün, simvastatin 20-40 mg/gün, pravastatin 40-80mg/gün, Lovastatin 40mg/gün, pitavastatin 2-4mg/gün, fluvastatin 80mg/gün, uzun süre salıverilen veya günde 2 kez verilen 40 mg fluvastatindir.

Düzenli fiziksel aktivite, diyet değişiklikleri ve kilo kontrolü uygulanmalıdır. LDL düzeyleri diyet kolesterol düzeyinin azaltılması, doymuş ve trans yağ asitleri yerine doymamış yağ asitleri konulması ile düşürülebilir. Diyetle doymuş yağ ve kolesterol azaltılması LDL düzeyini %10-15 düşürür. Bitki stanoller/ sterollerin diyetle ilavesi LDL'yi %5-15, lifli gıdalar da (>10 mg/gün) %5-8 düşürür. Düzenli fiziksel egzersiz kalp liflerini güçlendirir ve kilo kaybını kolaylaştırır.

Kan Basıncı Düzenlenmesi

Kan basıncı ile KV hastalık risk artışı arasında ilişki vardır. Vasküler ölüm riski 185/115 mmHg basıncında artar. SB'de 20 mmHg, DB'de 10 mmHg artışlar riski 2 kat artırır. Kan basıncı 130/80 mmHg veya daha yüksek SIHD'li hastalarda tedaviye başlanması ve bu seviyenin altına düşürülmesi tavsiye edilmektedir.

Kan basıncının düşürülmesinde non-farmakolojik tedavi de önemlidir. Bunlar meyve sebze ve düşük yağlı ürünlerden zengin gıdalar, düzenli fiziksel egzersiz, diyet sodyumunda azalma ve alkol tüketiminin kısıtlanmasını içerir. Yaşam değişikliği ile kilo kaybı da sağlanır, 10 kg'lık azalma sistolik kan basıncını 5-20 mmHg düşürür.

Genel olarak SIHD tedavisinde kullanılan ilaçlar

HT tedavisi için de kullanılır. Anjina tedavisinde kullanılan beta blokerler aynı zamanda kan basıncını da düşürür. SIHD'da ADEİ'ler ve/veya ARB'ler seçilecek ilaçlardır. Bu ilaçlar HT tedavisinde de kullanılır. Bu ilaçların etkinliğini artırmak için ilave tedavi gerekirse dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (ör, amlodipin) sıkça tercih edilir. KKB'ler hipertansiyon ve anjina tedavisinde etkilidir. Hastanın anjina semptomları kontrol edilmişse HT tedavisi için tiazit diüretikler de ilave edilebilir.

Sigaranın Bırakılması

Tütün ile artan kardiyovasküler risk olayları arasındaki ilişki belirlenmiştir. Sigara içilmesi artan trombosit adezyonu ve fibrinojen konsantrasyonu, endotel disfonksiyonu, değişen serum lipid ve vazokonstriksiyon mekanizmaları ile ASCVD'yi artırır ve hızlandırır. Sigara içiminin sonlandırılması hayat kalitesini artırır ve mortalitede yaklaşık %80 azalma sağlar. Bu nedenle SIHD'li hastalarda sigaranın bırakılması en önemli faktördür.

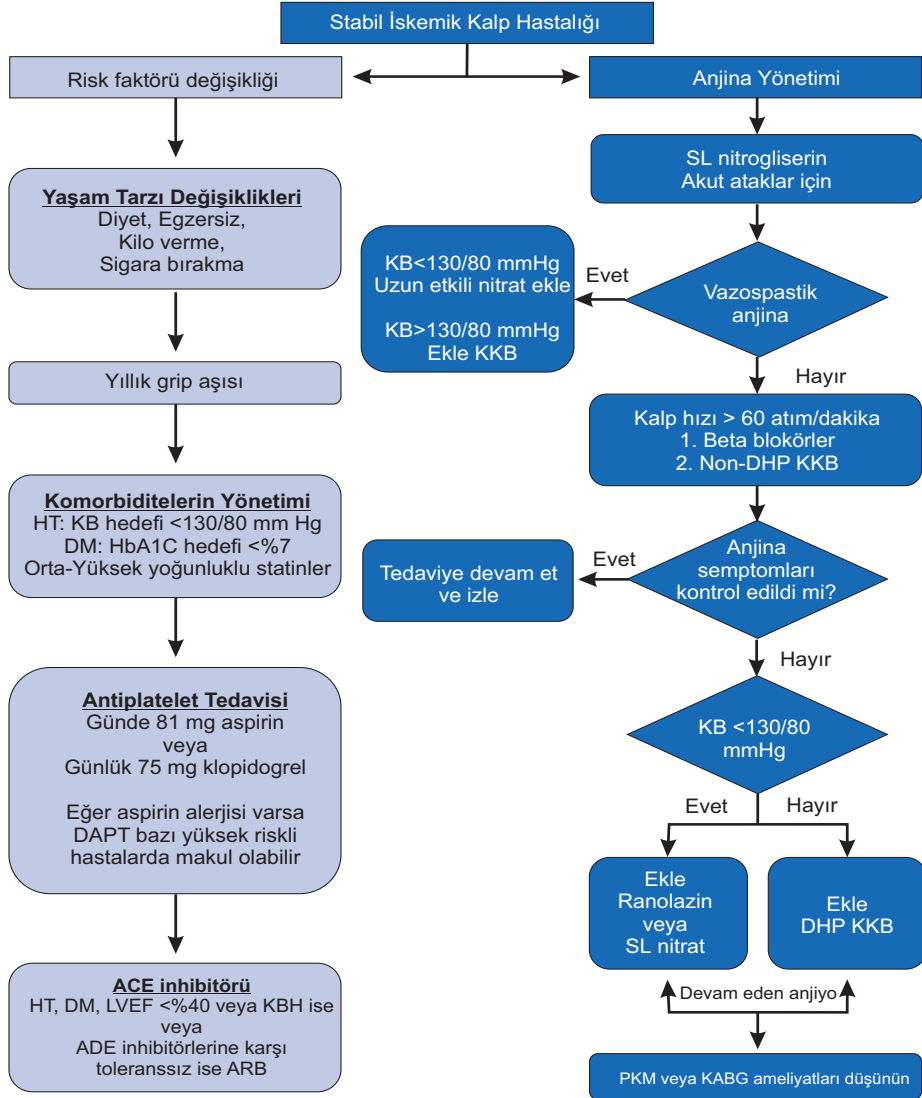
Nikotin replasman tedavisi için farklı dozlarda flaster, sakız, pastil ve nazal spreyler bulunmaktadır. Sürekli salıverilen bupropiyon ve gama4beta2 nikotinik reseptör parsiyel agonist varenisilin tütün bağımlılarını tedavi etmek için kullanılan ilk hat ilaçlardır. Non farmakolojik metotlar sigara bırakılmasında farmakoterapi kadar önemlidir.

Diabetesin Kontrolü

DM, KV Hastalığın gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Tip 1 DM'li hastalarda KV hastalık riski normalin 10 katı ve Tip 2 DM'li hastalarda 2-8 katıdır. DM Hastalarda ölümlerin %80'i ASCVD ile ilgilidir.

HT gibi SIHD'lileri de içeren DM'li hastalar için glisemi hedefi tartışmalıdır. Çalışmalarda retinopati, nefropati ve nöropati gibi DM'den mikrovasküler komplikasyonları azaltmak için A1c'nin %7'den (53 mmol/mol Hb) daha az olması gerektiği ortaya konmuştur.

Metformin DM tip 2 tedavisi için ilk seçilecek ilaçtır. Sülfonilüreler benzer A1c azalması sağladığı halde hipoglisemi ve kilo artışı riskinden dolayı metformin tercih edilir. Son yıllarda yeni antihiperglisemik ilaçların tip 2 DM'de KVH riskini ve mortaliteyi



Şekil 12-2. İskemik Olayların Sekonder Önlenmesi. Sublingual Nitrogliserin (SL NTG), Uzun Etkili (LA), Kan Basıncı (KB), Kalsiyum Kanal Blokörü (KKB), Dihidropiridin (DHP), Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE), Anjiyotensin Reseptör Blokeri (ARB), Perkütan Koroner Müdahale (PKM), Koroner Arter Bypass Grefti (KABG), Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (LVEF), Hipertansiyon (HT), Diabetes Mellitus (DM), Dual Antiplatelet Terapi (DAPT), Kronik Böbrek Hastalığı (KBH). *Bu şekil Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.*

Tablo 12-2. Semptomları Hafifletmek için ACC/AHA Sınıfı Farmakoterapik Tavsiyeler

Sınıf I
1. β-blokerler, SIHD'li hastalarda semptomların giderilmesi için başlangıç tedavisi olarak reçete edilmelidir (LOE B).
2. β-blokerler kontrendike olduğunda veya SIHD'li hastalarda kabul edilemez yan tesirlere neden olduğunda semptomların giderilmesi için kalsiyum kanal blokerleri veya uzun etkili nitratlar reçete edilmelidir (LOE B).
3. Kalsiyum kanal blokerleri veya uzun etkili nitratlar, β-blokerlerle kombinasyon halinde, SIHD'li hastalarda β-blokerlerle başlangıç tedavisi başarısız olduğunda semptomların giderilmesi için reçete edilmelidir (LOE B).
4. SIHD'li hastalarda anjanın hemen giderilmesi için dilaltı nitrogliserin veya nitrogliserin spreyi önerilir (LOE B).
Sınıf IIa
1. SIHD'li hastalarda semptomların giderilmesi için başlangıç tedavisi olarak bir β-bloker yerine uzun etkili bir nondihidropiridin kalsiyum kanal blokeri (verapamil veya diltiazem) ile tedavi mantıklıdır (LOE B).
2. Ranolazin, β-blokerlerle ilk tedavi kabul edilemez yan tesirlere yol açarsa veya etkisizse veya β-blokerlerle ilk tedavi kontrendikeyse, SIHD hastalarında semptomların hafifletilmesi için β-blokerlerin yerine reçete edildiğinde yararlı olabilir (LOE B).
3. β-blokerlerle kombinasyon halinde ranolazin, SIHD'li hastalarda β-blokerlerle ilk tedavi başarılı olmadığında semptomların giderilmesi için reçete edildiğinde faydalı olabilir (LOE B).
<i>Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.</i>

azalttığı gösterilmiştir. SGLT-2 inhibitörleri ölüm riskini %20 ve GLP-1 agonistleri %12 azaltmıştır. GLP-1 agonistlerinin yan tesirleri SGLT-2 inhibitörleri ve dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörlerinden daha fazladır. Sonuç olarak DM tip 2 ve ASCVD'li hastalarda metformin tedavisine empagliflozin, kanagliflozin, liraglutid gibi ilaçların ilave edilmesinin kardiyovasküler olayları azalttığı ispatlanmıştır.

Influenza Aşısı

Mevsimsel influenza gelişen kalp hastalarında komplikasyon riski yüksektir ve daha fazla ölüm oranına sahiptir. SIHD'li hastalar morbidite ve mortaliteyi azaltmak için yıllık influenza aşısı olmalıdır.

II. ANJİNA TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Stabil iskemik kalp hastalığı tedavisinde **organik nitratlar, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve ranolazin** kullanılır. Bu ilaçlar kalp atım hızını, ventriküler hacmi, kan basıncını ve kontraktiletiyi azaltarak, miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltır.

ORGANİK NİTRATLAR

Bu ilaçlar polialkollerin basit nitrik ve nitroz asit esterleridir. **Nitrogliserin** bu grubun prototipidir. Nitrogliserin dinamit imalinde kullanıldığı hâlde ilaç olarak kullanılan şekli patlayıcı değildir. Nitrogliserinin sublingual tabletleri plastik yüzeylere absorbe olmaları ve buharlaşmalarından dolayı etkinliği azalır. Bu nedenle sıkı kapatılmış cam kaplarda depo edilmelidir.

Nitrat grubundaki tüm terapötik olarak aktif ilaçlar benzer etki mekanizması ve toksinlere sahiptirler. Bu nedenle farmakokinetik faktörler nitratlar kullanılacağına tedavi şekli ve ilaç seçimini etkiler.

Farmakokinetiği: Karaciğer ana molekülden nitrat gruplarını uzaklaştıran yüksek kapasiteli organik nitrat redüktaz ihtiva eder ve sonuçta ilaç inaktive olur. Bu nedenle geleneksel organik nitratların (ör. nitrogliserin ve izosorbit dinitrat) oral biyoyararlanımı çok düşüktür (< %10-20). Bu nedenden dolayı ilk geçiş etkisinden korunmak için sublingual yol hızlı bir şekilde terapötik kan düzeyini sağlamak için tercih edilir. **Nitrogliserin** ve **izosorbit dinitrat** bu yolla etkili olarak absorbe edilir ve birkaç dk. içerisinde etkili kan düzeylerine ulaşır. Bu yolla verilen total doz aşırı etkiden korunmak için

kısıtlanmalıdır. Bu nedenle etkinin total süresi kısadır (15-30 dk.). Çok daha uzun etki süresine ihtiyaç duyulduğunda oral preparatlar ana ilaç artı aktif metabolitlerinin sürekli sistemik kan düzeylerini sağlamak için verilebilir. Nitrogliserin bu verilmiş yollarından başka transdermal ve bukal yolla yavaş salıverilen preparatları şeklinde kullanılır.

Amil nitrit ve benzerleri yüksek oranda uçucu sıvılardır. Amil nitrit koruyucu bir örtüyle kaplanmış ampüller içerisinde piyasada mevcuttur. Ampül parmakla kolayca kırılır ve buharı hızla salıverilir. İnhalasyon yolu çok hızlı absorpsiyon sağlar ve sublingual yoldaki gibi karaciğer ilk geçiş eliminasyonuna uğramaz. Kokusunun hoş olması ve etkisinin kısa olmasından dolayı günümüzde anjina tedavisinde kullanılmaktadır. Kalp üfürümlerinin lokalizasyonunu ayırt etmek için teşhis amacı ile hastaya amil nitrit koklatılarak üfürümlerde oluşan değişimler incelenebilir. Mitral yetmezliğe bağlı üfürüm azalır, aorta kapakçıklarındaki daralmaya ve hipertrofik obstrüktif kardiyomyopatiye bağlı üfürümler ile triküspit yetmezliğine bağlı olanlar ise şiddetlenir.

Absorbe edildiğinde değişmemiş nitrat bileşikleriyle 2-8 dakikalık yarı ömre sahiptir. Özellikle dinitrat metabolitleri çok daha uzun yarı ömre (3 saate kadar) sahiptir. Nitrogliserin metabolitlerinin (iki dinitrogliserin ve iki mono nitro formları) dinitro türevleri önemli vazodilatör etkilere sahiptir; muhtemelen oral olarak verilen nitrogliserinin terapötik etkilerinin çoğunu sağlar. İzosorbit dinitratın 5-mononitrat metaboliti son ilacın aktif metabolitidir ve izosorbit mononitrat olarak oral kullanım için piyasada mevcuttur. Biyoyararlanımı %100'dür. Eliminasyonları dinitrat metabolitlerinin glukuronik türevleri şeklinde böbrek yoluyla olur.

Düz Kaslar Üzerindeki Etki Mekanizması

Nitrogliserin düz kas ve diğer hücrelerde glutatyon-S-transferaz ile dehidrate olur. NO'ya dönüşen serbest nitrit iyonu salıverilir. Farklı bilinmeyen enzimatik reaksiyon ana ilaç molekülünde direkt olarak NO salıverilir. Şekil 12-3'de gösterildiği gibi NO (veya S-nitrosotiyol türevi) guanil siklaz aktivasyonu ve düz kas gevşemesinin ilk basamağı olan sGMP'de artışa neden olur. Prostaglandin E veya prostasiklin (PGI₂) üretimi ve membran hiperpolarizasyonu da rol oynar.

Otonomik reseptörlerin nitrat cevabında rol aldığı bilinmektedir. Otonomik refleks cevaplar hipotansif dozlar verildiğinde ortaya çıkar.

Tolerans, nitratların kullanımında çok önemli bir problemdir. Tolerans doku sülfidril gruplarındaki azalma ile kısmen neden olduğu hâlde sadece sülfidril üreten ilaçlarla kısmen önlenebilir veya düzeltilebilir. Nitrat tedavisi süresince serbest oksijen radikallerinin artan üretimi toleransın diğer önemli mekanizmasıdır. Yapılan son çalışmalarda kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP, güçlü vazodilatör)'in azalmasının nitrat toleransı ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir.

Nitrogliserin önceden mevcut kas tonus nedenine bakılmaksızın tüm düz kasları gevşetir. Özellikle kalp ve çizgili kaslar üzerinde direkt etkisi bulunmaz (Tablo 12-3).

Damar Düz Kasları

Küçük venlerden büyük arterlere kadar tüm vasküler sistemde nitrogliserine gevşeme şeklinde cevap verilir. Venleri küçük dozlarda, arterleri daha yüksek dozlarda etkiler. Epikardiyal koroner arterler duyarlıdır fakat aterosklerozda vazodilatasyon önlenebilir. Diğer taraftan ekzantrik lezyonlar nitratların lezyondan uzak bölgede düz kasları gevşettiğinde kan akımında artışa neden olur. Arteriyoller ve prekapiler sfinkterler kısmen de farklı damarların ilaçtan NO salıvermeleri farklı olabilir.

Nitrogliserin etkili dozunun temel direkt sonucu artan venöz kapasitanslı venlerde belirgin gevşeme ve ventriküler preşarjın azalmasıdır. Pulmoner vasküler basınç ve kalp hacmi önemli ölçüde azalır. Kalp yetmezliği yokluğunda kalp verimi azalır. Venöz kapasitans arttığından ortostatik hipotansiyon belirginleşir ve senkop meydana gelebilir. Bazı büyük arterlerin dilatasyonu önemli olabilir. Temporal arter pulsasyonları ve menenjiyal arter pulsasyonu ile ilgili zonklayıcı baş ağrısı, nitrogliserin ve amil nitritin sık görülen yan tesiridir. Kalp yetmezliğinde preşarj anormal ölçüde yüksektir; nitratlar ve diğer vazodilatörler, preşarjı azaltarak kalp veriminde yararlı etkilere sahip olabilir.

Nitrogliserinin indirekt etkisi az olan arteriyel basıncı baroreseptörler ve hormonal mekanizma cevaplarında ortaya çıkan kompanse edici cevaplardan ibarettir. Bu taşikardi ve kalp kontraktilesinde artış-

la sonuçlanır. Tuz ve su retansiyonu özellikle orta ve uzun etkili nitratların kullanılmasında önemlidir. Bu kompanse edici cevaplar tolerans gelişmesine katkı sağlar.

Koroner hastalığı olmayan bireylerde nitrogliserin total koroner kan artışına neden olur. Buna karşın aterosklerotik obstrüktif koroner arter hastalığına bağlı anjinalı hastalarda total koroner kan akımının arttığıyla ilgili delil bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda normal olandan iskemik bölgeye koroner akımın yeniden dağılımının nitrogliserinin terapötik etkisinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Nitrogliserin, NO ile kalp üzerinde zayıf negatif inotropik etki de gösterir.

Diğer Düz Kaslı Yapılar

Bronş, GİS (safra sistemini içeren) ve genitoüriner kanal düz kaslarının gevşemesi deneysel olarak gösterilmiştir. Kısa etki süresinden dolayı nitratların bu etkileri klinik olarak değersizdir. Son 10 yılda amil nitrit ve izobutil nitritin sekestrasyon güçlendirici inhalasyon şeklinde kullanılmaları popüler hale gelmiştir. Nitratlar damar düz kasları yanında erektile dokuda kolayca NO salıverir ve guanil siklazı aktive eder. sGMP'deki artış miyozin zincirlerinin defosforilasyonuna neden olur ve ereksiyonu artıran gevşeme meydana gelir (Şekil 12-3)

Trombositler Üzerine Etkileri

Nitrogliserinden salıverilen NO düz kaslardaki gibi guanil siklazı stimüle eder. Trombosit agregasyon azalmasından sorumlu olan sGMP'de artışla sonuçlanır. Nitrogliserinin akut Mİ'da kullanıldığında morbidite üzerinde yararlı etkileri tespit edilememiştir.

Diğer Etkileri

Nitrit iyonu methemoglobin (ferrik iyon içeren) meydana getirmek için hemoglobin (ferröz iyon içeren) ile etkileşir. Methemoglobin oksijen için çok az afiniteye sahip olduğundan nitritler yüksek dozda psödosiyanoz, doku hipoksisi ve ölümle sonuçlanır. Yüksek doz organik ve inorganik nitratlardan oluşan nitrit plazma düzeyleri çok az da olsa erişkinlerde methemoglobiniye neden olur. Bebeklerde bağırsak florası suda çözünen inorganik nitratların büyük miktarını nitritlere dönüştürebilir. Ayrıca sodyum nitrit sucuk, pastırma gibi etlerin olgunlaştırılması amacıyla da yaygın ola-

rak kullanılır. Bu nedenle midede nitrit içeren ürünler nitrozaminlere dönüşerek kanser riski açığa çıkarır.

Siyanit zehirlenmesinde siyanür (CN) iyonu ile sitokrom demiri kompleks oluşturur. Methemoglobin demir CN için çok yüksek afiniteye sahiptir; bu nedenle siyanide maruz kalınmasından hemen sonra sodyum nitrit (NaNO_2) verilmesi sitokromu rejenere eder. Meydana gelen siyanomethemoglobin sodyum tiyosülfat (Na_2SO_3)'ın İV verilmesiyle detoksifiye edilir; bu kolayca atılabilen daha az toksik, tiyosiyanat iyonunun (SCN) oluşması ile sonuçlanır. Methemoglobini aşıırı ise İV olarak metilen mavisi verilip tedavi edilebilir. Bu antidotal işlem siyanide çok yüksek afiniteye sahip olan vitamin B_{12} , hidroksikobalamin kullanılmaktadır ve vitamin B_{12} 'nin diğer formuna dönüşür.

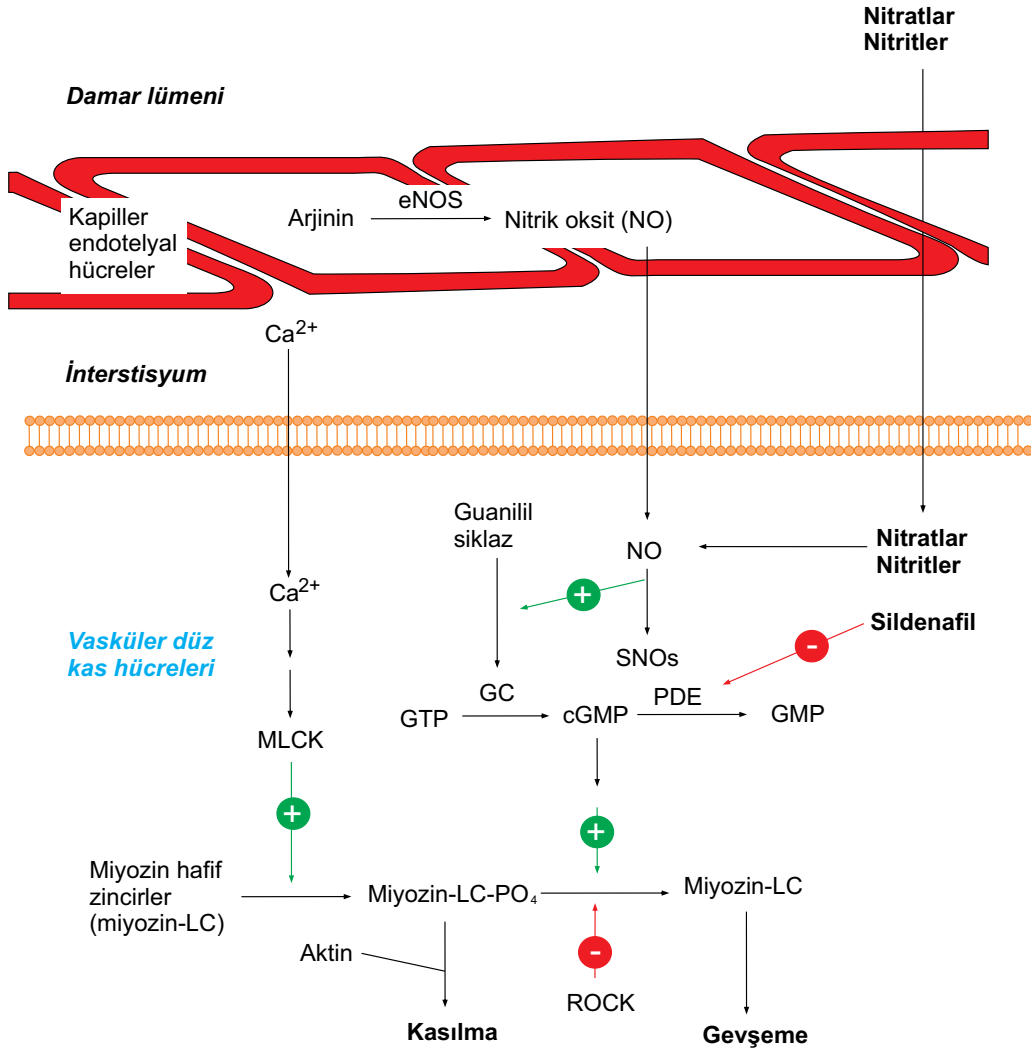
Yan Tesirleri

Organik nitratların temel akut toksisiteleri direkt kapsamlı vazodilatasyon olmakla beraber; ortostatik hipotansiyon, taşikardi ve zonklayıcı baş ağrısı yapar. Cilt damarlarında vazodilatasyon sonucu kızarma meydana getirir. Yüksek dozda verildiğinde ise methemoglobini yapar ve buna bağlı siyanoz gelişir.

Tolerans

Nitratlara devamlı maruz kalma sonucu izole düz kaslarda tolerans (taşıflaksi) gelişir. Uzun etkili preparatlar (oral, transdermal) veya devamlı İV infüzyonları birkaç saatten fazla kullanıldığında, intakt insanda çabuk tolerans gelişir. Nitratların yüksek düzeylerine devamlı maruz kalma özellikle patlayıcıların üretildiği kimya endüstrisinde oluşabilir. Uçucu organik nitrat bileşikleriyle çalışma yerinin kontaminasyonu yoğun olduğunda işçilerin pazartesi işe geldiklerinde baş ağrısı ve baş dönmesi şikayetleri ile kendini gösteren pazartesi hastalığı görülebilir. Bir gün sonra tolerans gelişmesine bağlı bu semptomlar kaybolur. Hafta sonunda kimyasallara maruz kalma azaldığından tolerans kaybolur bu nedenle semptomlar her pazartesi tekrar görülür. Endüstriyel olarak maruz kalmanın diğer zararı bağımlılıktır. Anjina için kısa etkili nitratların terapötik kullanımı sonucu hatta yüksek dozlarda bile fiziksel bağımlılık yaptığı tespit edilememiştir.

Tolerans gelişme mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Önceden belirtildiği gibi doku tiyol bileşik-



Şekil 12-3: Nitrat ve nitritlerin etki mekanizması. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

lerinin azalması sonucu NO salıverilmesinin azalması nitrogliserine tolerans gelişmesinden sorumlu olabilir. Sistemik tamponların intoksikasyonu insanlarda toleransta rol oynayabilir. Başlangıç olarak önemli sempatik boşalım oluşur ve uzun etkili nitratlarla bir veya daha fazla gün tedaviden sonra tuz ve su retansiyonu normalde nitrogliserinin neden olduğu hemodinamik değişiklikleri düzeltebilir.

Nitrat ve Nitritlerin Karsinojenitesi

Nitrözaminler aminlerle nitrat ve nitritlerin kombinasyonundan oluşan R₂-N-NO yapılı küçük molekülleridir. İnsanlarda bu ilaçların kansere neden olduğu ile

ilgili delil olmadığı hâlde, özofagiyal ve gastrik karsinom insidansı ile bazı gıda nitrat içerikleri arasında güçlü epidemiyolojik ilişki vardır. Nitrözaminler; fermente alkollü içkiler, tütün ve sigara dumanında da bulunur. Nitratlar anjina tedavisinde düşük dozda oral kullanıldığında anlamlı seviyede nitrozamin meydana gelmez.

Tedavide Kullanıldığı Yerler

Nitrat ve nitritler vazospastik anjina, stabil anjina ve anstabil anjina tedavisinde koroner vazodilatör olarak seçilecek ilaçlardır. Nitratların yararlı ve zararlı etkileri Tablo 12-3' de özetlenmiştir.

Varyant Anjinada Nitratlar

Tablo 12-3: İskemik kalp hastalıklarında nitrat kullanımının etkileri

Etki	Mekanizma ve Sonuç
Muhtemel yararlı etkileri	
Arteriyel basıncı azaltır	Miyokardiyal oksijen ihtiyacı ve işi azaltır
Ejeksiyon süresini azaltır	
Epikardiyal koronerlerde vazodilatasyon	
Kolateral dolaşımı artırır	Koroner arter spazmlarını azaltır
Sol ventrikül diyastolik kan basıncını azaltır	İskemik miyokardiyumun perfüzyonunu artırır
Ventrikül hacmini azaltır	Subendokardiyal perfüzyonu artırır
Muhtemel zararlı etkileri	
Refleks kontraktileite artışı	Miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırır, Diyastolik perfüzyon zamanını ve koroner perfüzyonunu azaltır
Refleks taşikardi	Miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırır
<i>Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.</i>	

Nitratlar epikardiyal koroner arterin düz kaslarını gevşeterek ve koroner arter spazmını gidererek varyant anjinalı hastalarda yararlı etkilerini oluşturur. Nitratlarla, kalsiyum kanal blokerlerinin varyant anjina tedavisinde aynı derecede etkili olduğu görülmüştür.

Stabil Anjina

Nitratların damarlar üzerindeki gevşeticine etkisi venlerin düz kasları arterlerinkinden daha duyarlıdır. Kalbe venöz dönüşün azalması ve intrakardiyak hacimde azalma nitratların en yararlı hemodinamik etkileridir. Nitratlar kalbin preşarjını azaltır. Nitratlar arteriyelleri genişleterek total periferik damar rezistansını düşürür. Böylece sistolde sol ventrikül önündeki yükü yani postşarjı azaltır. Bu ve kalp atış hacminin azalması ortalama kan basıncının düşmesine neden olur. Arteriyel basınç da azalır. Azalan intraventriküler basınç ve sol ventrikül hacmi duvar gerilimi ve miyokardiyal oksijen ihtiyacı azalması ile ilgilidir. Nadir de olsa miyokardiyal oksijen talebinde paradoksal artış aşırı refleks taşikardi ve artan kontraktileite sonucu olarak oluşabilir.

Intrakoroner, İV veya sublingual nitrat verilmesi ateromatözlarla bloke edilmesi dışında, büyük epikardiyal koroner arterlerin genişlemesini artırır. Genel sistemik yolla verilen nitratlar, kalp verimi venöz dönüş azalmasına bağlı azalırsa, tüm koroner kan akımını (miyokardiyal oksijen tüketimi) azaltır. Kalbin oksijen tüketimini azaltması anjina tedavisinde kullanılan ilaçların en yararlı etkisidir.

Stabil Olmayan (Anstabil) Anjina

Nitratlar, stabil olmayan anjinanın ve akut koroner sendromun tedavisinde de yararlıdır fakat yararlı etkilerinin mekanizması açık değildir. Hem vasküler tonus artışı hem de miyokardiyal oksijen talebindeki artış bu hastalarda istirahatte anjinayı artırdığı için, nitratlar hem epikardiyal koroner arterleri dilate ederek hem de miyokardiyal oksijen talebini azaltarak yararlı etkilerini gösterir. Önceden de belirtildiği gibi nitratlar trombosit agregasyonunu azaltır ve bu etki stabil olmayan anjinada önemlidir.

Dozları

Kısa ve uzun etkili nitrat ve nitrit grubu ilaçların dozları ve etki süreleri Tablo 12-4'te verilmiştir. **Sublingual nitrogliserin** çabuk etki başlangıcından (1-3 dk.) dolayı, anjinanın acil tedavisinde en sık kullanılan ilaçtır. Etki süresi kısa olduğu için (20-30 dk.) idame tedavisi için uygun değildir. **İV nitrogliserinin** etki başlangıcı çok hızlıdır fakat infüzyon kesildiğinde hemodinamik etkileri çabuk ortadan kalkar. İV nitrogliserinin klinik uygulaması şiddetli nükseden stabil olmayan anjinanın tedavisinde sınırlıdır. Nitrogliserinin yavaş absorbe edilen preperatları bukal formu, oral preperatlar ve transdermal formları şeklindedir.

Sublingual veya çiğnenebilir **isosorbit dinitrat** ve oral organik nitratların hemodinamik etkileri aynı yolla verilen nitrogliserinlere benzer. Genelde kullanılan uzun etkili nitratların tavsiye edilen dozları ile etki süreleri Tablo 12-4'te verilmiştir. Transdermal uygulama

24 saat nitrogliserin kan düzeylerini sağladığı hâlde tüm hemodinamik etkiler 8-10 saatten fazla değildir. Anjının idame tedavisinde nitrogliserinin yavaş salınan formlarının klinik efikasitesi tolerans gelişmesi ile sınırlıdır. Bu nedenle dozlar arasında en az 8 saat nitratsız aralık, toleransı önlemek için bırakılmalıdır (nitratsız devre). Bu 8 saatlik nitratsız devrede kalsiyum kanal blokeri ilaçlar kullanılabilir.

Diğer İlaçlarla Kombine Tedavi

Nitrogliserin veya diğer nitratlar β adrenerjik blokerlerle kullanılabilir. Bu iki ilaç grubu antianjinal etkileri yönünden olumsuz sayılan bazı kardiyak etkilerini nötralize ederek düzeltir ve sinerjik etkiye sahiptir. **Beta bloker ilaçlar nitratların yaptığı refleks taşikardiye önler. Nitratlar ise β blokerlerin diyastol sonu ventrikül içi basıncında yapabileceği artışı düzeltir (Tablo 12-5).**

Diğer Nitrovazodilatörler

Nikorandil nitrat benzeri etki yapan K^+ kanal açıcı bir ilaçtır. Nitratlar gibi hem arteriyolları hem venülleri gevşetir. Yan tesirleri nitratlara benzer. Anjina pektoris nöbetlerinin profilaksisi için oral yolla günde iki kez 10 mg verilir. Bu doz günlük 60 mg'a kadar çıkarılabilir.

KALSIYUM KANAL BLOKERLERİ (KKB)

Ca^{2+} girişinin düz kas ve kalp kasının kontraksiyonu için gerekli olduğu 1800'li yılların sonlarında bulunmuştur. Kalp kasında kalsiyum kanallarının keşfi farklı dokularda birçok farklı kalsiyum kanal tiplerinin bulunmasına neden olmuştur. Kardiyovasküler endikasyonlarda günümüzde piyasada mevcut blokerler sadece L tipi kalsiyum kanal blokerleri olduğu hâlde diğer tip kalsiyum kanallarının selektif blokerleri yoğun olarak araştırılmaktadır.

Kimyasal Yapısı ve Farmakokinetiği

Bu grubun ilk üyesi olan verapamil, haşhaşa bulunan vazodilatör alkaloid olan papaverinden daha güçlü ilaçların sentezlenmeye çalışılması sonucunda bulunmuştur. Aynı farmakolojik etkilere sahip birçok ilaç elde edilmiştir. Kimyasal olarak farklı üç grup KKB Şekil 12-4'de gösterilmiştir. Bu gruptaki ilaçların çoğunun anjina ve diğer endikasyonlarda kullanılma-

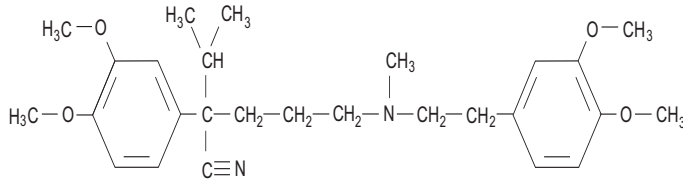
larına müsaade edilmiştir. Nifedipin dihidropiridin grubunun (vazoselektif) prototipi olup bu grupta üzerinde en fazla çalışılan ilaçtır. Diğer dihidropiridinlerin özellikleriyle benzer olduğu kabul edilmektedir.

KKB, oral olarak aktiftir ve yüksek oranda karaciğer ilk geçiş etkisine uğrar, yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır ve metabolize edilir. Verapamil ve diltiazem (kardiyoselektif) İV yolla da verilir. KKB'lerin farmakokinetiği ve klinik farmakolojisi Tablo 12-6'da gösterilmiştir.

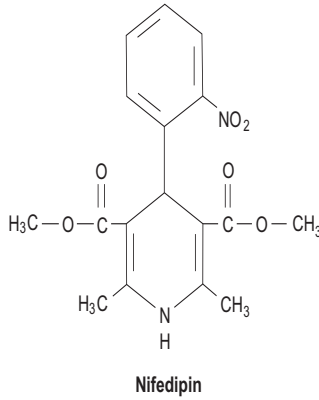
Etki Mekanizması

L tipi kalsiyum kanalı kalp ve düz kaslarda dominant tiptir ve kalsiyum kanal blokerleri voltaja bağımlı (L tipi) kalsiyum kanallarını bloke ederek etkisini gösterir (Şekil 12-2). Bu kanallar α -1, α -2, gama ve delta alt ünitelerinden meydana gelmiştir. Nifedipin ve diğer dihidropiridinlerin α -1 alt ünitesine bağlandığı tespit edilmiştir. Verapamil ve diltiazemin ise yakinen ilişkili olduğu fakat aynı alt ünitenin diğer bölgesinde ayrı reseptörlere bağlandığı görülür. Verapamil veya diltiazemin reseptörlere bağlanması dihidropiridinlerin bağlanmasını etkiler. Bu reseptör bölgeleri stereoselektiftir. Çünkü hem stereoizomer bağlanma afinitesi hem de farmakolojik potenslerinde belirgin farklılık verapamil, diltiazem ve aktif nifedipin benzerlerinin enansiyomerleri için tespit edilmiştir.

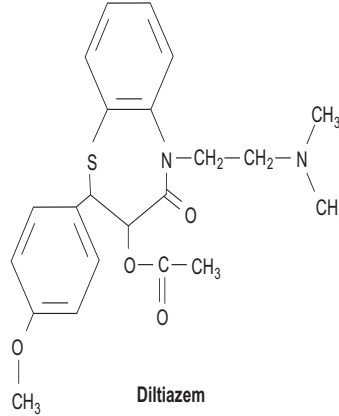
Bu ilaçlarla blokaj, lokal anesteziklerle Na^+ kanal blokajıninkine benzer. İlaçlar membranın iç bölgesinde etkili olur ve açık kanallar ile inaktif kanallara daha etkili olarak bağlanır. İlaçların bu kanallara bağlanması kanalların açılma sıklığını azaltır. Sonuç transmembran Ca^{2+} akımını belirgin olarak azaltır, sırayla uzun süreli gevşeme ile düz kasta, tüm kalpte kontraktilitede azalma ile kalp kasında ve sinüste nodal *pacemaker* hızı ve atriyoventriküler nodal iletim hızı azalmasıyla sonuçlanır. Çok düşük dozlarda ve bazı durumlarda bazı dihidropiridinler Ca^{2+} girişini artırır. Bazı spesifik dihidropiridinler örneğin; Bay. K 8644 doz aralıklarında Ca^{2+} girişini artırırlar. Bazı nöronal hücrelerde L tipi kalsiyum kanalları bulunduğu hâlde, bu ilaçların duyarlılığı düşüktür. Çünkü bu hücrelerdeki kanallar açık ve inaktif durumda daha



Verapamil



Nifedipin



Diltiazem

Şekil 12-4: Kalsiyum kanal blokerlerinin kimyasal yapısı. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

az zaman harcar.

Reseptörlerin aktif kalsiyum kanalları ile Ca^{2+} girişine düz kas cevapları bu ilaçlarda azalır fakat bu azalma önemli değildir. Blokaja ihtiyaç duyulan Ca^{2+} düzeyine ulaşamadığından kısmen konsantrasyonu artırılarak düzeltilebilir. Blokaj, semptomimetikler gibi Ca^{2+} 'nın transmembran hareketini artıran ilaçların kullanılması ile kısmen kaldırılabilir.

Kalsiyum kanallarının diğer tipleri KKB tarafından blokaja daha az duyarlıdır. KKB, kalp ve düz kas dışındaki nöron ve salgı bezlerinde yoğun olarak bulunan diğer kalsiyum kanallarını daha az etkiler. Bu konu KKB bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Stabil anjinada üç farklı doz diltiazem ve kontrol grubunun kalp atım hızı ve sistolik kan basıncı ikili çarpımı üzerine etkisi Şekil 12-6'de gösterilmiştir.

Organlar Üzerindeki Etkileri

Düz Kas

Düz kas hücrelerinin çoğunda normal istirahat tonus ve kontraktilite cevapları transmembran Ca^{2+} girişine bağlıdır (Şekil 12-5). Damar düz kası en duyarlı olandır. Bronşlarda, GİS'teki düz kaslarda ve uterus düz kasında benzer gevşeme meydana gelir. Arteriyollerin venlerden daha duyarlıdır. Venlerin arteriyollere

göre daha az gevşemesine neden olduğundan ortostatik hipotansiyon daha az görülür. Kan basıncı, KKB ile azalır. Kadınlar diltiazemin hipotansif etkisine erkeklerden daha duyarlıdır. Periferel vasküler rezistansın azalması bu ilaçların stabil anjinalı hastalarda yararlı olduğu bir mekanizmadır. Koroner arter tonusunun azalması varyant anjinalı hastalarda ispatlanmıştır.

KKB'ler arasında damar selektivitesi açısından önemli farklılıklar görülür. Dihidropiridinler diltiazem ve verapamilden daha farklı olarak kardiyak etkilerden çok damar düz kasları üzerinde etkilidir. Dihidropiridinlerin farklı damar yataklarında etkilerinde farklılık görülür. Örneğin nimodipin, serebral kan damarları için özellikle selektif etkiye sahiptir. Alfa-1 kanal alt ünitesinin yapısal bağlanma farklılığı bu farklılığı doğurur.

Kalp Kası

Kalp kasının normal fonksiyonu Ca^{2+} girişine yüksek oranda bağlıdır. Sinoatriyal (SA) düğümde impuls üretimi ve atriyoventrikülde iletimi Ca^{2+} 'a bağımlı çalıştığından KKB burada çok etkilidir. Tüm kalp hücrelerinde eksitasyon kontraksiyon işlemi Ca^{2+} girişini gerektirir. Bu yüzden bu ilaçlar doza bağımlı bir şekilde kalp kontraktilesini azaltır. Bazı olaylarda kalp verimi de azalır. Kardiyoselektif KKB'ler (verapamil

Tablo 12-4: Nitrogliserin ve diğer nitratların doz ve etki süreleri.

İlaç	Doz	Etki Süresi
Kısa Etkili		
Nitrogliserin, sublingual	0,15–1,2 mg	10–30 dk.
İzosorbit dinitrat, sublingual	2,5–5 mg	10–60 dk.
Amil nitrit, inhaler	0,18–0,3 mL	3–5 dk.
Uzun Etkili		
Nitrogliserin, oral	6,5–13 mg, 6–8 saatte bir	6–8 saat
Nitrogliserin, %2 transdermal	1–1,5 inç, 4 saatte bir	3–6 saat
Nitrogliserin, bukkal	1–2 mg, 4 saatte bir	3–6 saat
Nitrogliserin, transdermal	10–25 mg, günde 1	8–10 saat
İzosorbit dinitrat, sublingual	2,5–10 mg, 2 saatte bir	1,5–2 saat
İzosorbit dinitrat, oral	10–60 mg, 4–6 saatte bir	4–6 saat
İzosorbit dinitrat, çiğneme	5–10 mg, 2–4 saatte bir	2–3 saat
İzosorbit monohidrat, oral	20 mg, 12 saatte bir	6–10 saat
Pentaeritrol tetranitrat	50 mg, 12 saatte bir	10–12 saat

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

ve diltiazem) negatif inotrop, negatif kronotrop ve negatif dromotrop etkiye sahiptir. Bu etkiye bağlı olarak kalbin oksijen tüketimini de azaltırlar.

KKB'ler arasındaki önemli farklılıklar kalp iyon kanalları ile etkileşimleri sonucu ortaya çıkar. Yukarıda belirtildiği gibi kardiyak etkilere karşı nispeten düz kas hücreesindeki farklılıkların ortaya çıkmasına neden olur. Sodyum kanal blokajı verapamilde daha belirgindir ve diltiazemde daha azdır. Nifedipin ve diğer dihidropiridinlerde yok denecek kadar azdır. Verapamil ve diltiazem dihidropiridinlerden farklı şekilde kalsiyum kanal reseptörlerini kinetik olarak etkiler, bunlar dihidropiridinlerden daha selektif olarak Ca^{2+} 'a bağımlı hücrelerde örneğin atriyoventriküler nodülde taşikardileri bloke eder. Diğer taraftan dihidropiridinler önemli kardiyak etkiler için gerekli konsantrasyonların altında düz kas kalsiyum kanallarını bloke eder, bu nedenle bu grup ilaçlar kalp üzerinde verapamil veya diltiazemden daha az depressan etki gösterir.

Kalsiyuma bağımlı yavaş cevap veren hücrelerden meydana gelen sinoatriyal ve AV nodal dokular dihidropiridinlerden az; diltiazemden orta derecede; verapamilden ise belirgin olarak etkilenir. Bu nedenle, verapamil ve diltiazem AV nodal iletimi azaltır ve atriyal fibrilasyon veya flutterde ventriküler cevabın

azalmasında ve supraventriküler *re-entry* taşikardi kontrolünde etkilidir. Nifedipin AV iletimi etkilemez. Nonspesifik sempatik antagonizma diltiazemle en fazla ve verapamille en az meydana gelir. Nifedipin bu etkiye sahip değildir. Bu nedenle verapamil ve diltiazemde hipotansiyona bağlı refleks taşikardi dihidropiridin türevlerine göre daha az görülür. Farmakolojik etkilerdeki bu farklılıklar anjina kontrolü için kalsiyum kanal bloke edici ilaçların seçiminde düşünülmelidir.

Çizgili Kas

Çizgili kas KKB'ler ile deprese olmaz çünkü kontraksiyon eksitasyon kenetlenmesi için intrasölüler Ca^{2+} depoları kullanılır ve transmembran Ca^{2+} girişine gerek duyulmaz.

Serebral Vazospazm ve Subaraknoit Hemoraji Sonrası Enfarktüs

Dihidropiridin grubu KKB üyesi nimodipin, serebral kan damaraları için yüksek afiniteye sahiptir ve subaraknoit hemorajiden sonra morbiditeyi azalttığı görülür. Nimodipin hemorajik inme hastalarında kullanılmaktadır. Fakat son yıllarda terk edilmiştir. Nikardipin benzer etkilere sahiptir ve inme ile ortak serebral vazospazmı önlemek için İV ve intraserebral arteriyel infüzyonla kullanılır. Vazoselektif etkisi olmamasına

Tablo 12-5: Anjina tedavisinde sadece nitratın ve β bloker veya kalsiyum kanal blokerleri ile kombinasyonunun etkileri

	Nitrat	Beta Blokerler veya Kalsiyum Kanal Blokerleri	Nitrat ile β Bloker veya Kalsiyum Kanal Bloker Kombinasyonu
Kalp hızı	Refleks ¹ artış	Azalır	Azalır
Arteriyel basınç	Azalır	Azalır	Azalır
Diastol sonu hacim	Azalır	Artar	Değişmez/Azalır
Kontraktilite	Refleks ¹ artış	Azalır	Değişmez
Ejeksiyon süresi	Azalır ¹	Artar	Değişmez

¹Baroreseptör refleksi. **Not:** İtalik yazılanlar istenmeyen etkileri göstermektedir. *Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.*

rağmen verapamil inmede intraarteriyel yolla kullanılır. Bazı çalışmalarda KKB'lerin tromboembolik inmeden sonra da serebral hasarı azalttığı gösterilmiştir.

Diğer Etkiler

KKB'ler, Ca^{2+} kanal tipi ile farklı dokulardaki duyarlılığından dolayı salgı bezleri ve sinir sonlarında uyarı salgı sistemini minimum düzeyde etkiler. Verapamilin insanlarda insülin salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir. Fakat gerekli dozlar anjina kontrolünde kullanılan dozlardan daha fazladır.

KKB'lerin *in vitro* trombosit agregasyonunu etkilediği ve deney hayvanlarında ateromatöz lezyonların gelişimini önlediği veya azalttığı bildirilmektedir.

Klinik çalışmalarda insanlarda kan pıhtılaşması ve ateroskleroza etkileri tam olarak ispatlanamamıştır.

Verapamil p-glikoprotein'i bloke eder ve diğer kalsiyum kanal blokerleri de benzer etkiye sahiptir. Bu etki stereospesifik değildir. Verapamil'in *in vitro* çoğu kemoterapötik ilaçların çoğuna karşı kanser hücrelerinin rezistansını kısmen düzelttiği gösterilmiştir. Deney hayvanlarında osteoporoz, fertilite bozuklukları ve erkek kontrasepsiyonu, immün modülasyon ve hatta şistozomiyazis tedavisinde kalsiyum kanal blokerlerinin muhtemelen gelecekte rolü olabileceği ileri sürülmüştür.

Toksitesi

KKB'ler ile ilgili en önemli toksik etkiler direkt olarak terapötik etkilerinin uzamasıyla ilgilidir. Ca^{2+} girişinin aşırı inhibisyonu; kalp durması, bradikardi, AV blok ve kalp yetmezliğini içeren ciddi kalp depresyonuna neden olabilir. Bu etkiler klinikte nadir görülür.

Retrospektif kontrollü çalışmalarda çabuk etkili nifedipinin hipertansif hastalarda miyokardiyal enfarktüs riskini artırdığı kaydedilmiştir. Yavaş salıverilen ve uzun etkili vazoselektif KKB'ler ile genelde iyi tolere edilir fakat anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ile karşılaştırılan dihidropiridinlerin diyabetik veya diyabetik olmayan hipertansif hastalarda kalple ilgili yan tesir riskini artırdığı kaydedilmiştir. Bu sonuçlar nispeten kısa etki süreli KKB'lerin yan tesir riskini artırma potansiyelinde olduğunu ve kullanılması gerektiğini göstermiştir. Beta bloker alan hastalar KKB'lerin kardiyodepresan etkilerine daha duyarlıdır. Yan tesirleri; yüz kızarıklığı, baş dönmesi, bulantı, konstipasyon ve periferik ödemdir. Konstipasyon özellikle verapamil alan hastalarda sık görülür.

Akut Zehirlenmelerin Tedavisi

KKB'lere bağlı akut zehirlenmelerde bradikardi, asistoli, aritmiler ve kardiyojenik şok ortaya çıkabilir. Erken olaylarda mide yıkanır ve aktif kömür verilir. KKB'lerin antidotu Ca^{2+} iyonudur. Bunun için %10'luk Ca^{2+} glukonat solüsyonu İV infüzyonla 10-20 mL uygulanır. Buna ilaveten AV blok düzelmezse izoproterenol gibi β mimetik ilaç (5 μ g/dk.) uygulanır. Kalp debisi ve sistemik kan basıncındaki artış yetersizse İV dopamin veya noradrenalin infüzyonu yapılır.

Tedavide Kullanıldığı Yerler

Kalsiyum kanal blokerleri anjina, hipertansiyon ve supraventriküler taşiaritmi tedavisinde kullanılır. Hipertrofik kardiyomiyopati ve Raynaud fenomeninde de orta derecede etkinliğe sahiptir. Nifedipin prematüre doğum olaylarında etkili olabilir. Fakat oksitosin antagonistisi atosiban kadar etkili değildir ve daha toksiktir.

Tablo 12-6: KKB'lerin farmakokinetiği ve klinik farmakolojisi.				
İlaç	Oral Biyoyararlanım (%)	Yarılanma Ömrü (saat)	Endikasyon	Doz
Amlodipin	65-90	30-50	Anjina, HT	5-10 mg/gün oral
Felodipin	15-20	11-16	HT, RF	5-10 mg/gün oral
İsradipin	15-25	8	HT	2,5-10 mg günde iki kez oral
Nikardipin	35	2-4	Anjina, HT	20-40 mg günde üç kez oral
Nifedipin	45-70	4	Anjina, HT, RF	3-10 mcg/kg İV; 20-40 mg günde iki kez oral
Nisoldipin	<10	6-12	HT	20-40 mg/gün oral
Nitrendipin	10-30	5-12	HT	20 mg/gün veya günde iki kez oral
Diltiazem	40-65	3-4	Anjina, HT, RF	75-150 mcg/kg İV; 30-80 mg oral
Verapamil	20-35	6	Anjina, HT, Aritmi, Migren	75-150 mcg/kg İV; 80-160 mg günde iki kez oral
Kısaltmalar: HT: Hipertansiyon, RF: Reynaud Fenomeni. <i>Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.</i>				

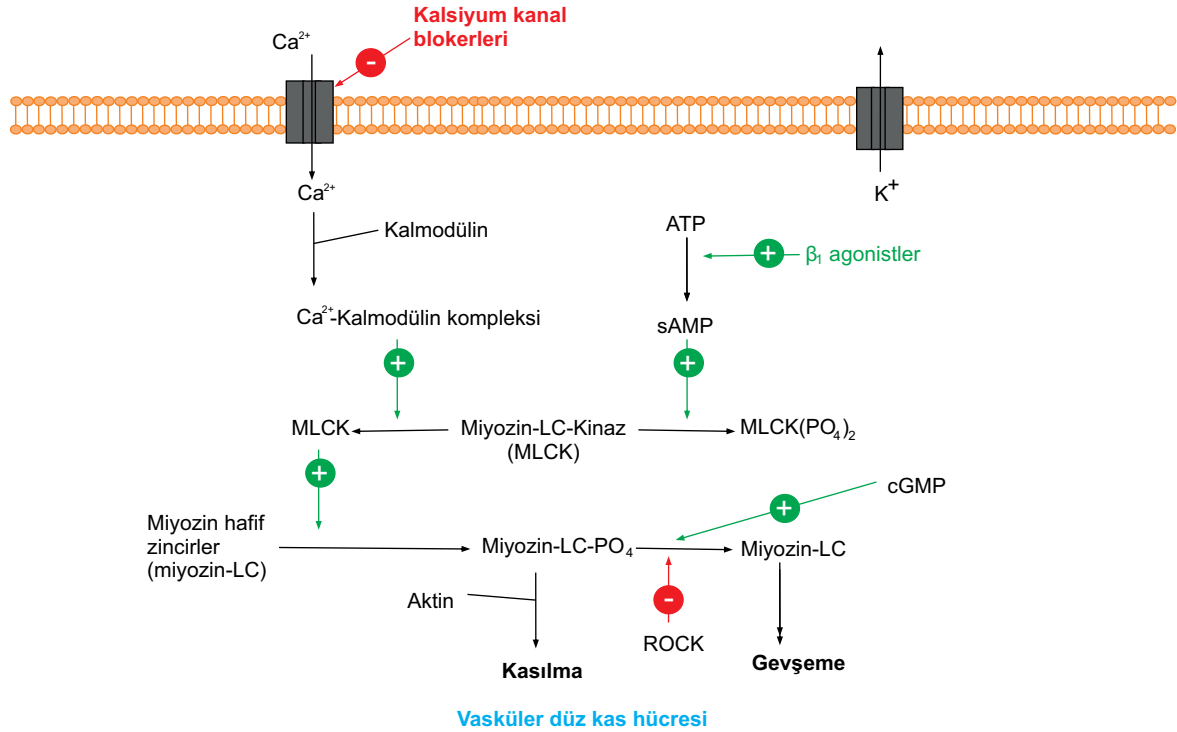
Bu ilaçların farmakokinetik özellikleri Tablo 12-4'de verilmiştir. Belirli KKB ilaç seçimi farmakolojik yan tesirleri yanında spesifik yan tesirlerine göre yapılır. Nifedipin atriyoventriküler iletimi azaltmaz. Atriyoventriküler ileti bozukluklarının varlığı durumunda verapamil veya diltiazem β bloker kombinasyonu AV blok ve ventriküler blok ve ventriküler fonksiyon depresyonuna neden olabilir. Kalp yetmezliğinde tüm KKB'ler negatif inotropik etkilerden dolayı kalp yetmezliğinin daha da kötüleşmesine neden olabilir fakat amlodipin non-iskemik sol ventriküler sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliği hastalarının mortalitesini artırmaz.

Nispeten düşük kan basıncı hastalarda dihidropiridinler kan basıncının daha da düşmesine neden olur. Verapamil ve diltiazemin daha az hipotansiyon meydana getirdiği görülür ve bu durumlarda daha iyi tolere edilebilir. Atriyal taşikardi, fibrilasyon ve flutter öyküsü olan hastalarda verapamil ve diltiazem antiaritmik etkilerden dolayı belirgin avantaj sağlar. Dijital alan hastalarda verapamil dikkatli kullanılmalıdır çünkü farmakokinetik etkileşimle digoksin kan düzeyleri artar. Digoksin kan düzeyindeki artışlar diltiazem ve nifedipinle ispatlandığı hâlde verapamilinkinden daha azdır.

Stabil olmayan anjinalı hastalarda hızlı salıverilen kısa etkili kalsiyum kanal blokerleri kardiyak yan tesir riskini artırabilir ve bu nedenle kontrendikedir. Fakat Q dalgasız (ST segmenti yükselmesi olmayan) hastalarda diltiazem postenfarktüs anjina sıklığını azaltır ve kullanılabilir.

BETA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİ

Beta adrenerjik bloke edici ilaçlar SIHD'li hastaların idaresinde yaygın kullanılır ve semptomları ve miyokardiyal iskemi olaylarını azaltır. Bu ilaçlar beta adrenoseptörler üzerinde katekolaminlerin etkisini yarışmalı olarak inhibe eder. Kalpte dominant adrenerjik reseptör β_1 reseptörlerdir ve yarışmalı blokaj miyokard üzerinde katekolaminlerin inotrop, kronotrop etkilerini azaltır. Beta blokerler renin salıverilmesi azalmasına yol açan, böbrekte β_1 reseptörlerin yarışmalı inhibisyonu ile kan basıncında azalmaya da neden olur. KB azalması ile miyokardiyal kontraktilite ve intramiyokardiyal gerilimi azaltarak, MVO₂'ye önemli katkı sağlayıcı faktörleri etkiler. Kalp hızında azalma miyokardiyal perfüzyonu artırarak ve diyastol süresini uzatarak miyokardiyal oksijen sunumunu da düzeltir.



Şekil 12-5: Düz kas kontraksiyonu ve kalsiyum kanal blokeri ilaçların etkisi. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Selektif ve non-selektif beta blokerler SIHD tedavisinde eşit etkiye sahiptir. Beta1 selektif ilaçlar kronik obstrüktif pulmoner hastalık, periferik arter hastalığı, DM, dislipidemiler ve seksüel disfonksiyon gibi β_2 adrenerjik reseptör blokajının problem olacağı durumlarda tercih edilir. Beta 1 selektif ilaçlar daha yüksek dozlarda selektivitelerini kaybederek β_2 reseptörleri de bloke ederler. Hem α_1 hem β reseptörleri bloke eden ilaçlar da anjina tedavisinde etkilidir. İntrinsik sempatomimetik aktiviteye (ISA) sahip beta blokerler endojen katekolaminlerle yarışmaya girmelerine ilaveten, beta reseptörü hafif-orta derecede aktive eder. Bu farmakolojik özelliğe bağlı, istirahatte kalp hızını etkilemezler fakat katekolamin konsantrasyonu egzersiz boyunca arttığında kalp hızını orta derecede düşürürler. İntrinsik sempatomimetik ilaçlar periferik arter hastalığı ve dislipidemili hastalar için yararlı olduğu halde, koroner arter hastalığı olanlarda tercih edilmez. SIHD'li hastalarda beta bloker ilaç seçimi ikincil hastalığın bulunması, sıklığı

ve tedavi maliyetine göre değişir.

Beta blokerlerin yan tesirleri farmakolojik etkileri ile ilgilidir ve bradikardi, hipotansiyon, kalp bloğu, bozulan glikoz metabolizması ve serum lipid düzeylerinin değişmesini kapsar. Beta blokerler trigliseritleri artırarak ve HDL yi azaltarak lipid profilini değiştirebilir. LDL düzeylerini etkilemez. Lipit profilindeki değişiklikler nonselektif beta blokerlerde daha fazladır fakat genelde geçicidir. Yorgunluk, depresyon, uykusuzluk, halsizlik gibi santral sinir sistemi yan tesirleri genelde hafiftir, fakat tedavi sonlandırılmasını gerektirir. İmpotens beta bloker alan erkeklerin yaklaşık yüzde 1'inde kaydedilmiştir. Solunum yolu hastalığı öyküsü olanlarda bronkospazm ve HFrEF'li hastalarda konjesyon artışına neden olabilir. Beta blokerler bradikardili, 2. ve 3. derece atriyoventriküler blok, kontrol edilemeyen reaktif solunum hastalığı öyküsü (astım), şiddetli arteriyel hastalık, hipotansiyon, anstabil sıvı durumlu HFrEF ve sıkça hipoglisemi gelişen DM'li hastalarda

kontrendikedir. MI geçirmiş olan hastalarda profilaktik olarak beta bloker veya ADEi'ler kullanılmalıdır. Akut koroner sendromu olmayan ve aynı anda obstrüktif pulmoner hastalığı olan SIHD'li hastalar selektif beta bloker veya KKB'ler ile tedavi edilebilir.

Beta bloker tedavinin sonlandırılması gerektiğinde dozlar 2-3 hafta üzerinde azaltılmalı ve aniden tedavi kesilmemelidir. Beta bloker tedavisi boyunca, beta reseptörler miyokarda upregüle olur. Ani kesilme durumunda, bloke olan reseptörlerin tümü ile birlikte endojen katekolaminler ile uyarılır. Bu iskemi ve hatta MI neden olan, MVO2'de önemli artış meydana getirir. Beta blokerler bazı nedenlerden dolayı ani kesilmesi gerektiğinde, SL-NTG ile anjinanın idaresi düşünülebilir. Non-DHP KKB kullanılması beta blokerler kontrendike veya sonlandırılması gerektiğinde tercih edilen ikinci hat seçimidir.

DİĞER İLAÇLAR

Ranolazin anjina tedavisinde kullanılan ilaçlardan farklı olarak kalp hızı, kontraktilesi, kan basıncı, veya koroner kan akımını etkilemez. Hayvan çalışmalarında ranolazinin α_1 , beta1, beta2 adrenoseptörler için çok az afiniteye ve minimal kalsiyum kanal bloker aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Ranolazin geç sodyum akımının (INa) selektif inhibisyonu ile iskemik olayları azaltır. Aksiyon potansiyeli boyunca total sodyum girişi hızlı ve yavaş (geç) unsurlardan oluşur. Normal şartlar altında geç INa total INa'nın %1'ini içerir. Yapılan bazı klinik çalışmalarda iskemik yetmezlikli kalpte geç INa'da artış görülmüştür. İntraselüler sodyumda artış, intraselüler kalsiyum artışı ve sonuçta miyokardiyal kontraksiyon ile sonuçlanan Na/Ca pompası ile hücre içi Ca girişinin artmasını tetikler. Ranolazin geç INa'ı inhibe ederek, intraselüler sodyumda azalmaya neden olur. İntraselüler sodyumda azalma iskeminin neden olduğu hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda azalmaya katkı sağlar ve miyokardiyal perfüzyon yanında miyokardiyal fonksiyonu düzeltir.

Ranolazin günde 2 kez verilen sürekli salıverilen preparatları bulunmaktadır. Ranolazin yaklaşık 7 saat yarı ömre sahiptir ve 3 gün içerisinde kararlı durum konsantrasyonuna ulaşır. Dozun artırılması (günde 2 kez 1500 mg) yan tesir insidansını artırır, ayrıca klinik

etkinlikte bir artış sağlamaz. Bu nedenle ranozalin günde 2 kez 1000 mg kullanılır. Atenolol (50 mg), diltiazem (180 mg/gün) veya amlodipin (5-10 mg/gün) tedavisine ranolazin ilave edildiğinde, anjina olaylarının sayısında azalma, 1 mm ST depresyon zamanı ve egzersiz süresinde artış sağlar. Ranolazinle elde edilen egzersiz süresinde düzelme beta blokerler, KKB'ler ve kronik nitratlar ile elde edilen sonuçlara eşdeğerdir.

Hastalarda tedaviye genellikle günde 2 kez 500 mg ranolazinle başlanır ve 1-2 hafta içerisinde hasta tolere ediyorsa günde 2 kez 1000 mg'ye çıkarılır. Ranolazin KC'de CYP3A4 (%70-80) ve CYP2D6 (%10-15) ile metabolize olur ve klinik olarak önemli ilaç etkileşimine yol açan P-gp için substrattır. Ketokonazol, itrakonazol, proteaz inhibitörleri, klaritromisin ve nefazodon gibi P-gp ve CYP3A4'ün potent inhibitörleri önemli ölçüde ranolazinin plazmadaki konsantrasyonunu artırır. Buna karşın, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin ve St John's wort gibi güçlü CYP3A4 indükleyicileri önemli ölçüde ranolazin ilaç konsantrasyonunu azaltır. Ranolazinin CYP3A4 enzimini güçlü indükleyen veya inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanılması kontrendikedir. Diltiazem, verapamil, eritromisin veya flukonazol gibi orta derecede CYP3A4 inhibitörlerle ranolazin kullanılabilir fakat doz günde 2 kez 500 mg'dan fazla olmamalıdır. Ranolazin ile CYP3A4 inhibisyonuna bağlı, simvastatin dozu birlikte verilecekse 20 mg/gün'ü aşmamalıdır. Ranolazin digoksinin plazma konsantrasyonunu 1,5-2 kat artırır ve bağırsak ve böbrekteki P-gp için yarışmaya girmesi sonucu meydana gelir. Ranozalin tedavisi gören hastalarda digoksin dozu toksisiteden kaçınmak için azaltılmalıdır. Siklosporin gibi P-gp'nin güçlü inhibitörü olan ilaçlar ranolazin konsantrasyonunu ve yan tesirlerini artırır. Bu nedenle ranolazin dozu azaltılmalıdır.

Ranolazin ve metformin, metforminin konsantrasyonu arttıran organik katyon transporter 2 (OKT-2) ile renal klerens için yarışmaya girer ve metforminin laktik asidoz riskini artırabilir. Bu ancak 1000 mg günde 2 kez ranolazin ve günde 2 kez 1000 mg metformin birlikte kullanıldığında meydana gelebilir. Bu durumda

metformin dozu günde 2 kez 850 mg'ye düşürülmelidir. Ranolazin günde 2 kez 500 mg alan hastada metformin dozunun değiştirilmesine gerek yoktur. Ranolazin A1c düzeyinin %6-7 (7-8 mmol/mol Hb) azalmasına neden olur. Kan glikozunda azalma diyabetik veya nondiyabetik hastalarda görülür ve hipoglisemiye neden olmaz. DM tedavisinde kullanılmadığı halde bu etkisinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

Ranolazin kullanımında görülecek en yaygın yan tesirler konstipasyon, bulantı, baş dönmesi ve baş ağrısıdır. Ranolazin terapötik dozlarda az da olsa QTc (15 msn veya daha az) uzamasına neden olur. QTc'yi uzatan ilaçlarla birlikte günde 2 kez 1000 mg'den fazla alınmamalıdır.

Anjina olaylarının tedavisi için ranolazin etkin ve güvenli olduğu halde, hemodinamik veya diğer yan tesirlere bağlı antianjinal ilaçları tolere edemeyen SIHD'li hastalarda monoterapi olarak kullanılabilir. Ranolazin antianjinal ilaç tedavisine ilave olarak da tavsiye edilmektedir. Geleneksel ilaçları tolere etmesi üzerinde kalp hızı ve kan basıncı hedefleri sağlanan fakat egzersize bağlı anjina semptomları olan hastalarda ranolazin seçilir.

Trimetazidin FFA-beta oksidasyon yolağındaki son enzim, uzun zincirli 3-ketoasit koenzim A tiolaz'ı inhibe ederek etkili olan anti-anjinal bir ilaçtır. Bu, kalpte FFA'dan kısmi olarak glikoz oksidasyona geçişe yol açar. Daha az adenozin trifosfat ve oksijen gerektirdiğinden iskemide yararlı olduğu düşünülmüştür.

Trimetazidin bulantı, kusma gibi GİS rahatsızlığı ve nadiren agranülositoz, trombositopeni ve karaciğer disfonksiyonu gibi yan tesirlere sahiptir. Trimetazidin böbrek fonksiyonu azalmış yaşlı hastalarda parkinson hastalığı gibi hareket bozukluğu riskini artırabilir. Bu ciddi yan tesirlerden dolayı trimetazidin ilk hat anti-anjinal ilaçları tolere edemeyen veya kontrolü sağlanamayan hastalarda 2. hat ilaç olarak kısıtlı kullanıma sahiptir.

İvabradin beta blokerleri tolere edemeyen veya kalp hızının azaltılmasında etkisiz olduğundan stabil anjina ve kalp yetmezliği tedavisinde kullanılmasına FDA onay vermiştir. İvabradin SA nodülde

otomatisitede görev yapar. Hiperpolarizasyon-aktif HCN (hiperpolarize aktif siklik nükleotid kanal) iyon kanallarının selektif blokeridir. HC kanalı ile I_f pacemaker akımını azaltarak doza bağımlı olarak kalp hızını azaltır ve beta blokerlerden farklı olarak kalp kontraktilitesini etkilemez. Antianjinal etkisi kalp hızını azaltması ve buna bağlı oksijen talebini azaltması ile gösterilir.

Geçici yan tesir olarak retinal HC kanallardaki etkileriyle açıklanan görüş alanında kısıtlı bölgelerde geçici ışık değişikliğine (fosfones) neden olur. Beta blokerlerle kombine tedavisinin yararlı etkileri görülmemiştir, fakat QT uzaması, atrial fibrilasyon, bradikardi tespit edilmiştir. Verapamil ve diltiazemle birlikte kullanılmaz.

Nikorandil stabil anjina pektoris tedavisinde kullanılan nikotin amidin nitrat esteridir. Nikorandil, nitrat benzeri (sGMP) özelliğe sahiptir ve ATP duyarlı potasyum (K_{ATP}) kanallarında agonist etkilidir. Vazodilatör etkisi PDE-5 inhibitörleriyle artar ve glibenklamid gibi K_{ATP} kanal inhibitörleriyle kısmen bloke edilir. Nikorandil arter ve venöz damarları dilate eder ve kalbin ard ve ön yükünü azaltır. Kalbin kontraktilitesi üzerinde etkisi yoktur. Kalp verimini, ard yükünü azaltmasına bağlı olarak artırır ve bu etki nitrovazodilatörlerinkine göre daha güçlüdür. Bu etki nitrovazodilatörler ile dihidropridin kalsiyum kanal blokerleri arasındadır. Oral tedaviden 2 hafta sonra antianjinal etkisi azalır veya kaybolur.

İskemik ön koşullamaya benzer etkisiyle kardiyoprotektif etkiye sahiptir. Bu etkisi mitokondriyel K_{ATP} kanallarını kullanmasına bağlıdır.

Nikorandil sublingual ve oral verildiğinde hızla absorbe olur ve kısa yarı ömre sahiptir (1 saat). Baş ağrısı, hipotansiyon yanında Gİ ülserasyonlara neden olabilir (%40-60).

NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ (REVASKÜLARİZASYON)

Cerrahi revaskülarizasyon SIHD tedavisinde önemlidir. En yaygın revaskülarizasyon işlemi koroner arter bypass greft (CABG) veya stentli veya stentsiz perkütan koroner müdahale (PCI)'dir. Hastaların

%80'inde ilaçlı stentler ve %18'inde ilaçsız stentler PCI'lı hastalarda uygulanmaktadır. CABG cerrahide stent uygulanamayan hastalarda yaygın olarak yapılmaktadır. Farmakolojik tedavilerle MVO2 azaltılırken, revaskülarizasyonla stenozlu damarlarda miyokardiyal oksijen sunumu artırılır. Her iki işlem de oldukça etkindir.

SIHD TEDAVİSİNE YAKLAŞIM

Anjina olaylarının medikal idaresi basamaklı yaklaşımla yapılır (Şekil 12-2 ve Tablo 12-2). Tüm hastalar anjina tedavisi için SL NTG kullanmalıdır. Hastaya ilaçların kullanımı ve depolanması ile ilgili uygun bilgiler verilmelidir. SIHD'li bazı hastalar sık olmayan nöbetler için sadece SL NTG'ye ihtiyaç duyarken; bazılarında ise kronik tedavi gereklidir.

Beta blokerler veya non-DHP KKB'leri (verapamil ve diltiazem) anjinanın başlangıç tedavisinde kullanılabilir. Amaç kalp hızını 50 ila 66 atım/dk. ye düşürmektir. Fakat yaşlı hastalar bu aralıkları tolere edemeyebilir ve bu nedenle kalp hızı 50 atım/dk. üzerinde tolere edebileceği düzeyde almalıdır. Beta blokerler veya non dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri egzersiz süresini uzatabilir ve haftalık anjina olay sıklığını azaltır.

Beta blokerler SIHD'li hastalarda anjina kontrolü için başlangıç olarak günümüzde kalsiyum kanal blokerlerine tercih edilir. Beta blokerler MI geçirmiş veya HFrEF'li hastalarda hayatta kalmayı artırır. Karvedilol, metoprolol süksinat, bisoprolol ve nebivololun düşük dozlarda başlanan ve titre edilen dozlarda HFrEF'li hastalarda kullanılması tavsiye edilir. HFrEF yokluğunda veya β-bloker tedaviyi tolere edemeyen veya kontrendike olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak verapamil veya diltiazem kullanılmalıdır.

Anjina semptomları kalp hızı normal değerlere getirildiğinde, ilave antianjinal tedavi gerekmez ve sürekli etkinliği ve yan tesirleri izlenmelidir. Birçok hastada beta bloker ve non dihidropiridin kalsiyum kanal blokerü (diltiazem) semptomların kontrolünü sağlamak için kombine tedavi gerekebilir, fakat hasta AV blok yönünden izlenmelidir. İlave tedavi gerektiğinde, antihipertansif bir ilaç eklenebilir. Kan basıncı artışı devam eden hastalara 130/80 mmHg kan basıncı değerini sağlamak için dihidropiridin kalsiyum kanal

blokeri reçete edilebilir. Uzun etkili nitratlar ve ranolazinden farklı olarak, DHP KKB'ler hem MVO2 hem de kan basıncını azaltır. Dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri ve non dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri SIHD'li hastalarda etkilidir.

Kan basıncı ve kalp hızı amaçlanan düzeye getirilmesine rağmen devamlı anjina olaylı hastalarda uzun etkili nitratlar veya ranolazin bu uygulamaya ilave edilmelidir. Uzun etkili nitratlar monoterapi olarak refleks taşikardiye neden olduğundan, β-bloker veya non dihidropiridin kalsiyum kanal blokeriyle birlikte kullanıldığında bu azalır. Ranolazin kalp hızı ve kan basıncını etkilemez fakat önceden kalp hızı ve kan basıncı istenen düzeye getirilmiş hastalarda tercih edilir. Uzun etkili nitrat veya ranolazin seçimi seçilen hasta ve toleransına dayanır. Uzun etkili nitratlar 24 saat anjina koruması sağlamaz fakat bu tüm hastalarda geçerli değildir. Ranolazin 24 saat koruma sağlarken, uzun etkili nitratlar ile karşılaştırıldığında daha pahalı ve daha çok yan tesire sahiptir.

Bazı hastalar maksimal tolere edilebilen tedaviler uygulanmasına rağmen, refrakter anjinaya sahiptir. Refrakter anjinalı hastalarda revaskülarizasyon tedavisi tercih edilmelidir.

Değişebilen-eşik anjinalı hastalar vazospazmları hedef alan farmakolojik tedavi gerektirir. Beta blokerler sabit-eşik anjinalı hastalarda ilk seçilecek ilaçlar iken; vazospazmlı (prinzmetal) hastalarda daha az yararlıdır. Vazospazmlı hastalarda beta blokerler ile göğüs ağrısı olayları artışı beklenmediği halde, koroner vazokonstrüksiyona neden olabilirler ve iskemi uzun sürebilir.

Hem nitratlar hem de kalsiyum kanal blokerleri vazospazmı azaltır. Çoğu hastalar akut nöbetlerde SL NTG'ye cevap verir. Uzun etkili nitratlar vazospazm tedavisinde kullanılırken hasta, ilacın yüksek dozlarını tolere edemeyebilir. Bu nedenle kalsiyum kanal blokerleri sık kullanılır. Kalsiyum kanal blokerleri daha az dozlarda etkilidir ve semptomları kontrol etmek için yeterli olabilir. Nifedipin, verapamil ve diltiazem koroner vazospazm başlangıç kontrolü için eşit etkiye sahiptir. Doz titrasyonu kalsiyum kanal blokerinin maksimal etkisine ulaşması için önemlidir. Tek başına KKB'ye cevap vermeyen hastalara uzun etkili nitratlar ilave edilebilir.

AKUT KORONER SENDROM

Hastaların %90'dan daha fazlasında akut koroner sendromun temel nedeni akut miyokardiyal iske mi ile sonuçlanan distal kan akışını bozan trombus oluşumunun izlediği unstabil aterosklerotik plağın akut yırtılması, yarı lması veya erozyonudur.

Akut koroner sendromlu hastalar SIHD'ye benzer akut göğüs rahatsızlığı gösterir; fakat daha şiddetlidir ve ilaç müdahalelerine rağmen uzun sürer veya refrakterdir. SIHD hastalar gibi, akut koroner sendromda miyokardiyal enfarktüs, kalp yetmezliği, ventriküler aritmi ve ölüm gibi komplikasyonlar için risk teşkil eder. Akut koroner sendrom STEMI (ST eleve miyokard enfarktüsü), NSTEMI (non-ST eleve miyokard enfarktüsü) ve unstabil anjinayı kapsar.

Akut koroner sendrom şüphesi olan miyokardiyal iske mi semptomlu hastalarda miyokardiyal enfarktüs teşhisini doğrulayan, kardiyak troponin (cTN) değerlerindeki artış ve elektrokardiyogram değerleridir.

İntravenöz nitrogliserin kontrol edilemeyen hipertansiyon veya kalp yetmezliği gibi akut ikincil hastalığı tedavi etmek ve/veya anjinal ağrıyı gidermek için düşünülmelidir, oksijen hipoksili hastalarda (%90'dan daha az oksijen satürasyonu) verilmelidir ve intravenöz morfin refrakter anjinal ağrılı hastada düşünülmelidir.

Kontrendike olmayan durumlarda, oral beta blokerler akut koroner sendromlu tüm hastalarda başlanır ve kardiyak olayların riskini azaltmak için en az 1 ve 3 yıl veya daha fazla devam edilmelidir; kalsiyum kanal blokerleri vazospazmlı hastalarda ve beta blokerlere dirençsiz veya kontrendike veya refrakter olan durumlarda düşünülebilir.

İlk ilaç uygulamasını izleyen 50 dk. içerisinde primer perkütan koroner müdahale (PCI) ile STEMI'de enfarktlı arterin reperfüzyonu fibrinolitik tedaviye tercih edilir (120 dk. içinde PCI yapılmıyorsa fibrinolitik tedavi uygulanır).

Antitrombotik tedavi sıkça aspirin artı P2Y12 inhibitörleri AKS'li hastanın akut ve kronik kontrolü için kullanılır.

Parenteral antikoagülan ilaçlar (standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, fondaparinux, biva-

luridin) akut koroner sendromlu hastalarda seçilir.

Aspirin artı P2Y12 reseptör inhibitörleri ile ikili antitrombotik tedavi minimum 12 ay tüm akut koroner sendromlu hastalarda kullanılır.

Tüm akut koroner sendromlu hastalarda tolere edebileceği düzeylerde pleitropik etkiye sahip statin tedavisi uygulanmalıdır. Ezetimib veya PCSK-9 inhibitörlerinin, maksimal statin dozunu tolere edemeyen hastalarda tedaviye ilavesi düşünülmelidir.

ADEİ veya ARB'ler MI geçirmiş hastalar, LVEF≤40 KY, veya DM'ta kullanılır.

Etiyoloji

Endotel disfonksiyonu, yangı ve yağ tabakası aterosklerotik koroner arter plağının oluşumuna katkı sağlar. Hastaların %90'ından fazlasında ana neden akut miyokardiyal iske mi ile sonuçlanan distal kan akışını bozan sonuçta trombus şekillenmesi ile meydana getiren unstabil aterosklerotik plağın akut yırtılması, yarı lması veya erozyonudur. Miyokardiyal iske mi uzun sürerse, MI oluşabilir. Bu MI tip 1 MI olarak sınıflandırılır. Daha az yaygın olan akut koroner sendrom oksijen sunumu ile oksijen ihtiyacı (ör, koroner vazospazm, koroner emboli, koroner arter diseksiyonu, oksijen ihtiyacını artıran durumlar) arasındaki bozulğa bağlı oluşabilir. Daha sonra miyokardiyal hasarla sonuçlandığında tip 2 MI olarak sınıflandırılır.

Fizyopatoloji

Akut koroner sendroma yol açan temel fizyopatolojik işlem aterosklerotik plağın yırtılması, sonuçta trombus şekillenmesidir. Bu trombus oluşumu enfarktüs ve muhtemelen miyosit ölümü ve iske miye yol açan oksijen sunumu ve miyokardiyal kan akışında ani azalmaya neden olur. Aterosklerotik plak gelişimi dislipidemi konusunda detaylı anlatılmıştır. SIHD'li hastalarda anjinaya neden olan aterosklerotik plak ile akut koroner sendromdaki farklıdır. SIHD'li hastalarda aterosklerotik plak daha kalın fibroz kapsüle sahiptir ve nadiren yırtılır. Akut koroner sendromlu hastalarda yırtılan aterosklerotik plak ince fibröz kapsülden oluşur. Akut koroner sendromlu hastalarda plaklar daha büyük nekrotik çekirdeğe de sahiptir. SIHD'li hastalarda plak kalsiyum deposu ile daha sert yapıdadır. Akut

koroner sendromlu hastalarda yırtılan aterosklerotik plak luminal çapın %70'inden daha az tıkanıklık oluşturan, nonobstrüktif olma eğilimindedir. Bu nedenle nonobstrüktif plaklı hastalar artan miyokardiyal oksijen ihtiyacında oksijen sunumu ve kan akışını sürdürmek için uygun otoregülasyona bağlı plak yırtılmadan önce anjina semptomları göstermez.

Aterosklerotik plağın fibroz kapsülü kandaki koagülasyon faktörleri ve trombositlerden lipit çekirdek temasını önler. Kapsül başlangıçta normal arteriyel intima veya kalın intima dokusudur. Aterosklerotik plak büyüdüğünde, bu tip I kollajen en yüksek miktarları ile fibröz doku tarafından genişler ve yerine geçer. İnce fibroz kapsül parçalanabilir ve akut koroner sendrom meydana getirme ve yırtılmaya yatkındır. Fibroz kapsül kalınlığı 23 mikrometre olduğunda kolayca yırtılabilir fakat 65 mikrometreden daha fazla ise yırtılmaz. Fibroz kapsülün inceliğinde hem fibröz matrikste kollajen yıkımı artması hem de fibroz kapsül yapısını onaracak kollajen üretiminde azalma rol oynar. Yangı işlevi her iki mekanizmada rol oynar.

Kollajen üretiminde azalma plakta salgılayıcı düz kas hücrelerinin sayısı ve hücrelerde sentezinin azalmasından kaynaklanır. Makrofajlar ve T hücreler ile kollajen sentezi ve yıkımı değişiklikleri akut koroner sendrom olayını tetikleyen plak yırtılması için potansiyeli artıran ve fibroz kapsülün inceliği ve zayıflığında yangının önemli rol oynadığı ispatlanmıştır.

İnce fibröz kapsüllü plak kendiliğinden yırtılmaz. Akut olay ihtimalini artıran fizyolojik veya psikolojik stresle ilişkilidir. Akut koroner sendromun yaklaşık 2/3'ü sabahleyin oluşur. Bu, kalp hızı, kan basıncı ve vazokonstriksiyonda artış meydana getiren katekolamin salıverilmesi ve sempatik sinir sistemin sirkadiyen ritm aktivasyonu ile ilişkilidir. Katekolaminlerdeki artış fiziksel ve duyuşsal strese bağlı oluşabilir. İnce fibröz kapsül ile birlikte bu değişiklikler aterosklerotik plak yırtılması için risk oluşturur ve sonuçta akut koroner sendrom gelişir.

Aterosklerotik plak yırtılma bölgesinde trombüs oluşması miyokardiyal kan akışı ve oksijen sunumunda ani azalma meydana getirir. Bu ani blokaj iskemiye neden olur ve tedavi edilmezse, miyosit nekrozu ve

ölümü ile sonuçlanan enfarktüs gelişir. Bu nedenle erken tanı ve tedaviye başlanması akut koroner sendrom ilişkili sonuçları kısıtlar. Enfarktüsünün ilerlemesi ve hatta enfarktüs kapsamının belirleyicileri sayısız faktörlere bağlıdır. Bunlar kolateral dolaşım büyüklüğü yanında endojen fibrinolitik sistem aktivasyonu, hem trombüs hacmi hem de bölgesini kapsar.

MI'dan Sonra Ventriküler Remodeling

MI'da akut ve kronik adaptasyonlar post MI komplikasyonların gelişimi ve ventriküler *remodellinge* de yol açan hemodinamik kollapsı önlemek için oluşur. Enfarktüsle ilgili arter içerisinde lokal olarak oluşan benzerlik, miyokardiyal hasar bölgesindeki yangı ventriküler remodelingde anahtar rol oynar. Ayrıca, nöro-hormonal sisteminin uyarılması bu işlemi oluşturur ve katkı sağlar.

Miyokardiyal enfarktüsü müteakiben kalp debisindeki azalma gösteren hastalar, hem sempatik sinir sistemi (SSS) hem de renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) akut ve kronik kalp yetmezlikli hastalarda görülene benzer kalp debisindeki azalmayı kompanze etmeye çalışır. SSS aktivasyonu hızlıdır ve artan kontraktile, kalp hızı ve periferik rezistansla sonuçlanır. Fakat RAAS unsurlarının sentezi mRNA ve protein düzeylerindeki artışa bağlıdır ve cevap daha yavaştır. RAAS'nin uyarılması uygun hemodinami ve perfüzyonu sürdürmek için periferik vazokonstriksiyon, sodyum ve su retansiyonu ile sonuçlanır. Vazopresin ve endotelin de miyokardiyal enfarktüse müteakiben salıverilir. Fakat katkısı azdır.

MI'a müteakiben, bazı hastalarda kardiyak remodelinge katkı sağlayan hem SSS hem de RAAS ya da her ikisi kronik hiperaktivite gösterir.

SSS'nin kronik hiperaktivitesi desensitizasyona ve $\beta 1$ adrenerjik reseptör down regülasyonu, eksitasyon-kontraksiyon kenetlenme mekanizması değişimi, ventriküler hipertrofi, ve ilaveten kontraktile ve kalp debisinde bozulma ile sonuçlanır. Ayrıca, renin anjiyotensin aldosteron sisteminin kronik hiperaktivitesi ile hem anjiyotensin II hem de aldosteronun artan üretimi ventriküler hipertrofiye neden olur. Ang II miyokardiyal fibrozis veya hasara katkı sağlayan oksidatif stres, yangı mediatörlerinin salıverilmesi ve kollajen depo-

lanmasını da artırır. Miyokardiyal fibrozis miyokardiyal enfarktüsü müteakiben doku onarımı için gerekli iken, gelişimi ventrikül kontraksiyonu ve elastikiyetini bozar. Bu nedenle sol ventrikül duvarın incelmeye ve sonuçta dilate kardiyomiyopati gelişimine yol açar.

Komplikasyonlar

İskemi genişliği ve bölgesine bağlı, farklı komplikasyonlar özellikle MI'lı AKS'li hastalarda mümkündür. Elektrofizyolojik bozukluklar, ventriküler aritmiler, bradiaritmileri kapsar ve kalp bloğu gelişebilir. Ventriküler re-modelinge bağlı düzelme fazında ya da miyosit tahribi boyunca stabil olmayan elektriksel üretim, iskemik olayın akut fazında oluşabilir. Kalp yetmezliği miyokardiyal nekroz genişliğine ve sonuçta ventrikül kontraktilitesi bozukluğuna bağlıdır. Gerçekte STEMI'li hastaların yaklaşık olarak %5-6'sında kardiyojenik şok, hipotansiyonla birlikte akut şiddetli kalp yetmezliği, sistemik hipoperfüzyon gelişir. Papper kas, ventrikül septum veya ventrikül duvarının miyokardiyal yırtılması bu bölgede yoğun miyozit nekrozuna bağlı enfarktüsün ilk 10 günü içerisinde mümkündür. İnmeyi de içeren tromboembolinin sol ventrikül disfonksiyonu veya enfarktla ilişkili ventriküler anevrizmaya bağlı oluşan sol ventrikül trombozun embolizasyona bağlı olması da mümkündür. Perikardın otoimmün aracılı yangısı, perikardit özellikle büyük enfarktten sonra, MI'dan haftalar sonra oluşabilir. AKS'li çoğu hastada iyileşme periyodu boyunca depresyon gelişir.

TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR

Akut koroner sendromlu hastalar için tedavi kararı risklerin başlaması ve devam etmesine bağlıdır (şekil 12-6). Akut koroner sendrom alt tipi (STEMI, NSTEMI, AKS)'nin belirlenmesi tedavi açısından önemlidir.

Akut koroner sendromlu hastalarda hem kısa süreli hem de uzun süreli sonuçları sağlamak amaçlanır. Akut koroner sendromlu hastalarda kısa süreli elde edilen sonuçlar: 1) Enfarkt genişlemesini veya tam oklüzyonu önlemek için enfarkt ile ilgili arterin kan akışını sağlamak; 2) ölüm ve diğer miyokardiyal enfarktüs komplikasyonlarının önlenmesi; 3) iskemik göğüs ağrısının giderilmesi. Uzun süreli arzu edilen sonuçlar ise koroner arter hastalığı risk faktörleri, yeniden enfarktüs,

inme ve kalp krizinin önlenmesi ve hayat kalitesinin düzeltilmesidir.

STEMI hastalar en yüksek önceliğe sahiptir ve mümkün olduğu kadar çabuk infarktla ilgili artere kan akışı PCI kardiyak kateterizasyonla sağlanmalıdır. Planlanmış tedavi stratejilerine bakılmaksızın hastaneye yatırılma, oksijen uygulanması (oksijen satürasyonu %90'ın altındaysa), aritmi ve iskemik için sürekli ST segment ve vital belirtilerin izlenmesi, iskemik ağrı değerlendirilmesi ve antitrombotik tedavinin uygulanmasını kapsar.

Klinisyenler mnemonik MONA'yı (morfin, oksijen, nitrogliserin ve aspirin) akut koroner sendromlu hastalarda düşünülen destekleyici müdahale olarak kullanmıştır. Bu tedavi yerine günümüzde başlangıç tedavisi olarak, mnemonik THROMBINS2 (tienopiridin, heparin, RAAS, oksijen, morfin, beta bloker, PCI, nitrogliserin, statin/salisilat (ör, aspirin)'ye geçilmiştir.

Nitrogliserin

NTG'yi içeren nitratlar etkili akut iskemik ilaçlardır ve akut koroner sendromlu hastaların başlangıç tedavisinde rutin olarak tavsiye edilir. Nitratlar venöz ve arteriyel vazodilatasyon ile sonuçlanan endotelden nitrik oksitin salıverilmesini artırır. Belirgin etki, vazodilatasyon miyokardiyal oksijen ihtiyacı azalan ventrikül duvar gerilimi ve kalbin ön yükünü (preşarjı) azaltır. Atriyal vazodilatasyon üzerinde etki daha azdır fakat daha yüksek dozlarda kan basıncı ve sistemik vasküler rezistansı düşürür, bu nedenle miyokardiyal oksijen ihtiyacı azalır. Nitratlar koroner arterlerde de dilatasyon yapar ve kolateral kan akımını artırır.

İntravenöz nitrogliserini içeren intravenöz nitratlar önemli terapötik müdahalelerden biridir Ölüm riskini %35 azaltır. Nitrogliserin anjina semptomlarının giderilmesinde etkili olduğu için, hipotansif olmayan anjinal akut koroner sendromlu hastalarda sık kullanılır.

Başlangıç olarak SL nitrogliserin anjina için gerekli olan üç doz 5 dk. aralıklarla verilmelidir. SL NTG'ye rağmen anjina devam ediyorsa, intravenöz nitrogliserin özellikle kontrol edilemeyen hipertansiyon veya kalp yetmezliği durumunda düşünülmelidir. NTG koroner arterleri dilate ettiği için, vazospazm ile ilişkili akut koroner sendromlu hastalarda yararlıdır.

Kokainin neden olduğu göğüs ağrılı hastalarda intravenöz nitrogliserin tavsiye edilen başlangıç antiiskemik ilaçtır. İntravenöz nitrogliserin semptomlar giderilene, kan basıncı kontrol edilene ve kalp yetmezliği azalana kadar devam edilmelidir. İntravenöz nitrogliserine hemodinamik tolerans gelişebilir ve uzun süre tedavi ile daha yüksek doz gerekir. İV NTG aniden sonlandırılırsa anjina semptomları artacağı için, infüzyon kademe olarak azaltılır. Nitratların en önemli yan etkileri yüz kızarıklığı, baş ağrısı, hipotansiyon ve taşikardidir. Kan basıncında sinerjik azalma hipotansiyona yol açtığı için, nitrat uygulanması oral fosfodiesteraz 5 inhibitörü alan hastalarda kullanılmaz.

Morfin

Intravenöz morfin vazodilatasyona da neden olan güçlü analjezik ve anksiyolitik ajandır ve kalp hızını vagal tonusu artırarak azaltır. Akut koroner sendromlu hastalarda intravenöz morfin kalbin oksijen ihtiyacını azaltır. Fakat klinik çalışmalarda akut koroner sendromlu hastalarda intravenöz morfinin güvenilirliği ve etkinliği değerlendirilecek normal dozları belirlenmemiştir.

Morfin, gastrik boşalmanın inhibisyonuna yol açtığı için antitrombotik olarak kullanılan P2Y₁₂ inhibitörünün absorpsiyonunu azaltır. İntravenöz morfin, P2Y₁₂ inhibitörlerinin pik konsantrasyon zamanını uzatır, total ilaç maruziyetini azaltır ve daha az trombosit inhibisyonuna neden olur. İlave olarak morfinin genel yan etkileri bulantı kusma, hipotansiyon ve solunum depresyonudur.

STEMI hastalarında intravenöz morfin ağrıyı gidermek için seçilecek ilaçtır. İntravenöz morfin sadece diğer antiiskemik ilaç tedavisine refrakter hastalarda tavsiye edilir ve akut koroner sendromlu hastaların tedavisinde kullanılacaksa 1-5 mg arasında 5-30 dakika da bir verilir.

Oksijen

Rutin oksijen akut koroner sendromlu hastalara sık verildiği halde özellikle oksijen satürasyonu %90'dan daha az olan hastalarda uygulanmalıdır. Oksijenin rutin kullanılmasının koroner vasküler rezistansı artırarak ve koroner kan akımını azaltarak akut koroner sendromlu hastaları olumsuz etkilediği ileri sürülmektedir. Yapılan

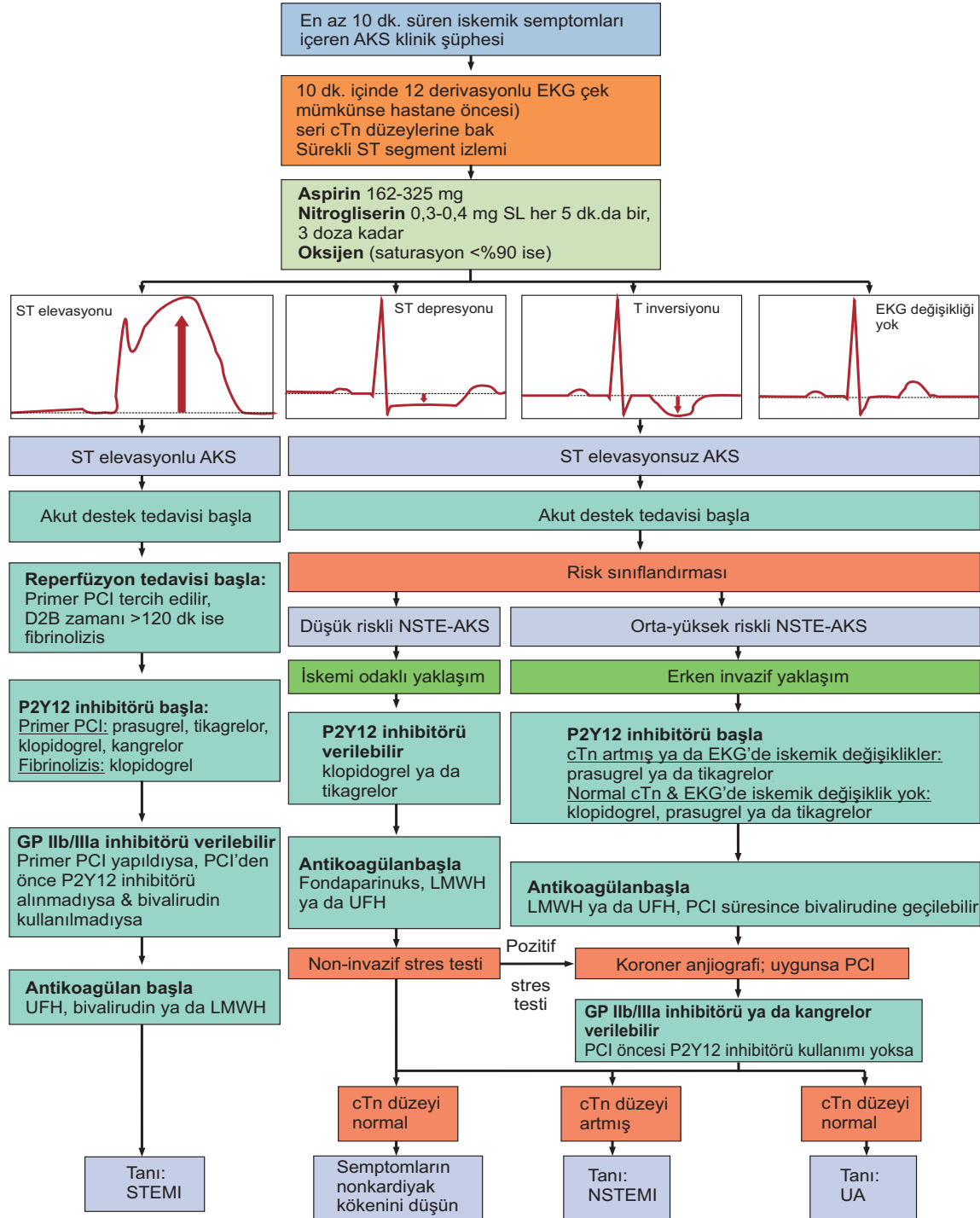
çalışmalarda MI hastalarında oksijen uygulamasının enfarkt hacmi üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir.

Beta Blokerler

Beta blokerlerin akut koroner sendromlu tüm hastalarda kullanılması tavsiye edilir. Beta blokerler β 1 adrenerejik reseptörleri bloke ederek kalp hızı, kontraktilete, kan basıncı ve oksijen ihtiyacını azaltır. Beta blokerler iskemik bölgeden kanın ayrılmasını önler ve koroner kolateral rezistansı artırarak iskemik miyokarda koroner kan akışını artırır. Beta blokerlerin akut koroner sendromlu hastalarda iskemik bölgede kan akışını düzeltmesi ve miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltması, etkin antiiskemik ilaçlar olmasını sağlar.

Antiiskemik etkileri beta blokerler ile tedavi edilen akut koroner sendromlu hastalarda görülen risk artışını azaltır. Beta blokerler, yeniden enfarktüs ve post enfarktüs riskini azaltır. Ayrıca, beta blokerlerin MI hastalarında hayatta kalmayı da düzelttiği görülmüştür.

Kontrendikasyon yokluğunda beta blokerler MI, anjina ve aritmi riskini azalttığı için olayın görüldüğü ilk 24 saat içerisinde ve en az 3 yıl uygulanması tavsiye edilir. Metoprolol en yaygın kullanılan ilaçtır. Beta blokerler ile tedavi edilen akut koroner sendromlu hastalarda görülen en ciddi yan etkiler AV blok, hipotansiyon, bradikardi ve kardiyojenik şoku içerir. Bu nedenle bu komplikasyonlar geliştiğinde beta bloker tedavisi sonlandırılmalıdır. Yaşlı (70 ve üzeri), sistolik kan basıncı 120 mmHg'den daha az, sinüs taşikardisi (kalp hızı dakikada 110 ve altında) veya bradikardi (<60/dk.), Killip sınıf III (Ör, pulmoner ödem) kardiyojenik şok için artan riski gösteren özellikler varsa beta bloker tedavi uygulanmaz. Dekompanse kalp yetmezliği ve akut koroner sendromlu hastalarda mortaliteyi azaltması ve kalp yetmezliği semptomlarını stabilize etmesi bakımından beta bloker tedaviye başlanmalıdır. İV beta bloker tedavi akut kontrol edilemeyen hipertansiyon veya refrakter semptomlu STEMI'li hastalar için rezerv tutulmalıdır. Sol ventrikül disfonksiyon (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu<%40) ile birlikte akut koroner sendromlu hastalarda beta bloker tedavi hayat boyu sürer. Oysa akut koroner sendrom ve normal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu hastalar için tavsiye edilen tedavi süresi en az 3 yıldır.



Şekil 12-6. AKS'dan şüphelenilen hastaların değerlendirilme ve ilk müdahalesi. AKS, akut koroner sendrom; CABG, koroner arter bypass greft; cTn, kardiac troponin; D2B, door-to-balloon (kapıdan balona); GP, glycoprotein; LMWH, düşük molekül ağırlıklı heparin; NSTE-AKS, non-ST-segment eleve akut koroner sendrom; NSTEMI, non-ST-segment eleve miyokardiyal enfarkt; PCI, perkütan koroner müdahale; SL, sublingual; STEMI, ST-segment eleve miyokardiyal enfarkt; UA, unstabil angina; UFH, unfraksiyone heparin. *Bu şekil Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.*

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri yararlı antiiskemik etkilere sahiptir ve özellikle beta bloker kullanılmayan bazı akut koroner sendromlu hastalarda tavsiye edilir. Kalsiyum kanal blokerleri koroner vazodilatasyon, azalan periferel rezistans, ard yük (post şarj), kan basıncı ve miyokardiyal oksijen ihtiyacını içeren arteriyel vazodilatasyona neden olur. Verapamil ve diltiazem negatif inotrop etkiye sahiptir, atriyoventriküler iletimi yavaşlatarak kalp hızını azaltır. Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri güçlü periferel vazodilatör etkiye sahiptir, bu nedenle baroreseptör artışına ve negatif inotropik etkiye azalmaya neden olur.

Verapamil ve diltiazem reenfarktüs ve post enfarktüs anjina riskini azaltırken, yapılan çalışmalarda akut koroner sendrom tedavisinde mortalite, MI veya nükseden MI üzerinde yararlı etkilerinin yetersiz olduğu görülmüştür. Sonuçta nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri atriyoventriküler iletim bozukluğu, kardiyogenik şok için risk faktörleri, sol ventrikül disfonksiyonu yokluğunda ve beta blokerlere refrakter olan veya olmayan, kontrendikasyona sahip olan akut koroner sendromlu hastalarda anjina semptomlarını tedavi etmek için tavsiye edilir. Koroner arterleri dilate ettiklerinden dolayı uzun etkili kalsiyum kanal blokerleri vazospazmlı akut koroner sendromlu hastalarda önerilir.

Fakat vazospazm kokaine bağlı ise, kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılması intravenöz nitroglicerine ve benzodiazepin tedavisinden sonra düşünülmelidir. Akut koroner sendromu da kapsayan koroner arter hastalıklarında mortalite riski arttığı için çabuk salıverilen nifedipin kullanılmamalıdır. Akut koroner sendromlu hastalarda nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılması ile ilgili en yaygın yan etkiler kalp bloğu, bradikardi, hipotansiyon ve gastrointestinal rahatsızlığı içerir.

STEMI'de Tedavi Stratejileri

Akut koroner sendrom boyunca reperfüzyon işlemi yaygın olarak kullanılır. Reperfüzyon stentli veya stentsiz perkütan koroner müdahale ve fibrinolitik ilaç kullanımı ile yapılır. Her iki işlemde amaç infarktla ilgili artere kan akışını sağlamaktır. Akut koroner send-

romda reperfüzyon zamanı ve uygun seçimi önemlidir. Fibrinoliz ile reperfüzyon karşılaştırıldığında perkütan koroner müdahale hayatta kalmayı düzeltir. Önemli ölçüde inme, intrakranial hemoraji, reenfarktüs ve yeniden iskemi oluşumunu azaltır.

STEMI'li hastalarda perkütan koroner müdahale mümkün olmadığında, fibrinoliz reperfüzyon için önemlidir. Perkütan koroner müdahale 120 dk. içerisinde yapılamazsa uygulanmalıdır. Fibrinolitik tedavide hastaların %0.9-1'inde intrakraniyal kanama ve inme riski bulunur. İntraselüler kanama riski yaşlı, vücut ağırlığı az, önceden serebral hastalık geçirmiş olanlar, bayanlar, sistolik ve diyastolik basınç artışı hipertansiyon hastalarında artar. Fibrinolitik ilaçlar semptomların başlamasından 12 saat içerisinde verildiğinde oldukça etkilidir fakat 12 saat geçtikten sonra etkinliği kısıtlıdır. Fibrinolitik tedaviye karar verildiğinde fibrine spesifik ilaç (alteplaz, reteplaz veya tenekteplaz) nonfibrin spesifik ilaca (ör, streptokinaz) tercih edilmelidir. Çünkü fibrine spesifik ilaçlar daha az sistemik kanama riskine sahiptir ve daha fazla reperfüzyon sağlar. Fibrine spesifik ilaçlar içerisinde de en az kanama riski tenekteplaz'dadır. Fibrinolitik ilaç dozlamı Tablo 12-7'de verilmiştir.

Perkütan koroner müdahale ile birlikte antitrombosit ve parenteral antikoagülan ilaçlar, tıkanmayı önlemek ve damar açıklığını düzeltmek için fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda verilir.

NSTE-AKS'da Tedavi Stratejileri

STEMI'li hastalarda tam arter oklüzyonuna bağlı infarkt ilgili arterin reperfüzyonu yararlı iken; NSTE-AKS hastalarda koroner arter kısmen tıkanmıştır. Bu nedenle acil perkütan koroner müdahale uygulanması önemli değildir.

Antitrombotik Tedavi

Akut koroner sendrom durumunda trombüs oluşumuna bağlı uygun antitrombotik tedavi farmakoterapinin önemli bir parçasıdır. Antitrombotik tedavi antitrombosit ve antikoagülan tedaviden oluşur. Trombositler arteriyel trombozda patolojik işlevde önemliyken; hem trombosit aktivasyonu hem de koagülasyonda trombinin santral rolü akut koroner sendromlu hastada tedavinin akut fazında gerekli her iki tedavi

Tablo 12-7. STEMI'li hastalarda fibrinolitik tedavi dozajı

İlaç	Dozlama Hususları	Yorumlar
Alteplaz (tPA)	1-2 dakikada 15 mg İVP, ardından 0,75 mg/kg (maksimum 50 mg) 30 dk. boyunca İV, ardından 0,5 mg/kg (maksimum 35 mg) İV 60 dk. boyunca; toplam doz 100 mg'ı geçmemelidir.	"Hızlandırılmış" 90 dakikalık ağırlık bazlı infüzyon
Reteplaz (rPA)	2 dk. boyunca 10 ünite İVP x 2 doz 30 dk. arayla	30 dk. ile ayrılmış çift bolus
Tenekteplaz (TNK-tPA)	<60 kg: 30 mg İVP; 60-69 kg: 35 mg İVP; 70-79 kg: 40 mg İVP; 80-89 kg: 45 mg İVP; >90 kg: 50 mg İVP	5 saniyede uygulanan tek, ağırlık bazlı (~0,5 mg/kg) bolus

İVP, İntravenöz puşe. Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.

şeklini oluşturur. Hastaneden taburcu edildikten sonra çoğu hastalar uzun süre antitrombosit tedaviye devam edilir. Uygun antitrombotik ilaç kullanımı, dozu ve süresini hekimler bilmek zorundadır.

Akut koroner sendrom tedavisi için antitrombosit tedavinin dozu ve kullanımı Tablo 12-8'de özetlenmiştir.

Aspirin: Aspirin veya asetilsalisilik asit yüzyıllardır akut koroner sendrom tedavisinde standart olarak kullanılmıştır. Aspirin trombositte COX-1 enziminde serin-530 hidroksil grubunu asetilleyerek antitrombosit etkisini gösterir ve bu nedenle araşidonik asidin prostaglandinler ve sonuçta tromboksan A2'ye dönüşmesini önler. Tromboksan A2, vazokonstriksiyon yanında trombosit aktivasyonuna neden olur. Bağlanmamış Aspirin 15-20 dk. yarı ömre sahipken Aspirin'in Trombosit COX-1 enzimine irreversible bağlanması tromboksan A2'nin neden olduğu trombosit aktivasyonunu (trombositin 7-10 gün ömrü boyunca) inhibe eder. Aspirin kontrendikasyonsuz tüm akut koroner sendromlu hastalarda tavsiye edilir. Aspirin başlangıçta mümkün olduğu kadar çabuk salıverilen maksimal

antitrombosit dozda (162- 325 mg, enterik kaplamalı olmayan) olmalıdır.

Aspirin'in başlangıç dozundan sonra idame dozu 81-100 mg/gün olmalı ve sürekli alınmalıdır. Aspirin'in günlük daha yüksek dozları (300-325 mg/gün), düşük idame doz (75-100 mg/gün) alan AKS'li hastalarla karşılaştırıldığında kardiyovasküler ölüm, MI veya inme de azalma meydana getirmemiştir. Ayrıca daha yüksek doz rejimi gastrointestinal kanama riskini artırmıştır.

Aspirine kontrendikasyon Gİ rahatsızlık ve aspirine hipersensitivitedir. Bu nadir görülen olaylarda klopidogrel veya tikagrelor kullanılır. Aspirin'in ana yan tesiri Gİ korumadan sorumlu prostaglandinleri inhibisyonu sonucu gelişen gastrointestinal kanama ve dispepsidir. Aspirin'in bu etkisi antiasitler ile korunamaz. Çoğu cerrahi işlemden 5 gün önce aspirin uygulaması kesilmelidir.

P2Y12 inhibitörleri: Aspirin akut koroner sendromlu hastalarda tek antitrombosit ilaç olarak nadiren kullanılır ve P2Y12 inhibitörü ile kombine edilerek çift antitrombosit tedavi (DAPT) uygulanır. Üç tane oral kullanılan (klopidogrel, prasugrel ve tikagrelor) ve bir

Tablo 12-8. Akut koroner sendromda antitrombosit ilaç kullanımı ve dozu

	STEMI		NSTE-ACS	
	Primer PKM	Fibrinolitik Reperfüzyon	Erken İnvazif Strateji	İskemi Odaklı Strateji
Aspirin				
Yükleme dozu	162-325 mg	162-325 mg	162-325 mg	162-325 mg
İdame dozu	81 mg günlük	81 mg günlük	81 mg günlük	81 mg günlük
<i>P2Y12 İnhibitörleri</i>				
Klopidogrel				
Yükleme dozu	600 mg	300 mg 75 yaşından büyük- lere: Yüklemeye dozu verilmedi	600 mg	300 mg
İdame dozu	75 mg günlük	75 mg günlük	75 mg günlük	75 mg günlük
Prasugrel		Tavsiye edilmez		Tavsiye edilmez
Yükleme dozu	60 mg		60 mg	
İdame dozu	10 mg günlük/60 kg altı için: günde 5 mg		10 mg günlük/60 kg altı için: günde 5 mg	
Tikagrelor		Tavsiye edilmez		
Yükleme dozu	180 mg		180 mg	180 mg
İdame dozu	90 mg günde 2 kez		90 mg günde 2 kez	90 mg günde 2 kez
Kangrelor	30 mcg/kg İV bolus, ardından en az 2 saat veya PKM süresi bo- yunca 4 mcg/kg/dk. İV infüzyon	Tavsiye edilmez	30 mcg/kg İV bolus, ar- dından en az 2 saat veya PKM süresi boyunca 4 mcg/kg/dk. İV infüzyon	Tavsiye edilmez
<i>GP IIb/IIIa İnhibitörleri</i>				
Absiksimab	0.25 mg/kg İV bolus, ardından PKM, OR'den sonra 12 saat boyun- ca 0.125 mcg/kg/dk. (maksimum 10 mcg/ dk.) İV infüzyon	Tavsiye edilmez	0.25 mg/kg İV bolus, ar- dından PKM'den sonra 12 saat boyunca 0.125 mcg/kg/dk. İV infüzyon	Tavsiye edilmez
	Yalnızca 0,25 mg/kg IC bolusu		Yalnızca 0,25 mg/kg IC bolusu	
Eptifibatid	180 mcg/kg İV bolus x2 10 dk. arayla ver, ardından 2 mcg/kg/ dk. İV infüzyonu ilk bolustan sonra başla ve PKM'den sonra 18-24 saat devam ettir	Tavsiye edilmez	180 mcg/kg İV bolus x2 10 dk. arayla ver, ar- dından 2 mcg/kg/dk. İV infüzyonu ilk bolustan sonra başla ve PKM'den sonra 18-24 saat devam ettir	Tavsiye edilmez

(Eptifibatid devamı)	CrCl daha az 50 mL/dk'dan (0.83 mL/sn): İnfüzyonu %50 azaltın Hemodiyaliz: Kullanımdan kaçının		CrCl daha az 50 mL/dk'dan (0.83 mL/sn): İnfüzyonu %50 azaltın Hemodiyaliz: Kullanımdan kaçının	
Tirofiban	25 mcg/kg İV bolus, ardından 0.15 mcg/kg/dk CrCl 60 mL/dk'dan daha az (1.0 mL/sn): İnfüzyonu %50 azaltın	Tavsiye edilmez	25 mcg/kg İV bolus, ardından 0.15 mcg/kg/dk CrCl 60 mL/dk'dan daha az (1.0 mL/sn): İnfüzyonu %50 azaltın	Tavsiye edilmez
<i>CrCl, Kreatin Klerens. GP, Glikoprotein. IC, İntrakoroner. İV, İntravenöz. NSTEMI-ACS Non-ST-Segment Elevasyon Akut Koroner Sendrom. PKM, Perkütan Koroner Müdahale. STEMI, ST-Segment elevasyon miyokardial infarktüs.</i> <i>Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.</i>				

tane intravenöz (kangrelor) P2Y₁₂ inhibitörü vardır ve farmakolojileri Tablo 12-9'da özetlenmiştir. Klopidoğrel ve prasugrel karaciğer aktivasyonu gereken ön ilaçlardır, tienopiridin kimyasal yapıya sahiptir. Her iki ilaçta sülfür atomu açığa çıkarmak için açılan tiyol halkası bulunur. Bu sülfür sonradan irreversibl disülfid P2Y₁₂ reseptör için de sülfür ile etkileşir. Tienopiridin ajanın reseptöre bağlanması adenosin difosfat (ADP) ile reseptörün aktivasyonunu önler ve sonuçta trombosit aktivasyonu ve agregasyonu inhibe olur.

Tikagrelor ve kangrelor tienopiridin yapısında değildir ve bu nedenle antitrombosit aktivatörlerini meydana getirmek için karaciğerde aktivasyonları gerekmez. Kangrelor adenosin trifosfat analogudur ve tikagrelor adenosin trifosfata yapısal olarak benzeyen siklopen-tiltriazolpirimidin kimyasal grubundandır. Adenosin difosfat P2Y₁₂ reseptör ile trombosit aktivatörü iken; adenosin trifosfat bu reseptörün bilinen inhibitörüdür. Tikagrelor ve kangrelor, tienopiridinlerden farklı olarak P2Y₁₂ ile irreversibl bağlanmaz fakat farklı bölgesine reverzibl bağlanır. Tikagrelor ve kangrelor ile adenosin difosfat P2Y₁₂ reseptörüne bağlanmasını önlemez fakat sinyali bloke eder ve trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu önler. Tikagrelorun P2Y₁₂ reseptörüne reversibl bağlanmasından dolayı günde 2 kez ve kangrelor devamlı infüzyonla verilir.

Önemli cerrahi işlem yapılmış hastalarda P2Y₁₂ uygulanmasında kanama riski düşünülmelidir. Akut

koroner sendromlu hastalarda bypassla ilgili kanama riskini önlemek için işlemten en az 5 gün önce klopidoğrel ve tikagrelor, en az 7 gün önce prasugrel tedavisi sonlandırılmalıdır. Etki süresi kısalığından dolayı kangrelorun cerrahiden birkaç saat önce uygulanması devam edebilir. P2Y₁₂ inhibitörleri ile önyükleme PCI uygulanan STEMI hastalarında uygundur.

Klopidoğrel: Klopidoğrelin aktif bileşiğine dönüşmesi iki sitokrom P450 enzim basamağı ile olur. Birçok enzim bu dönüşümde kısmen yer alırken CYP2C19 bu dönüşümün en azından %50 sinden sorumludur. Fonksiyonel allel kayıplı hastalarda klopidoğrelin aktif metabolitine dönüşümünün azaldığı ve daha az trombosit inhibisyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. Klopidoğrel alan hastaların %40'ında normal antitrombosit etkiyi sağlamada başarısız olduğu da gösterilmiştir. CYP2C19'un genetik polimorfizmi klopidoğrel ile olumsuz cevaba katkı sağlar, bu da klopidoğrel ile belirlenen farklılığın sadece %12-15'ini içerir. Sonuç olarak klopidoğrelle cevap eksikliği çok yönlüdür ve CYP2C19 yokluğu olan hastalarda oluşabilir. Proton pompa inhibitörleri CYP2C19 inhibitörü olduğu için, klopidoğrel ile birlikte alındığında antitrombositik etkinlik azalır.

Klopidoğrelin antitrombositik etkinliği akut koroner sendromlu çoğu hastada değerlendirilmiştir. ST segment artışı olmayan akut koroner sendromlu hastalarda aspirin+klopidoğrel (300 mg yükleme dozunu

Tablo 12-9. P2Y12 İnhibitörleri Farmakolojisi				
Özellik	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor	Kangrelor
İlaç sınıfı	Tienopiridin	Tienopiridin	Siklopentiltiazolopiridin	ATP analogu
Absorbsiyon	≥50%	80%	36%	100%
Tmax	2 saat	30 dk.	60 dk.	2 dk.
Etki başlangıcı	75 mg: 3-5 gün 300 mg: 6-8 saat 600 mg: 2-4 saat	10 mg: 3 gün 60 mg: 30-60 dk.	90 mg: 2-3 gün 180 mg: 60 dk.	2 dk.
Metabolizma	Karaciğer	Karaciğer	Karaciğer	Vasküler endotelde ATPaz
CYP izoenzimler	2C19, 3A4, 1A2, 2B6	2B6, 3A4, 2C9, 2C19	3A4, 2C9	
Ön ilaç	Evet	Evet	Hayır	Hayır
P2Y12 bağlama	Geri Dönüşsüz	Geri Dönüşsüz	Geri Dönüşlü	Geri Dönüşlü
Yarı ömür	6 saat	7 saat	12 saat	3-5 dk.
Tedavinin kesilmesinden sonra trombosit iyileşmesi	Yaklaşık 5 gün	Yaklaşık 7 gün	Yaklaşık 3 gün	1-2 saat
CYP, Sitokrom p450. Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.				

izleyen 12 ay boyunca 75 mg/gün) uygulanmış, tek başına aspirin uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler ölüm, MI ve inmeyi önemli derecede azalttığı tespit edilmiştir. Bu çalışma akut koroner sendromlu hastalarda DAPT tedavisinin değerli olduğunu göstermiştir.

Klopidogrel 600 mg yükleme dozu, 300 mg yükleme dozundan da daha hızlı ve güçlü antitrombosit aktivite sağlar ve perkütan koroner müdahaleli hastalarda daha etkin olduğu belirlenmiştir. Klopidogrel 600 mg yükleme dozu NSTE-AS ve STEMI için perkütan koroner müdahale uygulanan ve iskemili hastalarda etkinlik ve güvenlik yönünden uygun olduğu ispatlanmıştır.

Sonuç olarak klopidogrel fibrinolitik tedavi ile reperfüzyon uygulanan STEMI'li hastalarda yoğun klinik çalışmalarla değerlendirilen tek P2Y12 inhibitörüdür. 2 çalışma bu hastalarda DAPT'de yer alan klopidogrel 600 mg etkinliği ve güvenliği ispatlanmıştır. Fibrinolitik tedavi gören hastalarda ICH artışına bağlı, sadece 300 mg klopidogrel yükleme dozu kullanılır. 75 yaş ve üzeri hastalarda yükleme dozunda verilmez.

Prasugrel: Prasugrel karaciğerde tek CYP enzimi

ile aktif bileşiğine dönüşür. Klopidogrelle göre daha güçlü ve daha hızlı trombosit inhibisyonuna yol açar. Prasugrel aspirinle kombine (DAPT), NSTE-AKS veya STEMI için PCI uygulanan hastalarda klopidogrel ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler ölüm, miyokardiyal enfarktüs veya inmede önemli azalma sağlamıştır.

Geçici iskemik nöbet ve inme öyküsü olan hastalar prasugrel 600 mg zararlı etkilerine daha duyarlıdır. Bu nedenle bu hastalarda prasugrel kullanılması sakıncalıdır. 75 yaş üzeri ve 60 kilogramdan daha az kilolu hastalarda klopidogrel ile karşılaştırıldığında prasugrel daha fazla kanama riskine sahiptir. Prasugrel 75 yaş üstü hastalarda kullanılmaz. 60 kilogramdan daha az kilolu hastalarda prasugrel 60 mg yükleme dozu kullanılmaktadır; fakat 10 mg idame doz yerine 5 mg tavsiye edilmektedir.

İskemili hastalarda prasugrel ile klopidogrel etkisi karşılaştırılmış, farklı bulunmamıştır. Prasugrel fibrinolitiklerle reperfüzyon tedavisi gören STEMI'li hastalarda değerlendirilmemiştir.

Tikagrelor: Prasugrel gibi, tikagrelor klopidog-

relden daha hızlı ve güçlü trombosit inhibisyonu sağlar. Tikagrelor karaciğerde CYP3A4 ile metabolize olur ve inaktif metabolitlerine dönüşür. Bu nedenle tikagrelor karbamazepin, fenitoin, rifampisinler ve st.John's worth gibi bu enzimin güçlü indükleyicileri yanında azol antifungaller ve proteaz inhibitörleri gibi güçlü CYP3A4 inhibitörü alan hastalarda kontrendikedir. Tikagrelor kullanan hastalar 40 mg/günden daha fazla simvastatin veya lovastatin dozları almamalıdır. P-glikoprotein için kompetisyona bağlı, tikagrelor di-goksin konsantrasyonu %30-50 artırır.

PCI (NSTE-AKS veya STEMI) veya iskemik hastalarda aspirin+tikagrelor DAPT kombinasyonu, klopidogrel içeren DAPT kombinasyonu ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler ölüm, miyokardiyal enfarktüs veya inmede önemli azalma sağlamıştır. Bu azalma ilk 30 gün içinde belirlenmiştir. Tikagrelorun kardiyovasküler mortalitede %21 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Aspirin'in daha yüksek dozları klopidogrelle göre tikagrelorun yararını azaltmış fakat düşük doz aspirin (100 mg/gün veya daha az) alan hastalarda yararı görülmüştür. Buna göre tikagrelor 100 mg/günden daha fazla aspirin alanlarda kullanılmaz. Bu etkileşim mekanizması bilinmemektedir.

Tüm antitrombosit ilaçlar kanamaya neden olurken tikagrelorun farklı yapısı ilave yan tesirler meydana getirir. Tikagrelor alan hastalarda dispne şikayeti (%13.8) klopidogrelden (%7.8) daha fazladır. Dispne semptomları hafif-orta derecededir ve genelde 2-4 haftada kaybolur. Tikagrelor kullananlarda asemptomatik ventriküler blok, ürik asitte artış ve serum kreatininde artış kaydedilmiştir. Antitrombosit etkilerine ilaveten, tikagrelor adenosin yıkımını etkiler ve eritrosit tarafından adenosin uptake'inin inhibisyonu ile adenosin konsantrasyonu artırır. Bu etkileşim en çok sodyumdan bağımsız nükleozit transporter (ENT)-1'in inhibisyonu ile oluşur. Tikagrelorun ENT-1 ile adenosin uptake inhibisyonu tikagrelorun adenosin çekirdeği içermesine bağlıdır.

Kangrelor: Kangrelor intravenöz uygulanan P2Y12 inhibitörüdür. Tikagrelor gibi, kangrelor adenosin difosfatın bağlandığı bölgeden farklı reseptör bölgesine bağlanır ve P2Y12'nin reverzibil inhibitör-

rüdür. Tavsiye edilen yükleme dozuna rağmen, oral P2Y12 inhibitörleri maksimum trombosit inhibisyonu elde etmek için minimum 1-2 saat geçer ve ilaç sonlandırıldığında 3-7 günde trombosit aktivasyonu normale döner. Kangrelorun intravenöz bolus dozu yaklaşık 2 dk. içinde maksimum trombosit inhibisyonu sağlar. İnfüzyon sonlandırıldığında bir iki saat içerisinde normal trombosit aktivasyonuna ulaşır. Kangrelor 9 dakikadan daha az eliminasyon yarı ömrüne sahiptir ve kan-da ATP'az ile metabolize edilir. Bu nedenle karaciğer veya renal disfonksiyon kangrelorun farmakokinetiğini etkilemez. Normal trombosit fonksiyonuna hızlı dönüş diğer P2Y12 inhibitörlerine göre güvenli bir avantaj sağlar. Kimyasal yapısı tikagrelora benzediğinden, dispne kangrelor kullanımında da görülür; fakat yarı ömrü kısa olduğundan insidansı düşüktür.

Kangrelor klopidogrel ve prasugrel'in aktif metabolitlerinin bağlanmasını etkiler. Klopidogrel kangrelor ile birlikte verildiğinde tienopiridinlerin trombositleri irreversible inhibisyonunu azaltır. Bu aynı etkileşim prasugrel ile de görülür. Bu nedenle Kangrelor kullanılıyorsa infüzyon sonlandırılana kadar tienopiridinlerin yükleme dozunda verilmemesi önemlidir.

Antitrombosit İlaç Değişimi

Klopidogrel yerine daha güçlü P2Y12 inhibitörleri olan tikagrelor veya prasugrel gerekebilir. Bunların nedeni stent trombozu veya koroner olay için yüksek riskli vakalar, klopidogrelle genetik polimorfizm belirlenmesi, dirençsizlik veya uygun trombosit inhibisyonu gelişmemesini kapsar. Buna karşın, daha güçlü P2Y12 inhibitörlerinden klopidogrelle geçiş kanama cevabına göre ayarlanır. Akut koroner sendromu müteakiben ilk 12 ay değiştirilen ajanın etkinliği ve güvenliği tam olarak bilinmez. Genelde değişim önceki P2Y12 inhibitörünün son dozundan 24 saat sonra yapılır.

Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörleri

Fibrinojenin aktive Glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine bağlanması trombosit agregasyonunda son basamaktır ve akut koroner sendromlu hastalarda bu reseptörün inhibisyonu önemli bir hedeftir. Bu ajanların her biri intravenöz infüzyon olarak bulunur.

Absiksimab Glikoprotein IIb/IIIa reseptör-fibrinojen bağlanmasını bloke eden şimerik insan-sıçan monoklonal antikör Fab parçasıdır. Absiksimab Glikoprotein IIb/IIIa reseptöre irreversible bağlanır ve infüzyon sonlandırıldıktan yaklaşık 24 saat sonra trombosit fonksiyonu geriye döner. Glikoprotein IIb/IIIa reseptöre absiksimab bağlanma oranı yaklaşık 2:1'dir. Bu nedenle trombosit infüzyonu fazla absiksimabı absorbe eder ve büyük kanamalı olayların kontrolünde etkili olur.

Eptifibatid ve tirofiban sırasıyla peptid ve non-peptid Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleridir. Absiksimabla karşılaştırıldığında çok düşük molekül ağırlığına sahiptir. Bu ajanlar Glikoprotein IIb/IIIa reseptöre reversibl bağlanır. Bu nedenle trombosit fonksiyonunun tekrar kazanılması infüzyon sonlandırıldıktan 2-4 saat sonra olur. Bu ilaçların yüksek konsantrasyonlarda Glikoprotein IIb/IIIa reseptöre reversibl bağlanması fibrinojenin bağlanmasını önler. Trombosit transfüzyonu eptifibatid veya tirofiban kanamalarının kontrolünde yardımcı olmaz.

Kanama yanında Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri, eptifibatid ve tirofiban ile %0.5 ve absiksimab alan hastaların %1'inde trombositopeniye de neden olur. Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri heparin ile birlikte verildiğinde oluşan trombositopeni, heparinin neden olduğu trombositopeni (HIT)'den ayırt edilmelidir. Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleriyle oluşan trombositopeni HIT ile karşılaştırıldığında daha hızlı (saatler içerisinde) ve trombosit sayısı daha düşük (20.000) tür. HIT'li hastaların aksine trombositopeni absiksimabla oluşursa trombosit transfüzyonu verilebilir. Eptifibatid veya tirofibanla oluşan trombositopeni için trombosit infüzyonu kısıtlı iken, HIT'te zararlı olabilir.

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri DAPT uygulamasının başlangıcında yararlı olur fakat yüksek cTn'li riskli hastalar için rezerv tutulmalıdır. Günümüzde Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri az kullanılmaktadır.

NSTE-AKS'li hastalarda Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri yararlı bulunmamıştır ve bu hastalarda kullanılmamalıdır. Fibrinolitik ile Reperfüzyon yapılan STEMI'li hastalar Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında büyük kanama ve ICH'de önemli artışa sahiptir ve bu hastalarda kullanılmaz.

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımı gittikçe azaldığı halde, bu ilaçlar artan cTn'li NSTEMI için PCI uygulandığı veya P2Y12 inhibitörleri ile önyükleme yapılmamış STEMI ve bivalirudin tedavisi uygulanmamışlarda önemli yarar sağlar. Bu ajanlar büyük kanama riskini azaltmak için PCI işleminin izlediği durumda sonlandırılan unfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile verilmelidir.

Antikoagülanlar

AKS'li hastalarda en az 2 antitrombosit ajan kullanıldığı halde, tek antikoagülan ilaç da kullanılabilir. Günümüzde mevcut antikoagülanlar faktör Xa'yı inhibe ederek trombin üretimini önler. Oral antikoagülanların kullanımı diğer tromboembolik hastalıklar için yaygın iken akut koroner sendromda enjektabil ajanlar kullanılır. Akut koroner sendrom tedavisi için antikoagülanların kullanılması ve dozu Tablo 12-10'da özetlenmiştir.

Unfraksiyone heparin (UFH) yıllardır akut koroner sendromlu hastaların idaresinde yaygın olarak kullanılır. UFH molekülü yüksek oranda sülfatlanmış polisakkarittir. UFH 1000 kez pıhtılaşma faktör için afinitesini arttıran, tek Pentasakkarit zincir ile endojen antikoagülan antithrombine (AT) bağlanarak antikoagülan aktivitesini sağlar. Bu UFT-AT Kompleksi pıhtılaşma faktör IXa, Xa, XIa ve trombinin inhibe eder ve en önemlisi Xa ve trombin inhibisyonu sağlamasıdır.

Trombin inhibisyonu UFT-AT ile trombin molekülü arasında tersiyer bağlanmayı gerektirir. İnhibitör molekülün zincir uzunluğu en az 18 sakkarit uzunluğunda olmasını gerektirir. Bu ilave bağlanma faktör Xa'nın inhibisyonu için gereksizdir. Çoğu UFH molekülleri 45-50 sakkarit uzunluğunda olduğu için, UFH 1:1 oranında faktör Xa ve trombinin inhibe edebilir.

UFH'nin antikoagülan etkisi hastalar arasında önemli farklılık gösterebilir. Bu, makrofajlarla alınması, endotel hücreler ve plazma proteinleri ile UFH'nin bağlanmasına bağlıdır. Bu nedenle antikoagülan etkinin aPTT ile izlenmesi gerekir. aPTT değerlendirmesi iki tedavi aralığında olana kadar, 6 saatte bir ölçülmelidir ve sonra UFH tedavi süresi için her 24 saatte bir olmalıdır.

Genelde normal kontrol değerinin 1,5-2 katı aPTT tavsiye edilir. Doz ayarlaması yapılırsa aynı izleme

işlemi tekrarlanır. Trombosit sayımı HIT için günlük veya gūnaşırı izlenmelidir. HIT şūphesi varsa UFH sonlandırılmalıdır ve intravenöz direkt trombin inhibitörü ile antikoagülasyon sağlanmalıdır.

UFH dozu kanamayı azaltmak ve etkinliği maksimuma çıkarmak için değışebilir. Gūnümüzde UFH'nin tavsiye edilen dozu 60 Ü/kg (maksimum 4000 ünite başlangıç) intravenöz bolus ve 12 Ü/kg/saat (1000 Ü/saat maksimum) infūzyondur. Bu akut koroner sendrom teşhis veya kontrol stratejisine bakılmaksızın tavsiye edilen dozdur. Heparin 2000-5000 ünite bolus dozlarında uygun aktif pıhtılaşma zamanını (ACT) sürdürmek için perkūtan koroner mūdahale sırasında verilebilir. Heparin artı aspirinin, aspirin'in tek başına kullanıldığı NSTE-AKS'li hastalarla karşılaştırıldığında ölüm veya miyokardiyal enfarktüs riski heparin uygulanmış hastalarda %33 azalmıştır. Akut koroner sendromlu hastalarda heparin uygulanması standart hale gelmiştir.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH) antikoagūlan aktiviteyi sağlamak için önce AT'ye bağlanır. LMWH'ler UFH moleküllerinin kimyasal veya enzimatik depolimerizasyonu ile oluşur. Bu küçük molekül ağırlıklı parçaların karışımından oluşur. Bu parçaların çoğu 18 sakkarit uzunluğundan daha azdır. Sonuçta LMWH'lerin antikoagūlan aktivitesi, trombini inhibe edebilen birkaç parça ile çoğunlukla faktör Xa inhibisyonuna dayanır. LMWH ile Faktör Xa-trombin inhibisyonu 3:1 veya 4:1'dir.

UFH'lerle karşılaştırıldığında LMWH'ler rutin terapötik izlem gerekmeyen tahmin edilebilen antikoagūlan doz cevabı sağlar. LMWH uygulanan çoğu hastalar terapötik izleme gerektirmezken; anti Xa düzeyinin tespiti bazı hastalarda gerekli olabilir. Bunlar pediatrik, gebe, obez (190 kilogramdan fazla) ve şiddetli renal yetmezlikli (kreatinin klerensi <30 mL/dk.) hastalardır. Pediatrik ve gebe hastalar nadiren akut koroner sendroma sahipken; obez ve şiddetli renal yetmezlikli hastalarda akut koroner sendrom daha yaygındır. Hedef pik anti Xa düzeyi 3. dozdan 4 saat sonra 0,3-0,7 IU/mL'dir. Akut koroner sendromlu hastalar sadece birkaç gün antikoagūlan tedavi aldığı için, bu hastalarda anti Xa izlenmesi gerekli değildir. UFH ile karşılaştırıldığında LMWH'ler daha düşük HIT in-

sidansına sahiptir. HIT riski LMWH'de düşük olduğu halde trombosit sayımı yapılmalıdır.

LMWH'lerden **enoksaparin** akut koroner sendromlu hastalarda en fazla çalışlandır ve ACC/AHA rehberinde tavsiye edilen tek LMWH'dir. NSTE-AKS ve STEMI hastalarında enoksaparin destekleyen veriler bulunmaktadır. Maalesef enoksaparin dozu farklı durumlarda değışebilir. Maksimal etki ve güvenliği sağlayacak dozlarda kullanılmalıdır (Tablo 12-10).

NSTE-AKS'li hastalarda 3 gün 12 saatte bir 1 mg/kg SC enoksaparin kullanılır. Enoksaparin, İV UFH ile karşılaştırıldığında büyük kanama artışı olmaksızın 3 ve 6 ayda ölüm ve miyokardiyal enfarktüs riskinde yüzde 17 azalttığı tespit edilmiştir. NSTE-AKS'li hastalarda UFH ya da enoksaparin tavsiye edilir. Perkūtan koroner mūdahale uygulanan hastalarda işlem boyunca yeterli antikoagūlasyon sağlamak için intravenöz 0,3 mg/kg ilave enoksaparin verilmelidir. En az iki subkutan doz uygulanmış hastalarda 8 sa. içerisinde yapılacak perkūtan koroner mūdahale sırasında herhangi ilave antikoagūlan gereksizdir. Renal kreatinin klerensi 30 mL/dk'dan daha az olan hastalara enoksaparin 24 saatte bir uygulanmalıdır.

Fibrinolitikle reperfüzyon yapılan STEMI'li hastalarda enoksaparin ölüm ve Mİ riskini %17 azaltmıştır. STEMI'li hastalarda 30 mg intravenöz bolus enoksaparinden sonra 12 saatte bir 1 mg/kg subkutan doz verilmelidir. Enoksaparinin bolus dozu STEMI'li hastalarda gereklidir. 75 yaş üzeri ve şiddetli renal yetmezlikli hastalarda kanama riski yüksek olacağından doz ayarlanmalıdır (Tablo 12-10). PCI uygulanacak STEMI'li hastalarda enoksaparinin intravenöz 0,5 mg/kg tek dozu kullanılır ve UFH ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha az kanama ve mortalitede azalma tespit edilmiştir.

Fondaparinuxs AT bağlanmasını sağlayan ve aktive eden, sadece 5 sakkarit içeren sentetik bir moleküldür. Küçük molekülüne bağlı, sadece AT bağlandığından faktör Xa'yı inhibe eder ve trombine karşı etkisizdir. Fondaparinuxs terapötik izleme gerektirmez ve belirli antikoagūlan doz cevabı sağlar. Fondaparinuxsun trombositopeniye neden olduğu bildirilmesine rağmen oldukça nadir görülür.

Fondaparinux uzun yarı ömre sahip olduğundan günde bir kez subkutan doz 2,5 mg olarak verilir. Kreatinin klerensi 30 mL/dk'dan daha az hastalarda kullanılmaz.

NSTE-AKS hastalarında fondaparinux ile enoksaparinin benzer etkilere sahip olduğu ve fondaparinuxun daha az büyük kanamalara sebep olduğu gösterilmiştir. Fondaparinux kanama riski yüksek iskemili hastalarda düşünülebilir. Fondaparinux perkütan koroner müdahale yapılan hastalarda enoksaparin ile karşılaştırıldığında, kateterin neden olduğu trombozda önemli artışa neden olduğu için tavsiye edilmez. Bu nedenle perkütan koroner müdahale gerektiren hastalara fondaparinux verilecekse intravenöz UFH ilave dozları verilmelidir. Fibrinolitik ilaç verilen hastalarda, fondaparinux kullanımı UFH ile karşılaştırıldığında benzer etki ve güvenliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle STEMI hastalarında fondaparinux nadiren kullanılır.

Bivalirudin intravenöz verilen direkt trombin inhibitörüdür. Bivalirudin AT'ye bağlanmaz, UFH'ye ben-

zer, sadece serbest veya çözünebilir trombini inhibe etmez, aynı zamanda fibrine bağlı trombini de inhibe eder.

Bivalirudin sadece perkütan koroner müdahale uygulanan akut koroner sendromlu hastalarda kullanılır. NSTE-AKS'li hastalarda yapılan bir çalışmada GPIIb/IIIa inhibitörü+heparin ve GPIIb/IIIa inhibitörü+bivalirudin arasında etki ve güvenlikle ilgili bir fark görülmemiştir. Sonuçta bivalirudin ve GPIIb/IIIa kombinasyonu fiyat ve yarar eksikliğinden dolayı perkütan müdahale uygulanan NSTE-AKS'li hastalarda tavsiye edilmemektedir. Bivalirudin PCI'dan önce P2Y12 inhibitörü almayan hastalarda koruyucu değildir. STEMI için perkütan koroner müdahale yapılan hastalarda GPIIb/IIIa inhibitörü+bivalirudin kombinasyonu, UFH'le karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha az kanama ile benzer etkilere neden olur. Günümüzde STEMI'li hastalarda perkütan koroner müdahale için bivalirudin yerine UFH sıkça kullanılmaktadır.

Oral antikoagülanlar: tek veya ikili antitrombo-

Tablo 12-10. Antikoagülan ilaç kullanımı ve dozu

İlaç	STEMI		NSTE-AKS	
	Primer PKM	Fibrinolitik Reperfüzyon	Erken İnvazif Strateji	İskemi Odaklı Strateji
Bivalirudin	0,75 mg/kg İV bolus, ardından PKM tamamlanana kadar 1,75 mg/kg/saat İV infüzyon	Tavsiye yok	0,10 mg/kg İV bolus, ardından 0,25 mg/kg/saat İV infüzyonu PKM tamamlanana kadar devam ettir	Tavsiye yok
	CrCl 30 mL/dk'dan daha az (0,5 mL/s): İnfüzyonu 1 mg/kg/saate düşürün			
Enoksaparin	0,5 mg/kg bir kez İV bolus	30 mg İV bolus, ardından 8 güne kadar her 12 saatte bir 1 mg/kg SC veya hastaneden taburcu edilir	PKM'ye kadar her 12 saatte bir 1 mg/kg SC	Hastanede yatış süresi boyunca her 12 saatte bir 1 mg/kg SC
		SC dozları İV bolustan sonraki 15 dk. içinde başlatılmalıdır. İlk iki SC dozu 100 mg ile sınırlandırılmalıdır.	PKM, iki SC dozu verilmeden önce ortaya çıkarsa veya son doz PKM'den 8 saat veya daha uzun bir süre önce verildiyse 0,3 mg/kg İV bolus verilmelidir	İlk 30 mg İV bolus verilebilir

(Enoksaparin devamı)		CrCl 30 mL/dk'dan daha az (0,5 mL/s): 30 mg İV bolus, ardından her 24 saatte bir 1 mg/kg SC.	CrCl 30 mL/dk.dan az (0,5 mL/s): Her 24 saatte bir 1 mg/kg SC	CrCl 30 mL/dk.dan daha az (0,5 mL/s): Her 24 saatte bir 1 mg/kg SC
		75 yaş veya üzeri: İV bolus yok. Her 12 saatte bir 0,75 mg/kg SC'de başlayın.		
		İlk iki SC dozu 75 mg ile sınırlandırılmalıdır.		
		CrCl 30 mL/dak'dan daha az (0,5 mL/s) ve 75 yaş veya üzeri: Serum bolusu yok. Her 24 saatte bir 1 mg/kg'da başlayın. İlk doz 100 mg ile sınırlandırılmalıdır.		
Fondaparinux	Tavsiye yok	İlk doz 2,5 mg İV, ardından 8 güne kadar günde 2,5 mg SC veya hastaneden taburcu edilir.	PKM'ye kadar günlük 2,5 mg SC PKM zamanında: GP IIb/IIIa yok ise: İV UFH 85 Ü/kg† GP IIb/IIIa ile ise: İV UFH 60 Ü/kg†	8 güne kadar veya hastanede yatış süresi boyunca günde 2,5 mg SC
Fraksiyone edilmemiş heparin	Terapötik ACT elde etmek için GP IIb/IIIa: 70-100 Ü/kg İV bolus yok			
	GP IIb/IIIa: Terapötik ACT elde etmek için 50-70 Ü/kg İV bolus	60 Ü/kg (maksimum başlangıç bolusu: 4000 Ü) İV bolus, ardından 12 Ü/kg/saat (maksimum başlangıç infüzyon hızı: 1000 Ü/saat)	60 Ü/kg (maksimum başlangıç bolusu: 4000 ünite) İV bolus, ardından 12 Ü/kg/saat (maksimum başlangıç infüzyon hızı: 1000 Ü/saat)	60 Ü/kg (maksimum başlangıç bolusu: 4000 ünite) İV bolus, ardından 12 Ü/kg/saat (maksimum başlangıç infüzyon hızı: 1000 Ü/saat)

ACT, Aktif Pıhtılaşma Süresi. CrCl, Kreatin Klerensi. GP, Glikoprotein. İV, İntravenöz. NSTE-ACS, Non-ST-Segment Elevasyon Akut Koroner Sendrom. SC, Subkütan. PKM, Perkütan Koroner Müdahale. STEMI, ST-Segment elevasyon Miyokardial İnfarktüs. UFH, Fraksiyone Edilmemiş Heparin.Ü: Ünite.

Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e*. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.

sit tedaviye oral antikoagülan veya trombin antagonistlerinin ilavesi kardiyovasküler hastalık riskini azaltır fakat kanama riski artar. Sonuç olarak akut koroner sendroma müteakiben kronik antikoagülan kullanılması rutin değildir. Akut koroner sendrom sonrası tromboz riski devam ettiğinden dolayı bu alanda yapılacak çalışmalar oldukça önemlidir. Henüz etkinlik ve güvenlik profili tespit edilememiştir.

İskemik Olayların Sekonder Önlenmesi

Çoğu hastalar için akut koroner sendrom olayının ilk 24 saatinde reperfüzyon, antitrombotik tedavi, ve akut destekleyici müdahaleler uygulanır. Akut koroner sendrom teşhisinden sonra, hastaların aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa (ASCVD) sahip olduğu düşünülmeli ve derhal müdahale edilmelidir. Çünkü bu hastalar yüksek risk altındadır. Sekonder önleme stratejileri antiiskemik, antitrombosit, lipid düşürücü ve antihipertansif tedavileri kapsar (Tablo 12-11). Mortalite, kalp yetmezliği, tekrarlayan enfarktüs, veya inme ve stent trombozunu azaltmak için spesifik farmakoterapi başlanmalıdır. Kullanılacak ilaçlar DAPT, Beta bloker, ADEİ ya da ARB ve statinleri kapsamalıdır. Ayrıca kısa etkili nitrogliserin akut anjina olaylarını azaltmak için reçete edilmelidir. Bazı hastalarda aldosteron antagonistlerinin kullanılması gerekli olabilir.

Fiziksel aktivite, diyet değişikliği, kilo kaybı, kan basıncı düzenlenmesi, ve sigara içiminin sonlandırılması tüm hastalarda başlatılmalıdır. Proton pompa inhibitörleri DAPT uygulamasına bağlı gastrointestinal kanama için yüksek riskli hastalarda koruyucu yarar sağlar. Tüm hastalar COX-2 selektifli nonsteroidal antienflamatuar ilaçların kronik kullanımından sakınmalıdır çünkü bunlar kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların artmasına neden olur.

İkili Antitrombosit Tedavi (DAPT) Süresi

Genelde DAPT kısa süreli kanama riski yüksek olan düşük iskemik riskli hastalar için uygundur. Buna karşın uzun süreli DAPT kanama riski yüksek olmayan daha yüksek iskemik riskli hastalarda uygun olabilir. Akut koroner sendroma müteakiben iskemi riski yüksek olduğu için, aspirin+P2Y12 reseptör inhibitörü ile DAPT minimum 12 ay akut koroner sendrom için tedavi gören hastalarda endikedir.

Fibrinoliz ile tedavi edilen STEMI'li hastalar için DAPT'nin minimum tavsiye edilen süresi 14 gündür.

12 aydan fazla DAPT tedavisi düşük kanama riskine sahip ise daha yüksek iskemi riskindeki hastalar için uygun olabilir. Bu uygulamaya hem iskemi hem de kanama riski göz önünde bulundurularak karar verilir. Akut koroner sendromdan sonra, tikagrelorun günde 2 kez 90 mg bir yıl süreyle kullanılması uygun görülmüştür.

Kolesterol Kontrolü

Statinler akut koroner sendroma müteakiben, total mortalite, kardiyovasküler mortalite, miyokardiyal enfarktüs ve inmeyi azaltmıştır. Yapılan çalışmalarda miyokardiyal enfarktüsü müteakiben sekonder önlemede statinlerin değerli olduğu belirlenmiştir ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C)'de her %1'lik azalma ASKVH riskinde yaklaşık %1'lik azalma sağlar. 4 aylık statin tedavisinin %19 mortaliteyi azaltıcı yararlı etkisi görülmüştür. Bu nedenle yüksek yoğunlukta statin tedavisi hastanede yatış süresince başlanmalıdır. Bu uygulamada risk azalması kolesterol konsantrasyonuna bakılmaksızın oluşur. Bu nedenle akut koroner sendromlu tüm hastalar maksimum tolere edilen statinlerin en yüksek dozunu almalıdır.

Akut koroner sendrom görüldüğünde düşük-orta yoğunlukta statini önceden alan bu hastalarda, yüksek yoğun statin tedavisine geçilmelidir. Statine dirençsiz ve statin ile ilgili yan tesirleri olan yüksek akut koroner sendromlu hastalar için orta yoğunlukta statin veya yüksek yoğunluklu statinlerin daha düşük dozlarının kullanılması düşünülebilir. 75 yaşından büyük hastalara başlangıç tedavisi olarak orta yoğunlukta statin reçete edilebilir çünkü bunlarda ilaç yan tesiri riski yüksektir.

LDL kolesterol düzeyi statin tedavisine başlandıktan 4-6 hafta sonra yeniden değerlendirilmelidir. Akut koroner sendromun ilk 24 saati içerisinde normal lipit konsantrasyonuna ulaşılmalıdır. LDL kolesterolü statin+ezetimib kombinasyonuna rağmen yüksekse PCSK9 inhibitörlerinin (ör, alirosumab) ilavesi uygundur.

ADEİ veya ARB

MI'ye müteakiben ADEİ'ler mortalite, yeniden enfarktüs oluşma oranı ve kalp yetmezliğini azaltır.

ADEİ'lerin miyokardiyal enfarktüsün ilk 48 saati içerisinde uygulanması mortaliteyi düşürür. Akut koroner sendromun erken fazında kalp yetmezliği semptomlu veya sol ventrikül disfonksiyonlu (LVEF %40) hastalarda ADEİ'ler seçilecek ilaçlardır. Bu nedenle ADEİ ile tedavi miyokardiyal enfarktüsle tüm hastalar ve eş zamanlı HFrEF, hipertansiyon, DM veya stabil kronik böbrek hastalığı olanlarda tavsiye edilir. Miyokardiyal enfarktüs geçiren ve ikincil hastalığı olmayanlarda bile uygundur. ADEİ'leri tolere edemeyen hastalarda ARB'ler de kullanılabilir.

ADEİ ve ARB iyi tolere edildiği halde, önemli yan etki gelişimi için yakinen izlemek önemlidir. ADEİ ve ARB ile ilgili en genel yan etkirler renal fonksiyon kötüleşmesi ve hipotansiyondur. Hiperkalemi de gelişebilir ve bu akut renal hasarlı hastalarda daha fazla görülür. Bu nedenle renal fonksiyon, potasyum düzeyleri ve kan basıncının izlenmesi başlangıç ve doz ayarlamasına müteakiben 1-2 hafta yapılmalıdır. ADEİ'ler anjiyoödem ve kronik öksürük gibi yan etkilere sahiptir, bunlar ARB'lerde daha az görülür.

Aldosteron Antagonistleri

Eplerenon veya spironolakton aldosteron seviyesinin yükseldiği, ADEİ (veya ARB) ve beta bloker tedavisi gören KY, DM veya sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda, mortaliteyi azaltmak için, miyokardiyal enfarktüsü müteakip ilk 14 gün içerisinde düşünülmelidir. Miyokardiyal enfarktüs sonrası aldosteron antagonistlerinin kardiyovasküler mortalite ve tüm mortalite riskini %18 azalttığı ve yeni veya kötüleşmiş kalp yetmezliği riskini %26 düşürdüğü gösterilmiştir. Aldosteron antagonistleri ile tedavi edilen kalp yetmezlikli ve yetmezlikli hastalarda mortalite düştüğü halde, özellikle kalp yetmezlikli hastalarda oldukça önemlidir.

Eplerenon ve spironolakton aldosteronun bağlandığı mineralokortikoid reseptörü (MR) bloke ederler. Spironolakton MR reseptörler dışında progesteron ve androjen reseptörlerine de bağlanan nonspesifik steroid hormon reseptör antagonistidir ve erkeklerde jinekomasti ve kadınlarda menstrüel düzensizliklere neden olabilir. Buna karşın eplerenon sadece mineralokortikoid reseptörlere bağlanan selektif aldosteron antagonistidir. Bu nedenle jinekomasti, seksüel disfonksiyon

ve menstrüel düzensizlik riski çok azdır. Aldosteron antagonistleri hiperkalemi riskini iki kat artırır. Bu nedenle serum potasyum konsantrasyonu yüksek, miyokardiyal enfarktüs geçirmiş hastalarda aldosteron antagonistleri kullanılmaz. Miyokardiyal enfarktüs sonrası hastalarda aldosteron antagonistleri için diğer kontrendikasyon erkeklerde serum kreatin düzeyi 2.5 mg/dL'den, kadınlarda 2 mg/dL'den daha fazla olması; veya kreatinin klerensi <30 mL/dk. olmasıdır. Hiperkalemi riskinden dolayı, özellikle kronik böbrek hastalarında, hem serum potasyum düzeyi hem de renal fonksiyonu dikkatlice izlenmelidir.

Eplerenon spironolaktona göre daha pahalıdır fakat yan etki riski daha az olduğundan klinikte tercih edilebilir.

Nitrogliserin

Tüm hastalarda akut anjinal semptomları gidermek için dilaltı tablet veya spreyler şeklinde kısa etkili nitrogliserin reçete edilir. Uzun etkili nitratlar akut koroner sendromlu hastalarda yeniden anjina semptomlarının gelişmesini önler. Uzun etkili nitratlar varyant anjinada anjina olaylarını önlemek ve sıklığını azaltmak için tavsiye edilir.

Tablo 12-11. Akut koroner sendrom semptomlarını ve riskini azaltacak ilaçlar

İlaç	ACS Hastalarında Endikasyon (Tavsiye Sınıfı)	Kontrendikasyon/Dikkat	Doz	Yan Etkiler
Aspirin	Kontrendikasyonu olmayan tüm hastalar	Aspirin veya NSAİİ'lara karşı aşırı duyarlılık Astım, rinit ve nazal polip öyküsü Üst GI kanama öyküsü Kanama bozukluğu/aktif kanama	81 mg günde bir kez	Dispepsi, GİS kanaması
P2Y12 İnhibitorleri	Kontrendikasyonu olmayan tüm hastalar	Tienopiridin aşırı duyarlılığı Kanama bozukluğu/aktif kanama Önceki kafa içi kanama Prasugrel: önceki TIA veya inme Tikagrelor: günde 100 mg'dan fazla aspirin dozları; güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya indükleyicileri	Günde bir kez 75 mg klopidoğrel Prasugrel günde bir kez 10 mg; 60 kg'dan az ağırlık: Günde 5 mg Tikagrelor 90 mg günde iki kez	Kanama, döküntü Tikagrelor: Dispne, ventriküler duraklamalar, bradikardi
β-blokerler	Kontrendikasyonu olmayan tüm hastalar	Kalp yetmezliği belirtileri Düşük kalp debisi durumu Yüksek dereceli AV bloğu Aktif astım veya reaktif hava yolu hastalığı	Karvedilol 6.25 mg günde iki kez; hedef doz (HFrEF'li hastalarda): tolere edildiği kadar günde iki kez 25 mg Metoprolol 2-3 gün boyunca 6-12 saatte bir 25-50 mg, daha sonra bir kez (metoprolol süksinat) veya günde iki kez (metoprolol tartrat); hedef doz (HFrEF'li hastalarda): günde 200 mg Eşzamanlı HFrEF'si olan hastalarda süresiz olarak en az 3 yıl tedaviye devam edin. Diğer β-blokerler düşünülebilir; HFrEF'li hastalarda metoprolol kullanın.	Hipotansiyon, kalp yetmezliği, bradikardi, kardiyojenik şok, AV blok, astım alevlenmesi veya reaktif hava yolu hastalığı
Statinler	Kontrendikasyonu olmayan tüm hastalar	Aktif karaciğer hastalığı Gebelik Emzirme Fibrat ile birlikte kullanım	Atorvastatin günlük 80 mg Rosuvastatin günlük 20-40 mg	GI rahatsızlık, artralji, miyalji, kas-iskelet ağrısı, hepatotoksisite

Kolesterol yönetimi için nonstatin tedaviler	Maksimum tolere edilen statin tedavisinde LDL-C'si 70 mg/dL'den (1.81 mmol/L) yüksek olan çok yüksek ASCVD riski (örn., ACS sonrası) olan hastalar	Aşırı duyarlılık Simvastatin/ ezetimib: güçlü CYP3A4 inhibitörleri	Ezetimib günde 10 mg Simvastatin 40 mg/ezetimib 10 mg Alirokumab 75 mg SC 2 haftada bir	Ezetimib ve kombinasyonu: GI rahatsızlık, artralji, miyalji, kas-iskelet ağrısı Alirokumab: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, aşırı duyarlılık
ADE İnhibitörleri	Kontrendikasyonu olmayan tüm hastalar	Hipotansiyon Böbrek yetmezliği Hiperkalemi	Lisinopril günde 2.5-5 mg; hedef doz: Günde 10-40 mg Kaptopril 6.25-12.5 mg günde üç kez; hedef doz: Günde üç kez 25-50 mg Ramipril 2.5 mg günde iki kez; hedef doz: Günde iki kez 5 mg Günde 0.5-1 mg trandolapril; hedef doz: Günde 4 mg	Hipotansiyon, hipertansiyon, hiperkalemi, kötüleşen böbrek fonksiyonu, kronik öksürük, anjiyoödem
ARB'ler	ADE inhibitörlerine tolerans göstermeyen hastalar	Hipotansiyon Böbrek yetmezliği Hiperkalemi	Valsartan günde iki kez 20 mg; hedef doz: 160 mg günde iki kez	Hipotansiyon, hipertansiyon, hiperkalemi, kötüleşen böbrek fonksiyonu
Aldosteron Antagonistleri	LVEF %40 (0,40) veya daha az olan ve DM veya KY semptomları olan hastalar	Yüksek serum kreatinin Erkekler: 2.5 mg/dL (221 µmol/L) veya daha fazla Kadınlar: 2.0 mg/dL (177 µmol/L) veya daha fazla CrCl 30 mL/dk. (0,5 mL/s) veya daha az Serum potasyum 5.0 mEq/L (mmol/L) veya daha fazla	Eplerenon günlük 25 mg; hedef doz: Günde 50 mg Spironolakton günlük 12.5-25 mg; hedef doz: Günde 25-50 mg	Hiperkalemi, kötüleşen böbrek fonksiyonu
Nitrogliserin	Kontrendikasyonu olmayan tüm hastalar	Hipotansiyon Yakın zamanda PDE5 inhibitörü kullanımından kaçının Avanafil: 12 saat içinde Sildenafil: 24 saat içinde Vardenafil: 24 saat içinde Tadalafil: 48 saat içinde	SL: Her 5 dakikada bir 0,3-0,4 mg, 3 doza kadar PRN	Kızarma, baş ağrısı, hipotansiyon, taşikardi

ACS, Akut Koroner Sendrom. AV, Atrioventriküler. ASCVD, Aterosklerotik Damar Hastalığı. CrCl, Kreatin Klerensi. CYP3A4, Sitokrom p450 İzoenzim 3A4. DM, Diabetes Mellitus. GI, Gastrointestinal. HF, kalp yetmezliği. HFrEF, kalp yetmezliği azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile. LVEF, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu. NSAİİ, Nonsteroidal Antiinflatuar İlaç. PDE5, Fosfodiesteraz-5. PRN, as needed. SC, Subkutan. PRN, gerektiği gibi. TIA, geçici iskemik atak.

Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e*. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Bullock, S., & Manias, E. (2013). Fundamentals of pharmacology. Pearson Higher Education AU.
- Cacciapuoti, F. (2017). Trimetazidine, Ranolazine, Ivabradine Antagonize Stable Coronary Artery Disease Otherwise from Conventional Anti-Ischemic Drugs. *Journal of Cardiology and Therapy*, 4(5), 688-692.
- Cavallino, C., Facchini, M., Veia, A., Bacchini, S., Rognoni, A., Rametta, F., ... & S Bongo, A. (2015). New anti-anginal drugs: ranolazine. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)*, 13(1), 14-20.
- Charlier, R. (2012). Antianginal drugs: pathophysiological, haemodynamic, methodological, pharmacological, biochemical and clinical basis for their use in human therapeutics (Vol. 31). Springer Science & Business Media.
- Charlton, M., & Thompson, J. (2018). Drugs acting on the heart: antihypertensive drugs. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*.
- Ciapponi, A., R. Pizarro, and J. Harrison. (2017) WITHDRAWN: Trimetazidine for stable angina. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. CD003614-CD003614.
- Clark, M. A., Finkel, R. S., Rey, J. A., & Whalen, K. (Eds.). (2012). *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
- Ferrari, R., Pavasini, R., Camici, P. G., Crea, F., Danchin, N., Pinto, F., ... & Fox, K. (2018). Anti-anginal drugs—beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *European heart journal*, 40(2), 190-194.
- Fragasso, G., Margonato, A., Spoladore, R., & Lopaschuk, G. D. (2018). Metabolic effects of cardiovascular drugs. *Trends in cardiovascular medicine*.
- Giannopoulos, A. A., Giannoglou, G. D., & Chatzizisis, Y. S. (2016). Refractory angina: new drugs on the block.
- Glezer, M. G., & Vygodin, V. A. (2018). Anti-Anginal Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine Modified Release 80 Mg Once Daily in Stable Angina Patients in Real-World Practice. *Advances in therapy*, 35(9), 1368-1377.
- Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
- Gowdak, L. H. W. (2018). Focus on trimetazidine in acute coronary syndrome. *Heart and Metabolism*.
- Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2009). *Pharmacology: lippincott illustrated reviews*.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
- Mody, P., Sidhu, M. S., Brilakis, E. S., Sacco, J. D., Banerjee, S., & Boden, W. E. (2016). Antianginal Agents for the Management of Stable Ischemic Heart Disease. *Cardiology in review*, 24(4), 177-189.
- Moreyra, A. E., & Kostis, W. J. (2018). Iatrogenicity and Antianginal Drugs. Iatrogenicity: Causes and Consequences of Iatrogenesis in Cardiovascular Medicine, 188.
- Pavasini, R., Camici, P. G., Crea, F., Danchin, N., Fox, K., Manolis, A. J., ... & Balla, C. (2018). Anti-anginal drugs: Systematic review and clinical implications. *International journal of cardiology*.
- Rousan, T. A., Mathew, S. T., & Thadani, U. (2016). The risk of cardiovascular side effects with anti-anginal drugs. *Expert opinion on drug safety*, 15(12), 1609-1623.
- Singh, B. N., & Wadhani, N. (2004). Antiarrhythmic and proarrhythmic properties of QT-prolonging antianginal drugs. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 9(1 suppl), S85-S97.
- Whalen, K. (2018). *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Zarifis, J., Kallistratos, M., Katsivas, A., & investigators of the Prospective, Non-interventional, Observational Study of the Antianginal Efficacy of Ivabradine During a 4-Month Treatment of a Greek Population with Coronary Artery Disease. (2016). Antianginal efficacy of ivabradine/metoprolol combination in patients with stable angina. *Clinical cardiology*, 39(12), 697-702.

KALP YETMEZLİĞİNİN FİZYOPATOFARMAKOLOJİSİ

13

Kalp yetmezliği (KY) ventriküllerin dolum veya kontraksiyonunu bozan kalbin yapısı veya fonksiyonunda herhangi bir anormaliteyle sonuçlanan ilerleyici klinik bir sendromdur. İki tip kalp yetmezliği bulunur. Hastaların çoğunda **sistolik disfonksiyon (azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, HFrEF)** mevcuttur ve kalbin kontraktilesi azalmıştır. Kalp yetmezlikli hastaların yaklaşık yarısında ise kalbin gevşeme (lusitropik) özelliklerinde bozukluk veya **di-yastolik disfonksiyon mevcuttur (korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, HFpEF)**.

KY sistolik fonksiyon, diyastolik fonksiyon veya her ikisindeki anormaliteyle meydana gelebilir. Ventrikül diyastolü (dolum), ventrikül sistolü (kontraksiyon) veya her ikisini etkileyen hastalıklar KY'ye yol açabilir. KY perikard, kalp kapakçığı ve miyokardı etkileyen birçok kardiyak bozukluk için son genel yolaktır. KY'nin her iki tipinde de patolojik işlevler ve temel klinik belirtiler (yorgunluk, dispne ve hacim artışı) benzerdir ve başlatıcı nedenlerden bağımsız olduğu görülür. Ancak KY tedavisi, bozukluğun predominant mekanizmasının sistolik veya diyastolik olmasına göre farklılık gösterir.

ETİYOLOJİSİ

KY kalbin kasılma (sistolik fonksiyon) ve/veya gevşemesini (diyastolik disfonksiyon) etkileyen herhangi bir bozuklukla meydana gelebilir (Tablo 13-1). Azalmış sistolik fonksiyonlu KY (azalmış LVEF) hastalığın bilinen klasik şeklidir ve günümüzde HFrEF olarak ifade edilir. KY hastalarının yarısına kadarı HFpEF olarak tanımlanan diyastolik disfonksiyonlu korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonuna sahiptir. HFpEF'li hastalar genellikle yaşlılar, bayanlar, obezlerdir ve hipertansiyon, atrial fibrilasyon ve diyabet hastalığına sahiptirler. Mortalite HFpEF'li hastalar ile HFrEF'lilerde benzerdir ve hipertansiyon koroner hastalıklara göre daha fazla görülür.

HFrEF'de koroner arter hastalıkları en genel nedendir (%75). Miyokardiyal enfarktüs (MI) etkilenen miyokardiyal hücrelerin ölümüne bağlı kas kitlesinde azalmaya yol açar. Kontraktilitenin bozulma derecesi enfarktüs genişliğine bağlıdır. Sağlam miyokard kalp debisini sürdürmek için kompensatuvar *remodelinge* uğrar, KY sendromunu başlatan maladaptif işlemlerle sonuçlanır ve ilave kalp hasarına yol açar. Miyokardiyal iskemi ve enfarktüs ventrikül sertliğini artırarak ve ventrikül gevşemesini bozarak kalbin diyastolik özelliğini de etkiler. Bu nedenle, MI sıkça sistolik ve diyastolik disfonksiyonla sonuçlanır.

Bozulmuş sistolik fonksiyon dilate kardiyomiopatinin temel özelliğidir. Azalan kontraktilite nedeni çoğu zaman bilinmediği halde histolojik incelemelerde genelde intersitisyel fibröz, selüler infiltrasyon, selüler hipertrofi ve miyokardiyal dejenerasyon gibi anormaliteler görülür.

Basınç veya hacim artışı kontraktiliteyi normale döndürmek için ventriküler hipertrofiye neden olur. Basınç veya hacim artışı kalıcı ise *remodeling* işlemi hipertrofi olmuş miyokard hücrelerinin şeklinde değişikliklerle sonuçlanır ve ekstraselüler matrikste artan kollajen depolanması ile ilgilidir. Bu nedenle, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon bozulur. Basınç artışı sistemik veya pulmoner hipertansiyon veya semilunar stenozunu bağlı gelişir.

Hipertansiyon (HT) hem HFrEF hem de HFpEF'nin önemli nedenidir. HT iskemik kalp hastalığı için önemli risk faktörüdür ve koroner arter hastalığı olanların çoğunda görülür.

FİZYOPATOLOJİSİ

Kalp yetmezliğinin fiziopatolojisini anlamak için normal kalp fonksiyonunun bilinmesi gerekir.

Tablo 13-1: Kronik kalp yetmezliğinin nedenleri
Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFrEF)
Koroner arter hastalığı (MI veya miyokardiyal iskemisi)
Dilate kardiyomiyopatiler (ilaçla indüklenen, aritmi, viral enfeksiyonlara bağlı veya postpartum)
Basınç yüklenmesi (sistemik veya pulmoner hipertansiyon, aort veya pulmoner kapak stenozu)
Volüm yüklenmesi (kapak regürjitasyonu, şantlar, yüksek outputlu durumlar)
Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF)
Artmış ventriküler sertlik
Ventriküler hipertrofi (hipertrofik kardiyomiyopati, hipertansiyon)
İnfiltratif miyokardiyal hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz, depo hastalıkları, endomiyokardiyal fibrozis)
Koroner arter hastalığı
Mitral veya triküspit kapak stenozu
Perikardiyal hastalık (perikardit, perikardiyal tamponat)
<i>Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.</i>

Normal Kalp Kontraktilitesinin Kontrolü

Kalp kasının kontraksiyon gücü kalp sarkomerinde aktin ve miyozin filamentlerinin hareketiyle sonuçlanan birçok işlevle belirlenir (Şekil 13-1). Kontraksiyon kalp siklusunun sistol fazında aktin-miyozin etkileşimiyle sonuçlanan aktin-troponin-tropomiyozin sistemi ile aktive kalsiyumun etkileşimi ile meydana gelir. Kalsiyum, sarkoplazmik retikulumdan (SR) salıverilir. Salıverilen miktarı, SR'de depolanmış miktar ve aksiyon potansiyeli boyunca hücreye giren başlatıcı Ca^{2+} miktarına bağlıdır.

Kontraktil Proteinlerin Kalsiyum Duyarlılığı

Ca^{2+} duyarlılığının belirleyicileri (miyofibrillerinin kısalmasının sitoplazmik Ca^{2+} ile ilişkisi) tam olarak bilinmemektedir fakat birçok ilacın *in vitro* Ca^{2+} duyarlılığını etkilediği gösterilmiştir. **Levosimendan** Ca^{2+} duyarlılığını artıran (fosfodiesterazı da inhibe eder) ve kalp yetmezliğinde semptomları azaltan bir ilaçtır.

Sarkoplazmik Retikulumdan Salıverilen Ca^{2+} Miktarı

Aksiyon potansiyeli boyunca Ca^{2+} girişiyle oluşan serbest sitoplazmik Ca^{2+} 'daki küçük artış kalp sarkop-

lazmik retikulum (SR) membranındaki ryanodin-duyarlı kalsiyum kanallarının (RyR2) açılmasını ve sitoplazmaya büyük miktarda iyonların salıverilmesini tetikler. Salıverilen miktar, SR'de depolanmış miktar ve hücreye giren tetikleyici Ca^{2+} miktarı ile orantılıdır. Ryanodin kalp SR kanallarından Ca^{2+} salıverilmesini etkileyen güçlü negatif inotropik bir bitkisel alkaloidtir

Sarkoplazmik Retikulumda Depolanmış Ca^{2+} Miktarı

SR membranı, sarkoplazmik retikulum Ca^{2+} -ATPaz (SERCA) olarak bilinen çok etkin Ca^{2+} uptake transporterı bulundurur. Bu pompa SR'ye Ca^{2+} pompalayaarak diyastolde serbest sitoplazmik kalsiyum düzeyinin azalmasını sağlar. SERCA normalde fosfolamban ile inhibe edilir ve protein kinaz A ile fosfolambanın fosforilasyonu (ör. β agonistler ile) bu inhibisyonu kaldırır. SR'deki Ca^{2+} miktarı sempatik sinir sistemi aktivitesinden etkilenir. Ca^{2+} hücre içine voltajla çalışan membran kalsiyum kanalları ile girer ve hücre dışına hücre membranındaki Na^{+} - Ca^{2+} değiş tokuş mekanizması ile çıkar. SR'den salıverilen Ca^{2+} miktarı ise RyR'nin başlatıcı Ca^{2+} 'a olan cevabına bağlıdır.

Başlatıcı Kalsiyum Miktarı

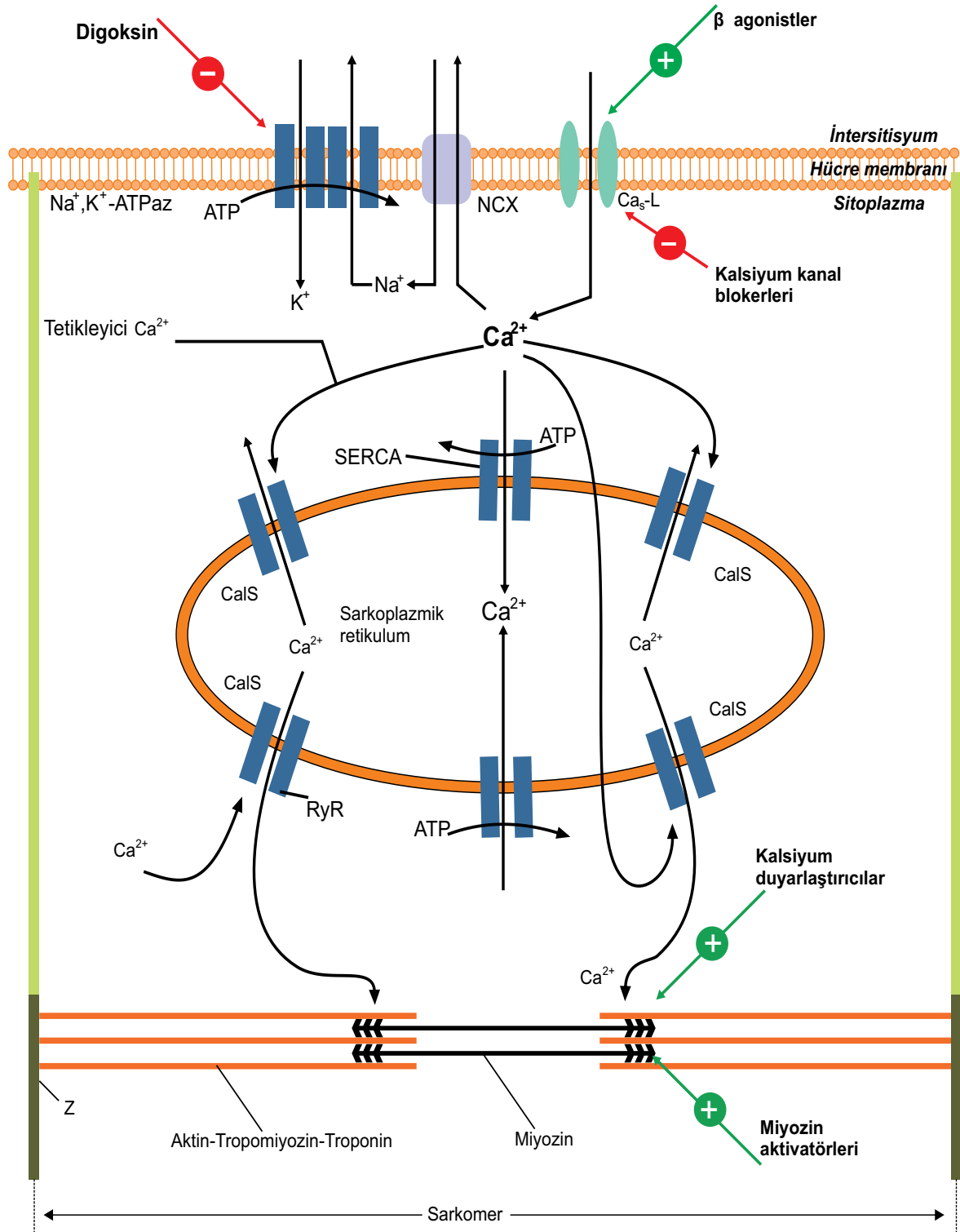
Hücreye giren başlatıcı Ca^{2+} miktarı membran kalsiyum kanallarının (özellikle L tipi) aktivitelerine ve açılma sürelerine bağlıdır. Sempatomimetikler bu kanallar üzerindeki etkileri ile Ca^{2+} girişinde artışa neden olurlar. Buna karşın, kalsiyum kanal blokerleri girişi inhibe eder ve kontraktiliteyi deprese ederler.

Na^{+} - K^{+} ATPaz Aktivitesi

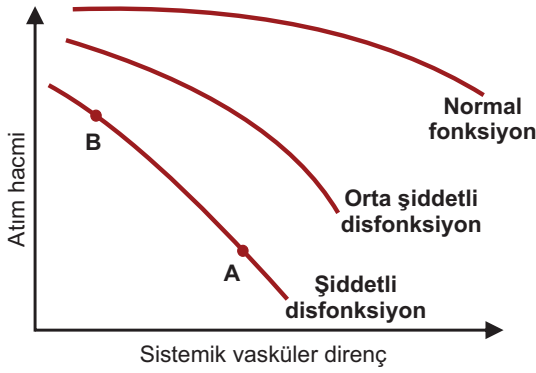
Sodyum kalp kası hücreleri içine voltaja bağlı kanallarla girer ve Na^{+} - K^{+} ATPaz pompası ile hücre dışına çıkar. Hücrede sodyum konsantrasyonunun ana belirleyicisi Na^{+} - K^{+} -ATPaz pompasıdır. Kalp glikozitleri bu pompayı inhibe ederek etkilerini gösterir.

Na^{+} - Ca^{2+} Değiş Tokuş Aktivitesi

Bu antiporter (NCX) sitoplazmadan ekstraselüler bölgeye konsantrasyon gradiente karşı kalsiyumu hareket ettirmek için sodyum gradientini kullanır. Bu iyonların ekstraselüler konsantrasyonları fizyolojik şartlar altında intraselüler konsantrasyonlarından çok daha az değişkendir. Bu transport, intraselüler sodyum



Şekil 13-1: Kardiyak kontraktile ve ilaçların etki yerleri. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

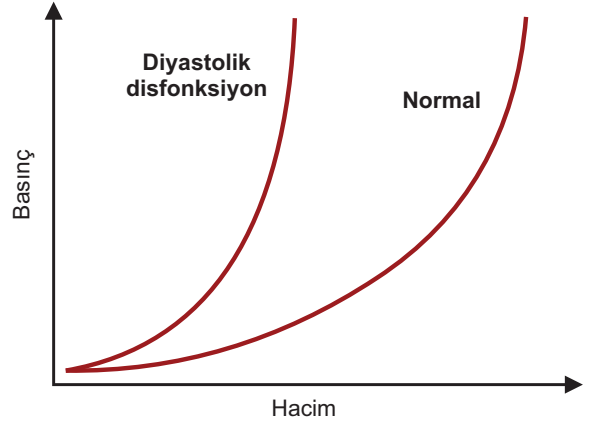


Şekil 13-2: Vurum hacmi ile sistemik vasküler rezistans arasında ters ilişki vardır. Sol ventrikül disfonksiyonu şiddetlen-
dikçe vurum hacmi ile SVR arasındaki ters ilişki daha önemli hale gelir (B>A). Görsel, Dipiro, Joseph T., et al (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e.* New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.

konsantrasyonuna bağlıdır.

Kalp debisi (KD) birim zamanda ejekte edilen kan hacmi (L/dk.) olarak ifade edilir ve kalp hızı (KH) ve vurum hacmi (SV) çarpımıdır ($KD = KH \times SV$). KD ile ortalama arteriyel basınç arasındaki ilişki ise $OAB = KD \times \text{sistemik vasküler rezistans (SVR)}$ şeklindedir.

KH otonomik sinir sistemi ile kontrol edilir. Sistolde ejekte edilen kan hacmi (SV) önyük, ardyük ve kontraktiliteye bağlıdır. Frank-Starling mekanizması ile ifade edilen kalbin kontraksiyon gücünü değiştirebilmesi önyükteki değişikliklere bağlıdır. Miyokardiyal sarkomer uzunluğu arttığı için, kalın ve ince miyoflamentler arasında çapraz bağların sayısı artar ve kontraksiyon gücünde artış meydana gelir. Sarkomer uzunluğu ventrikülde başlıca kan hacmi ile belirlenir. Bu nedenle sol ventrikül sonu diyastolik hacim (LVEDV) önyükün ana belirleyicisidir. Normal kalpte, önyük cevap diyastolik hacimdeki küçük artışın KD’de büyük artışla sonuçlandığı temel kompensatuvar mekanizmadır. Kalpte basınç ile hacim arasındaki ilişkiden dolayı, sol ventrikül diyastol sonu basınç (LVEDP) önyükün tahmin edilmesinde kullanılır. Klinik olarak LVEDP tahmininde kullanılan hemodinamik ölçüm pulmoner arter oklüzyon basıncı (PAOP) olarak da bilinen pullmoner kapiller wedge basıncıdır (PCVP). Ardyük ventrikül tarafından kanın ejeksiyonunu önleyen güçlerin toplamı olarak bilinen daha kompleks bir



Şekil 13-3: Normal ve diyastolik disfonksiyonlu hastada diyastolik basınç-hacim ilişkisi. Görsel, Dipiro, Joseph T., et al (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e.* New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.

fizyolojik kavramdır. Ardyükün ana unsurları ejeksiyon inpedans, duvar gerilimi ve bölgesel duvar şeklidir. Sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda ardyük ile SV arasında ters bir ilişki vardır (Şekil 13-2). Kontraktilite gerilim gelişmesi ve lif kısalmasını ifade eden kalp kasının intrinsik özelliğidir.

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği (HFpEF)

HFpEF, miyokardiyal gevşeme ve dolumun bozukluğunda gelişen KY tipidir. Yani **diyastolik disfonksiyon**la karakterizedir. KY hastalarının yarısından fazlası HFpEF hastalarıdır. Ventrikül venöz sistemden uygun hacimde kan alamaz, düşük basınçta dolum ve/veya normal SV’yi sürdüremez. Şiddetli olaylarda, HFpEF KY semptomlarına sahiptir. Orta derecede HFpEF’de, dispne ve yorgunluk semptomları stres veya aktivite sırasında KH ve diyastol sonu hacim arttığında oluşur. Daha hafif olaylarda, HFpEF semptomları görülmez veya daha azdır. HFpEF ile oluşan konjestif septomlar artan pulmoner venöz basınçla görülür. HFpEF bozulan miyokardiyal gevşeme ve/veya artan diyastolik sertleşme ile meydana gelir. Diyastolik disfonksiyonlu KY’de ventrikül genişlememiştir ve EF normal veya hatta artmıştır. Şekil 13-3’de anormal diyastolik fonksiyona karşı normal hastalarda basınç-hacim ilişkisi gösterilmiştir. Miyokarddaki değişiklikler basınç-hacim eğrisini sola ve yukarı doğru kaydırır. Diyastolik basınç, LV hacmindeki artışı normaldekin-

Tablo 13-2. Kalpte kompensatuvar yanıtların faydalı ve zararlı etkileri

Kompansatuvar yanıt	Kompansasyonun faydalı etkileri	Kompansasyonun zararlı etkileri
Preload artışı (Na ⁺ ve retansiyon aracılığıyla)	Frank-Starling mekanizması ile atım hacmini optimize eder	Pulmoner ve sistemik konjesyon ve ödem oluşumu, MVO ₂ 'de artış
Vazokonstriksiyon	Azalmış CO karşısında kan basıncını korur, kanı esansiyel olmayan organlardan beyin ve kalbe yönlendirir	MVO ₂ 'de artış, artmış afterload atım hacmini azaltır ve kompensatuvar yanıtları daha çok aktive eder
Taşikardi ve kontraktilete artışı (sempatik aktivasyon aracılığıyla)	CO'nun korunmasına yardımcı olur	MVO ₂ 'de artış, diastolik dolum zamanında kısalma, β 1 reseptör downregülasyonu ve reseptör duyarlılığında azalma, ventriküler aritmilerin tetiklenmesi, miyokardiyal hücre ölüm riskinde artış
Ventriküler hipertrofi ve remodeling	CO'nun korunmasına yardımcı olur, miyokardiyal duvar stresini azaltır, MVO ₂ 'yi azaltır	Diastolik disfonksiyon, sistolik disfonksiyon, miyokardiyal hücre ölüm riskinde artış, miyokardiyal iskemide artış, aritmi riskinde artış, fibrozis

Kısaltmalar: CO, kardiyak output; MVO₂, miyokardiyal oksijen ihtiyacı. *Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.*

den çok daha fazla yükseltir. HFpEF'li hastalar diyastolik disfonksiyonda, HFrEF'li hastalar LV'nin sistolik disfonksiyonunda predominant bozukluğa sahiptir. Obezite, hipertansiyon ve diyabet proinflatuvardır ve HFpEF'li hastalarda sıkça görülür. Fiziksel egzersiz boyunca kardiyak output venöz dönüş, kontraktilete, KH ve perifer vazodilatasyonla uyumlu artışlarla artar. Egzersiz boyunca normal olarak oluşan vazodilatasyon HFpEF'de bozulur. Pulmoner hipertansiyon (PHT) da genel bulgudur.

Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği (HFrEF)

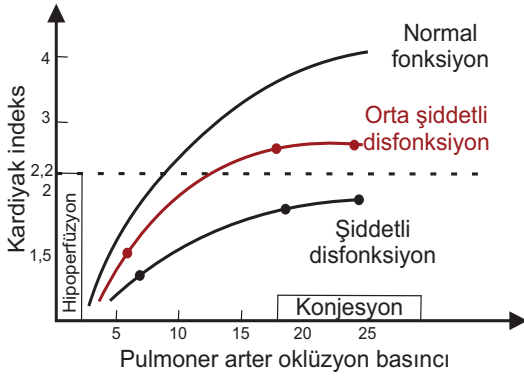
HFrEF, kalbin kontraksiyonunu ve bazen gevşemesini bozarak KD'de azalmayla sonuçlanan ilerleyici bir bozukluktur. Kalbin **sistolik disfonksiyon** bozukluğuyla karakterizedir. Bu durum uzun süre hipertansiyonla yavaş veya MI ile çabuk gelişebilir. KD'de azalma dolaşımı sürdürmek için kompensatuvar cevapların aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu kompensatuvar cevaplar (1) sempatik sinir aktivasyonu ile taşikardi ve artan kontraktilete, (2) önyükte artışın SV'de artışla sonuçlandığı Frank-Starling mekanizması, (3) vazokonstriksiyon ve (4) ventriküler hipertrofi ve *remodeling*i kapsar. Kompensatuvar cevaplar kan basıncı veya renal perfüzyonda akut azalmadan sonra dolaşım homeostazını sürdürmek için kısa-sürelili destek sağlamaya çalışır. Fakat, KY'de KD'nin kalıcı azalması KY'nin gelişimi ve ilerlemesi için önemli fonksiyonel, yapısal,

biyokimyasal ve moleküler değişikliklerle sonuçlanan bu kompensatuvar cevapların uzun süre aktivasyonunu başlatır. Bu kompensatuvar cevapların yararlı ve zararlı etkileri Tablo 13-2'de belirtilmiştir.

HFrEF tüm sendromları gösterebilir çünkü morfolojik ve fonksiyonel işlevlerde önemli farklılıklar vardır. Bazılarında sistemik yangı durumu ve mikrovasküler endotelial disfonksiyon rol oynar. Kardiyovasküler hastalıklar genel neden olduğu halde kalp yetmezliği semptomları koroner arter hastalığı şiddetiyle orantısızdır.

Kalp Yetmezliğinde Kompensatuvar Mekanizmalar

Taşikardi ve Artan Kontraktilete: KD'deki düşmeye cevapta hızla oluşan KH ve kontraktilete artışı adrenerejik sinir uçlarından norepinefrin salıverilmesine bağlıdır. Parasempatik sistem aktivitesi ise azaltılır. Ventriküler doluma atrium katkısının azalması da (atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi) ventriküler performansı azaltabilir. İyonize kalsiyum sarkoplazmik retikulumda tutulduğu ve diyastol boyunca hücrenin dışına pompalandığı için, KH'deki artış ile kısalan diyastol süresi daha yüksek intraselüler kalsiyum konsantrasyonu, aktin-miyozin etkileşiminde artış, fibril gerilimine aktif rezistans artışı ve azalan lusitropi (gevşeme) ile sonuçlanır. Buna karşın, daha yüksek ortalama kalsiyum konsantrasyonu daha fazla gerilim oluşturan, sistol boyunca daha fazla filament



Şekil 13-4: Kalp debisi (kardiyak indeks olarak gösterilmiştir) ile önyük (pulmoner arter oklüzyon basıncı olarak gösterilmiştir) arasındaki ilişki. Görsel, Dipro, Joseph T., et al (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e.* New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.

etkileşimine neden olur. KH artışı miyokard oksijen talebini artırır. İskemi indüklenir veya kötüleşirse, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlar bozulabilir ve SV aniden düşebilir.

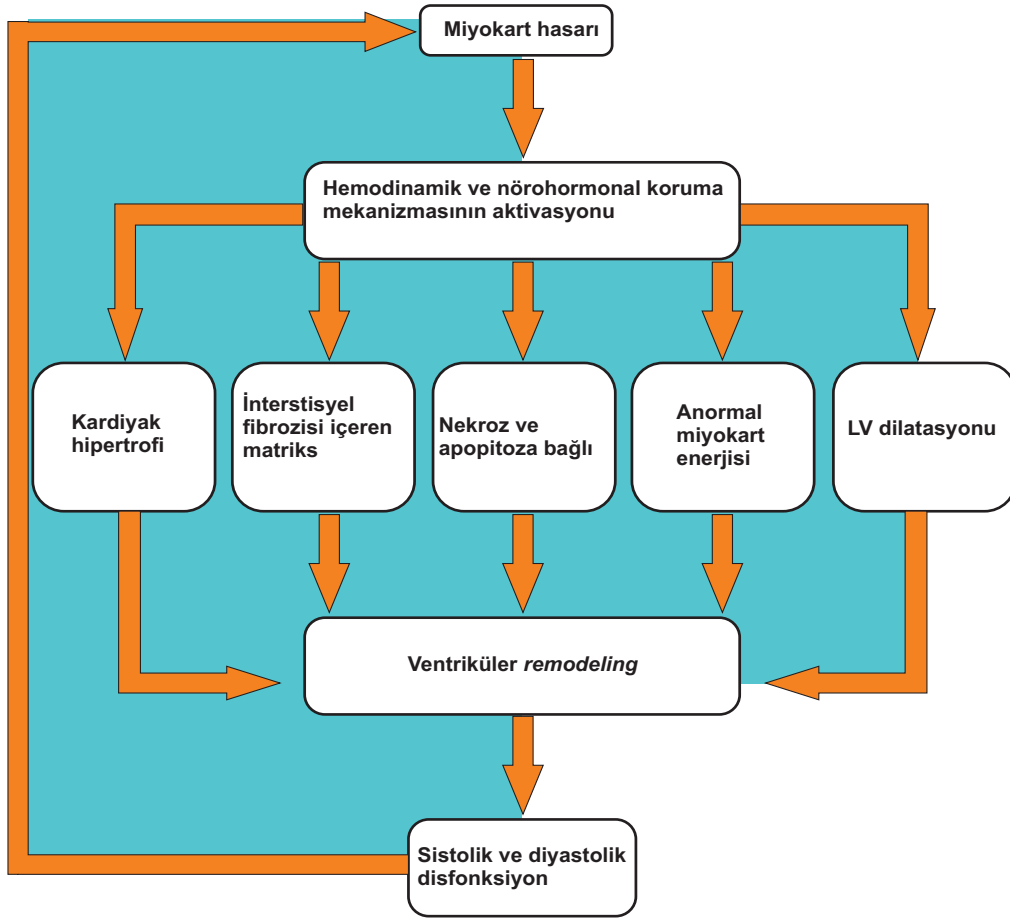
Sıvı Retansiyonu ve Artan Önyük: Önyük artışı azalan KD'ye cevapta hızla aktive olan diğer kompensatuvar cevaptır. Renal perfüzyon hem azalmış KD hem de nonvital organlardan uzağa kanın yeniden dağılımına bağlı azalır. Azalan renal perfüzyon kan basıncını sürdürmek ve renal sodyum ve sıvı retansiyonunu arttırmak için renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktifleştirir. Azalan renal perfüzyonla birlikte artan sempatik tonus da böbreklerde jukstaglomerüler hücrelerden renin salıverilmesini uyarır. Renin anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e dönüşümünden sorumludur. Anjiyotensin II adrenal korteksten aldosteron salıverilmesini uyarır ve sodyum ve su retansiyonuna neden olur. İntravasküler hacim sodyum ve su retansiyonuna bağlı arttığı için, sarkomerler gerilir ve kontraksiyon gücünü artırır. Sol ventrikül hacmi ve basıncı (önyük) artar, sarkomerler gerilir ve kontraksiyon gücü artar. Bu cevap normal kalpte ana kompensatuvar mekanizma iken kronik durumda korunma sağlayamaz. Önyükteki artış SV'yi arttıracaktır. Eğri düz hale geldiğinde önyükteki ilave artış pulmoner veya sistemik konjesyona yol açacaktır. Şekil 13-4'de eğrinin sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda daha da düzleştiği görülür. Sonuçta, kalp yetmezliği olan hastada önyükteki artış normal ventriküler fonksiyonlulardan daha az

SV artışı meydana getirecektir.

Vazokonstriksiyon ve Artan Ardyük: HFrEF'li hastalarda vazokonstriksiyon, azalan KD'ye bağlı kan basıncı azalmasına cevap olarak nonesansiyel organlardan koroner ve serebral dolaşıma kan akışını yeniden dağılımını sağlamak için meydana gelir. NE, anjiyotensin II, endotelin-1 (ET-1), nöropeptid Y, ürotensin II ve arjinin vazopresini (AVP) içeren nörohormonlar vazokonstriksiyona katkı sağlar. Vazokonstriksiyon ventrikülden kanın ejeksiyonunu zorlaştırır, KD daha da azalır ve kompensatuvar cevap artar. Dolan ventrikül ardyükteki değişikliklere oldukça duyarlıdır (Şekil 13-2). Bu nedenle, ardyükteki artış KY'nin kötüleşmesini potansiyalize eder.

Ventriküler Hipertrofi ve Remodelling: KY'nin ilerlemesi hastanın hemodinamik durumundan bağımsızdır. Sol ventrikül hipertrofisi ve *remodeling* ilerleyici miyokardiyal yetmezlik patogenezinde önemli unsurlar olduğu bilinmektedir. Ventriküler hipertrofi ventrikül kas kitlesindeki artıştır. **Kardiyak veya ventriküler remodeling kalbin fonksiyonu, hacim, şekil ve yapısındaki değişikliklerle sonuçlanan hem miyokardiyal hücreler hem de ekstraselüler matrikste daha yaygın değişiklikleri ifade eder.** Ventrikül yapısı ve fonksiyonunda bu ilerleyici değişiklikler sol ventrikülün elips şeklinden yuvarlak şekle dönüşümüyle sonuçlanır. Ventrikül hacim ve şeklindeki bu değişiklik kalbin mekanik performansını ilave olarak deprese eder, mitral kapaktan regüritasyon akışı artırır ve *remodeling* ilerlemesine neden olur. Ventriküler hipertrofi ve *remodeling* miyokardiyal hasara neden olan her durumda meydana gelir. Remodelling işlemi KYseptomlarının gelişmesinden önce başlar.

Kardiyak *remodeling* molelüler ve selüler düzeyde kalbi etkileyen kompleks bir işlemdir. Önemli unsurlar Şekil 13-5'de gösterilmiştir. Bu olaylar kardiyak hipertrofi, miyosit kaybı ve ekstraselüler matrikste değişiklikler gibi miyokardiyal yapı ve fonksiyonda ilerleyici değişikliklerle sonuçlanır. Remodelling işleminin ilerlemesi miyokardiyal sistolik ve/veya diyastolik fonksiyonda azalmaya yol açar ve sırasıyla ilave miyokardiyal hasar *remodeling* işleminin devam etmesi ve sol ventrikül performansının azalması ile sonuçlanır. Kalpte sistemik ve lokal olarak aktive olan



Şekil 13-5: Kardiyak *remodeling* fizyopatolojisi. Görsel, Dipiro, Joseph T., et al (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.

AngII, NE, ET, aldosteron, vazopresin ve birçok yangısal sitokinler ventriküler *remodeling*de sorumlu sinyal transdüksiyon kaskatlarının başlamasında önemli rol oynar. Bu mediyatörler kalpte zararlı etkiler meydana getirdiği gibi dolaşım ve dokulardaki artan konsantrasyonları diğer dokulara da toksiktir.

Hipertansiyonla ilgili basınç artışı ve muhtemel hormonal aktivite, HFpEF’de sıkça ventrikül genişlemeden ventrikül duvar kalınlığında artış (hipertrofi) meydana getirir. Buna karşı, HFrEF’de oluşan hipertrofi ise ventrikül duvar kalınlığında minimal artış ve sol ventrikül hacminde genişleme ile karakterizedir. Miyositler değişikliğe uğradığı için, ekstraselüler matriksin farklı unsurları da etkilenir. Örneğin, kollagen yıkımı tüm miyokardın sertleşmesi ve fibrozisle sonuçlanan artan fibriller kollagen sentezi, fibroblast proliferasyonu ve miyosit değişikliklerine yol açabilir.

Bu nedenle, *remodeling*le oluşan önemli ventriküler değişiklik kalbin elips şeklinden yuvarlak şekle dönüşmesi, ventrikül kitlesi artışı (miyosit hipertrofisinden), ventrikül yapısı (özellikle ekstraselüler matriks) ve hacimdeki artışı kapsar ve tümü kalp fonksiyon bozukluğuna katkı sağlar. Meydana gelen kalp hasarı akut ise (ör, MI) ventriküler *remodeling* işlemi hemen oluşur ve ilerleyici tabiatla olup terapötik hedeflerin belirlenmesinde ana noktadır. Bu amaçla *reverse remodeling* olarak ifade edilen ilaç tedavisi yapılarak hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması ve/veya mortalitenin azaltılması sağlanır.

Kalp Yetmezliğinin Nörohormonal Mekanizması

Nörohormonlar ve otokrin/parakrin faktörler ekstraselüler matriks *remodeling*, enflamasyon, oksidatif stres, miyosit hasarı aracılığıyla KY’nin patogenezinde rol alır fakat bu mekanizmalar KY ilerlemesini tam

olarak açıklamaz. Tedavinin başarısı bu mekanizmaların iyi bilinmesini gerektirir. KY ve ilerlemesinde rolleri olan önemli nörohormonlar ve otokrin/parakrin faktörler aşağıda bahsedilmiştir.

Anjiyotensin (Ang II): HFrEF fizyopatolojisinde önemli role sahip olan nörohormonlar ve/veya otokrin/parakrin faktörlerin en iyi bilineni anjiyotensin II'dir. Ang II zararlı birçok etkiye sahiptir. Ang II, AT1 (anjiyotensin 1) reseptörüne bağlanarak güçlü vazokonstriksiyona ve AVP ve ET-1 salıverilmesini neden olur. Ayrıca, güçlü SSS aktivasyonu, adrenerejik sinir uçlarından NE salıverilmesini kolaylaştırır. Ang II aldosteron salıverilmesini uyarak ve renal tübüllerde direkt etkileriyle sodyum retansiyonunu artırır. Efferent glomerüler arteriyollerin vazokonstriksiyonu şiddetli KY veya bozulmuş renal fonksiyonlu hastalarda renal perfüzyonun sürdürülmesine yardımcı olur. Sonuçta, anjiyotensin II ve AngII'ye cevap olarak salıverilen birçok nörohormon miyokardiyal ekstraselüler matrikste değişiklikler, ventriküler hipertrofi, *remodeling*, miyosit apoptozisi, oksidatif stres ve yangı indüksiyonunda önemli rol oynar. ADEİ veya ARB'lerle anjiyotensin II aracılı etkilerin azaltılmasının KY'de semptomları, hemodinamik bulguları ve hospitalizasyonu düzelttiğini gösteren klinik çalışmalar bulunmaktadır. Bu sebeple KY tedavisinde tercih edilecek ilk sıra ilaçlardır.

Norepinefrin (NE): NE, HFrEF'de plazma renin aktivitesi artışı, artan kontraktilete, taşikardi ve vazokonstriksiyonda önemli role sahiptir. Plazma NE konsantrasyonu KY derecesi ile ilişkili olarak artar ve en yüksek plazma NE konsantrasyonlu hastalar en zayıf prognoza sahiptir. Aşırı SSS aktivasyonu reseptör duyarlılık kaybıyla birlikte, kalpte β 1 reseptörlerin down-regülasyonuna neden olur. Aşırı katekolaminler aritmi riskini artırır ve hem nekrozis hem de apoptozisi uyarak miyokardiyal hücre kaybına neden olabilir. Sonuç olarak, NE ventriküler hipertrofiye ve *remodelinge* katkı sağlar. İlerlemiş HFrEF'li hastalarda bazı B-blokerlerin (bisoprolol, metoprolol, nebivolol ve karvedilol) yararlı etkileri gösterilmiştir.

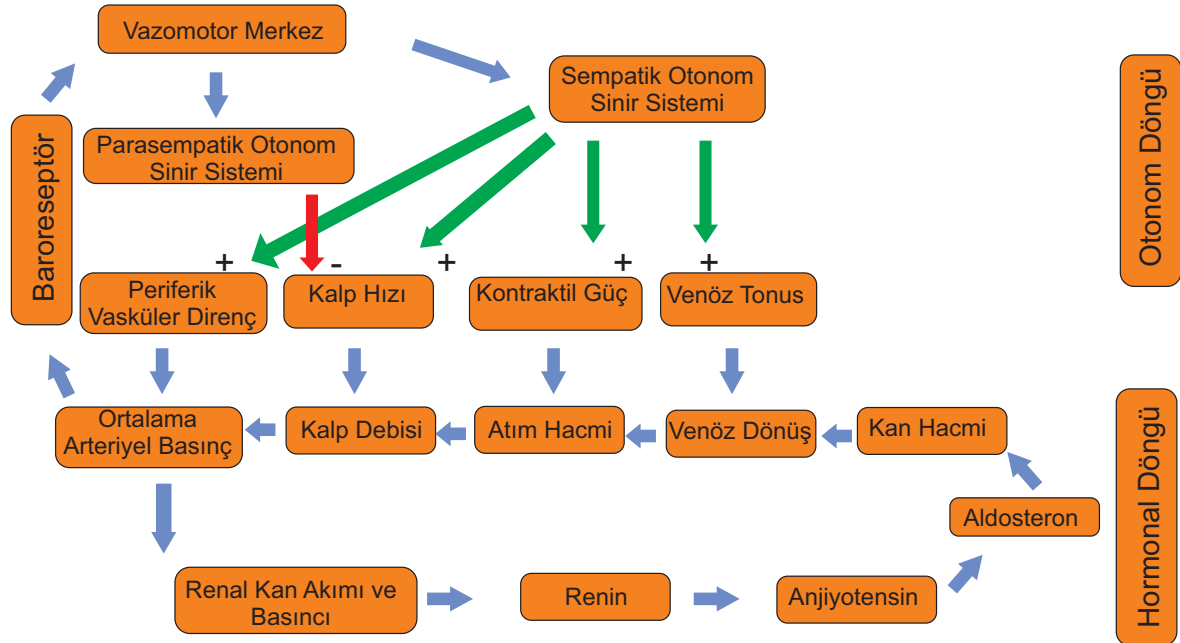
Aldosteron: Aldosteron aracılı sodyum retansiyonu ve hacim artışı KY ve ödemde önemli role sahiptir. Aldosteron düzeyi azalan karaciğer perfüzyonuna bağlı azalan klerens ve anjiyotensin II ile adrenal kor-

teksten artan senteze bağlı olarak KY'de artar. Kalp üzerinde aldosteronun direkt etkileri yol açtığı sodyum retansiyonundan daha önemli olabilir. Aldosteron kalbin ekstraselüler matriksinde artan kollajen depolanması ile interstisyel kardiyak fibrozise neden olur. Kardiyak fibrozis miyokardın sertleşmesini artırarak sistolik ve diyastolik fonksiyonu bozar ve KY'nin ilerlemesine katkı sağlar. Aldosteronun diğer önemli etkileri sistemik proinflatuvar sitokinlerin indüksiyonu, oksidatif stres artışı, yumuşak doku ve kemik azalması, sekonder hiperparatiroidizm ve mineral/iz elementlerin dishomeostazıdır. Spironolakton ve eplerenonun (aldosteron antagonistleri) HFrEF'li hastalarda morbidite ve mortaliteyi azalttığı, yetmezliğin başlaması ve ilerlemesini önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, aldosteron antagonistleri HFrEF hastalarında yararlıdır.

Natriüretik Peptit: Natriüretik peptit ailesi atriyal natriüretik peptit (ANP), B-tipi natriüretik peptit (BNP) ve C-tipi natriüretik peptit (CNP) olmak üzere üç üyeden oluşur. BNP, KY'nin teşhisi ve tedavisinde en yararlı olanıdır. BNP ve biyolojik olarak inaktif şekli NT-proBNP basınç veya volüm artışına cevapta ventrikülden sentezlenir ve salıverilir. Artan BNP veya NT-proBNP konsantrasyonları KY hastalarında natriürez ve diüreze neden olur ve RAAS ve SSS aktivasyonunu azaltır. HFrEF'li hastalarda natriüretik peptit yıkımını sağlayan neprilisin enzimi inhibitörü olan sakubitril gibi ilaçların semptomları düzelttiği, hastaneye yatışı azalttığı gösterilmiştir ve bu durum KY fizyopatolojisinde bu peptitlerin önemini desteklemektedir. Sakubitrilin AT1 reseptör antagonisti (valsartan) ile kombinasyonu KY tedavisinde oldukça etkilidir.

Kronik HFrEF'li hastalarda BNP konsantrasyonlarındaki artış derecesi hastalığın prognozu ile yakinen ilişkilidir. Akut dekompanse KY semptomlarının çoğu (ör. dispne) pulmoner hastalık veya obezite gibi diğer bozukluklara benzediği için BNP veya NT-proBNP düzeyleri dispne semptomlarının ayırt edilmesinde yararlıdır.

Arjinin Vazopresin (AVP): AVP plazma ozmolalite ve renal su atılımını düzenleyen hipofiz hormonudur. AVP plazma konsantrasyonları KY'li hastalarda artar. AVP'nin fizyolojik etkileri V1A, V1B ve V2 reseptör-



Şekil 13-6: Nörohüморal kompensasyonda görev alan mekanizmalar. *Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.*

lerle meydana gelir. AVP; (a) hacim artışı, hiponatremi ve plazma hipoosmolalitesiyle sonuçlanan renal su reabsorpsiyonu artışı, (b) arteriyel vazokonstriksiyon, ve (c) kardiyak hipertrofi ve ekstraselüler matriks kolagen depolanmasıyla *remodeling*in uyarılması ile sonuçlanır.

Tolvaptan ve konivaptan gibi AVP reseptör blokerleri başlıca serbest su atılımını artırır. Klinik çalışmalarda bu ilaçların akut semptomları düzelttiği ve KH, KB, renal fonksiyon veya diğer elektrolitleri etkilemeksizin idrar çıkışını arttırdığı gösterilmiştir. Morbidite ve mortalite üzerinde etkisizlerdir.

Şekil 13-6'da nörohormonal kompanzasyon mekanizmaları gösterilmiştir.

KRONİK KALP YETMEZLİĞİ

Kronik kalp yetmezliğinin kontrolünde tedavi amaçlı hastanın hayat kalitesini düzeltmek, semptomları azaltmak veya gidermek, hospitalizasyonu önlemek veya azaltmak, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve hayatta kalmayı uzatmaktır. Farmakoterapi bunların sağlanmasında önemli rol oynar. Kalp yetmezliği ACC/ AHA ve NHYA'ya göre evre ve sınıflara ayrılmıştır Tablo (13-3).

Tedaviye Genel Yaklaşım

KY'nin tedavisi doğru teşhis, risk faktörlerinin belirlenmesi, hastalığı arttırıcı faktörlerin eliminasyonu veya azaltılması, uygun farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi ve tedavinin yakinen izlenmesini içeren kapsamlı bir yaklaşım gerektirir.

Kronik KY kontrolünün ilk basamağı etiyo­lojisi (Tablo 13-1) ve risk faktörlerini belirlemektir. Altta yatan bozuklukların (ör. hipertansiyon, valvüler kalp hastalığı) uygun tedavisi KY tedavisine yardımcı olur. Koroner hastalıklı hastalarda revaskülarizasyon veya anti-iskemi tedavisi KY semptomlarını azaltır. KY'yi artıran ilaçlar da sonlandırılmalıdır (Tablo 13-4).

Güncel olarak KY, LVEF'ye üç gruba ayrılır:

1. LVEF≤%40: azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY (HFrEF),
2. LVEF %41-49: hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY (HFmrEF)
3. LVEF>%40: korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY'dur. Tedavi stratejileri de tipler arasında farklılık gösterir (Tablo 13-5, 13-6, 13-7).

Diyet sodyum ve su alımının kısıtlanması HFrEF

Tablo 13-3: Kalp yetmezliğinin sınıflandırılması

ACC/AHA Evre	NYHA Sınıf	Tanım	Yönetim
A	Yetmezlik öncesi	Semptom yok, risk faktörü var	Obezite, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi vb. tedavi et
B	I	Egzersizle görülen semptomlar	ADEİ/ARB, β bloker, diüretik
C	II/III	Egzersizle görülen belirgin semptomlar	Aldosteron antagonisti, digoksin; CRT, ARNİ, hidralazin/nitrat
D	IV	Dinlenme halinde görülen semptomlar	Transplant, LVAD

Kısaltmalar: ACC: American College of Cardiology, AHA: American Heart Association, NYHA: New York Heart Association, LVAD: Left Ventricular Assist Device. *Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.*

Tablo 13-4. Kalp yetmezliğini tetikleyebilen veya artırabilen ilaçlar

Negatif inotropik etki	Antiarritmikler (disopiramit, dronedaron, flekainit, propafenon, sotalol), β blokerler (örneğin propranolol, metoprolol, karvedilol), KKB'ler (örneğin verapamil, diltiazem), İtrakonazol
Kardiyotoksik	Doksorubisin, daunorubisin, epirubisin, idarubisin, daunomisin, siklofosfamid, pertuzamab, trastuzumab, bevacizumab, mitoksantron, ifosfamid, mitomisin, lapatinib, sunitinib, sorafenib, imatinib, karbamazepin, etanol, amfetaminler (örneğin kokain, metamfetamin)
Sodyum ve su retansiyonu	NSAİİ'ler, COX-2 inhibitörleri, rosiglitazon ve pioglitazon, glukokortikoidler, androjenler ve östrojenler, salisilatlar (yüksek doz), sodyum içeren ilaçlar (örneğin karbenisilin disodyum, tikarsilin disodyum)
Belirlenemeyen mekanizmalar	TNF-α inhibitörleri (örneğin adalimumab, infliximab, etanersept), DPP4 inhibitörleri (örneğin saksagliptin),

Kısaltmalar: KKB, kalsiyum kanal blokeri; NSAİİ, nonsteroidal antiinflamatuar ilaç; COX, siklooksijenaz; TNF, tümör nekroz faktörü; DPP4, dipeptidil peptidaz-4.. *Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.*

Tablo 13-5: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) tedavisinde hedefsel yaklaşım

Semptomu hedefleyen tedavi	Ajan
Pulmoner venöz basıncı azaltmak (gerekçe: Sol ventriküler volümü azaltır)	Diüretikler, tuz kısıtlaması
Miyokardiyal oksijen tüketimini azaltmak (gerekçe: Kalp hızını azaltır, kan basıncını kontrol eder)	β blokerler, diltiazem, verapamil, ADE inhibitörleri, ARB'ler, KKB'ler
Atriyal kontraksiyonu korumak (gerekçe: Hastayı sinüs ritmine getirir veya sinüs ritmini korur)	Atriyal fibrilasyonun kardiyoversiyonu
Egzersiz toleransını artırmak	Pozitif inotropik ajanlar (dikkatle kullan)
Hastalığı hedefleyen tedavi	
Miyokardiyal iskemi önlemek/edvi etmek	β blokerler, diltiazem, verapamil, nitratlar
Ventriküler hipertrofiyi önlemek/geriletmek	Antihipertansif tedavi
Mekanizmayı hedefleyen tedavi	
Miyokardiyal ve ekstramiyokardiyal mekanizmaları modifiye etmek	Muhtemelen ADE inhibitörleri veya ARB'ler, diüretikler, spironolakton
İntraselüler ve ekstraselüler mekanizmaları modifiye etmek	Muhtemelen ADE inhibitörleri veya ARB'ler, spironolakton

Kısaltmalar: ADE, anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB, anjiyotensin 2 reseptör blokeri; KKB, kalsiyum kanal blokeri. *Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education. kitabından uyarlanmıştır.*

Tablo 13-6. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin tedavisi

Ajan	Öneri
Diüretikler	Volüm yüklenmesi olan hastalarda bir kıvrım diüretiği veya tiyazit diüretiği düşünülmelidir.
ADE inhibitörleri*	ADE inhibitörleri tüm hastalarda düşünülebilir. ADE inhibitörleri semptomatik aterosklerotik kardiyovasküler hastalık veya diyabeti olup bir ek risk faktörü olan tüm hastalarda düşünülmelidir.
Anjiyotensin reseptör blokerleri*	Anjiyotensin reseptör blokerleri tüm hastalarda düşünülebilir. ADE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda anjiyotensin reseptör blokerleri bir alternatif olarak düşünülebilir.
Aldosteron antagonistleri	Aldosteron antagonistleri kontrendikasyonu olmayan ve hiperkalemi riski olan hastalarda hastaneye yatış riskini azaltabilir. Aldosteron antagonistleri BNP'si veya NT-proBNP'si yüksek olan hastalar için faydalı olabilir.
β blokerler	β blokerler şu durumlardan bir veya daha fazlasına sahip hastalarda düşünülmelidir: Miyokard infarktüsü, hipertansiyon, ventriküler hız kontrolü gerektiren atriyal fibrilasyon
Kalsiyum kanal blokerleri	Ventriküler hız kontrolünü garanti eden atriyal fibrilasyonu olup β blokerleri tolere edemeyen veya β blokerlere yanıtız hastalarda diltiazem veya verapamil düşünülmelidir. Semptom sınırlayıcı anjina için bir nondihidropiridin veya dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri düşünülebilir. Hipertansiyon için bir nondihidropiridin veya dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri düşünülebilir.
*Bu iki ilaç grubu, sadece hipertansiyon veya böbrek hastalığı varlığında sekonder amaçla tercih edilebilir.	
Kısaltmalar: ADE, anjiyotensin dönüştürücü enzim <i>Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.</i>	

ve HFpEF'de önemlidir. Günlük kilo ölçümleri ile birlikte, hafif (<3 g/gün) – orta (<2 g/gün) tuz kısıtlaması hacim retansiyonunu minimuma indirmek için gereklidir ve daha düşük ve daha güvenli diüretik dozlarının kullanılmasını sağlar. Hastaların yüksek tuz içeren gıdalar tüketmemesi gerekir. Yüksek diüretik dozları ve sodyum kısıtlamasına rağmen kalıcı hacim retansiyonlu veya hiponatremili (serum sodyum 130 mEq/L [mmol/L]) hastalarda, günlük su alımı 2L/gün olarak kısıtlanmalıdır. Fakat, hem sodyum hem de sıvı kısıtlaması HFpEF'li hastalarda dikkatli yapılmalıdır. Aşırı kısıtlama hipotansiyon, KD'nin azalması ve/veya renal yetmezliğe yol açabilir. Günlük vücut ağırlığı ölçümü sıvı durumunun değerlendirilmesine yardımcı olabilir.

HFpEF tedavisi ile ilgili daha az bilgi bulunmaktadır. Genelde, tüm klavuzlar atriyal fibrilasyonlu hastalarda sinüs ritmini sürdürmek ve düzeltmek, hacmi azaltmak, miyokardiyal iskemi nedenlerini azaltmak, KH ve KB'yi kontrol etmek gibi tedavileri önerir. Tablo 13-6'da HFpEF için terapötik tavsiyeler özetlenmiştir

KY EVRELERİNE GÖRE TEDAVİLER

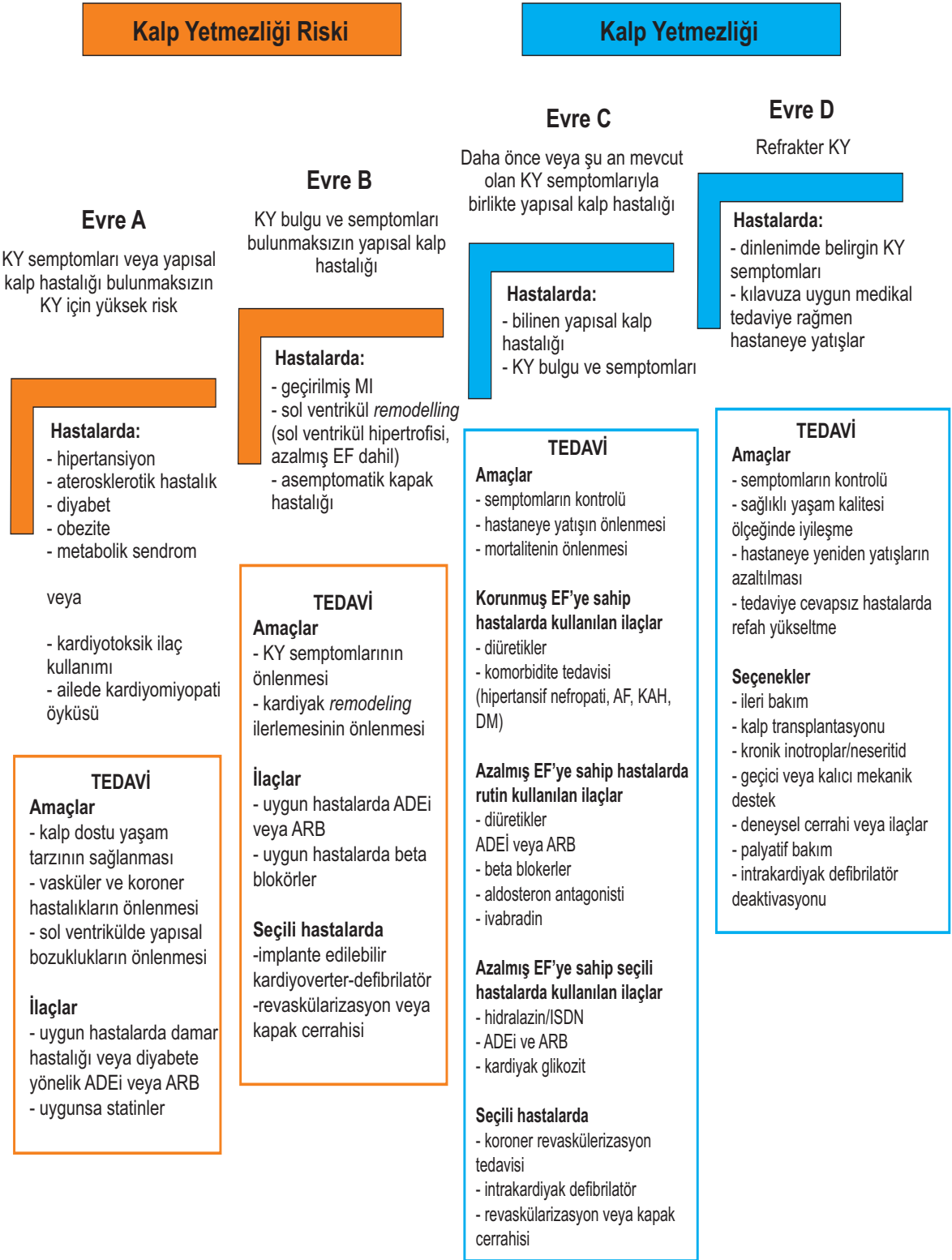
Evre A

Evre A'daki hastalar yapısal kalp hastalığı veya KY semptomlarına sahip değildir fakat risk faktörleri bulunduğundan dolayı KY gelişebilir. Bu hastalarda

önemli olan risk faktörlerini belirlemek ve azaltmaktır. Genelde en yaygın risk faktörleri HT, dislipidemi, diyabet, obezite, metabolik sendrom, sigara içilmesi ve koroner arter hastalığını kapsar. Bu bozuklukların her biri risk oluşturduğu gibi çoğu hastalarda sıkça bir arada bulunur ve HFrEF ve HFpEF gelişiminde sinerjik etkilidirler. Etkin kan basıncı kontrolü yaklaşık olarak %50 oranında KY gelişim riskini azaltır. Obezite, diyabet ve metabolik sendrom KY gelişme riskine önemli ölçüde katkı sağlar. Koroner hastalık ve ilgili risk faktörlerinin uygun kontrolü de önemlidir. Evre A'da ADEİ/ARB ve statinler vasküler risk faktörlü hastalarda tavsiye edilir.

Evre B

Evre B'deki hastalar yapısal kalp hastalığına sahiptir fakat KY semptomları bulunmaz (Şekil 13-7). Bu gruptaki hastalar sol ventrikül hipertrofisi, valvüler hastalık, geçirmiş MI veya azalmış EF'ye sahip hastalardır. Bu hastalar KY gelişme riskine sahiptir ve tedavi *remodeling* işleminin önlenmesi veya yavaşlatılması ile ilave hasarın azaltılmasına yöneliktir. Evre A'daki tedaviye ilaveten, LVEF azalmış tüm hastalar MI geçirip geçirmediğine bakılmaksızın KY gelişimini önlemek için ADEİ/ARB ve/veya spesifik beta blokerler almalıdır. Önceden MI geçirmiş ve azalmış LVEF'li



Şekil 13-7: Kalp yetmezliği tedavisinin özeti. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

Tablo 13-7. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tedavisi rehber tavsiyeli ilaç tedavileri ve dozları

İlaç	Başlangıç Dozu	En yüksek doz	Özel popülasyon dozu	Yorumlar
Kıvrım diüretikleri				
Furosemit	Günde bir veya iki kez 20-40 mg	Günde bir veya iki kez 20-160 mg	ClCr 20-50 mL/dk. (0,33-0,83 mL/s): günde bir veya iki kez 160 mg, ClCr<20 mL/dk. (0,33 mL/s): günlük 400 mg	Listedekileri aşan tek dozların ek yanıt vermesi olası değildir
Bumetanit	Günde bir veya iki kez 0,5-1 mg	Günde bir veya iki kez 1-2 mg	ClCr 20-50 mL/dk. (0,33-0,83 mL/s): günde bir veya iki kez 2 mg, ClCr<20 mL/dk. (0,33 mL/s): günlük 8-10 mg	Listedekileri aşan tek dozların ek yanıt vermesi olası değildir
Torsemit	Günde tek sefer 10-20 mg	Günde tek sefer 10-80 mg	ClCr 20-50 mL/dk. (0,33-0,83 mL/s): günde tek sefer 40 mg, ClCr<20 mL/dk. (0,33 mL/s): günlük 200 mg	Listedekileri aşan tek dozların ek yanıt vermesi olası değildir
ADE inhibitörleri				
Kaptopril	Günde üç kez 6,25 mg	Günde üç kez 50 mg		
Enalapril	Günde iki kez 2,5 mg	Günde iki kez 10-20 mg		
Lisinopril	Günde tek sefer 2,5-5 mg	Günde tek sefer 20-40 mg		
Kuinapril	Günde iki kez 5 mg	Günde iki kez 20-40 mg		
Ramipril	Günde tek sefer 1,25-2,5 mg	Günde tek sefer 10 mg		
Fosinopril	Günde tek sefer 5-10 mg	Günde tek sefer 40 mg		Hem hepatik hem de renal eliminasyona uğrar
Trandolapril	Günde tek sefer 1 mg	Günde tek sefer 4 mg		Hem hepatik hem de renal eliminasyona uğrar
Perindopril	Günde tek sefer 2 mg	Günde tek sefer 8-16 mg		Hem hepatik hem de renal eliminasyona uğrar
Anjiyotensin reseptör blokerleri				
Kandesartan	Günde tek sefer 4-8 mg	Günde tek sefer 32 mg		
Valsartan	Günde iki kez 20-40 mg	Günde iki kez 160 mg		
Losartan	Günde tek sefer 25-50 mg	Günde tek sefer 150 mg		
Anjiyotensin reseptör blokeri/neprilisin inhibitörü				
Sakubitril/valsartan	Günde iki kez 49/51 mg sakubitril/valsartan	Günde iki kez 97/103 mg sakubitril/valsartan		ADE inhibitörü veya ARB almayan veya düşük dozda alan veya eGFR'si <30 mL/dk/1,73 m2 olan hastada sakubitril/valsartan başlangıç dozu günde iki kez 24/26 mg'dir.
β blokerler				
Bisoprolol	Günde tek sefer 1,25 mg	Günde tek sefer 10 mg		
Karvedilol	Günde iki kez 3,125 mg	Günde iki kez 25 mg	>85 kg üstü hastalar için hedef doz günde iki kez 50 mg	Gıdalarla birlikte alınmalıdır
Karvedilol fosfat	Günde tek sefer 10 mg	Günde tek sefer 80 mg		Gıdalarla birlikte alınmalıdır
Metoprolol süksinat CR/XL	Günde tek sefer 12,5-25 mg	Günde tek sefer 200 mg		
Aldosteron antagonistleri				
Spironolakton	eGFR>50 mL/dk/1,73 m2: günde tek sefer 12,5-25 mg	Günde tek sefer 25-50 mg	eGFR 30-49 mL/dk/1,73 m2: günde bir veya iki günde bir 12,5 mg	Serum kreatinin >1,6 mg/dL (141 mikromol/L) ise hiperkalemi riski artar. Bazal potasyum düzeyi >5 mEq/L (mmol/L) ise kullanımından kaçının
Eplerenon	eGFR>50 mL/dk/1,73 m2: günde tek sefer 25 mg	Günde tek sefer 50 mg	eGFR 30-49 mL/dk/1,73 m2: iki günde bir 25 mg	Serum kreatinin >1,6 mg/dL (141 mikromol/L) ise hiperkalemi riski artar. Bazal potasyum düzeyi >5 mEq/L (mmol/L) ise kullanımından kaçının
Diğer				
Hidralazin-iso-sorbit dinitrat	Günde üç kez 37,5 mg hidralazin. Günde üç kez 20 mg isosorbit dinitrat	Günde üç kez 75 mg hidralazin. Günde üç kez 40 mg isosorbit dinitrat.		Kendini Afrikalı-Amerikalı olarak tanımlayan hastalarda sağkalımı iyileştirmek ve hastaneye yatışları azaltmak için standart kalp yetmezliği tedavisi ile birlikte endikedir.
Digoksin	Günde tek sefer 0,125-0,25 mg	Günde tek sefer 0,125-0,25 mg	Yaşlılarda, yağsız vücut kitlesi düşük olan hastalarda ve renal fonksiyonları bozuk hastalarda doz azaltılmalıdır	Hedef plazma konsantrasyonu 0,5-0,9 ng/mL (mcg/L; 0,6-1,2 nmol/L). Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde sağkalımı artırmaz
İvabradin	Günde iki kez 5 mg	Günde iki kez 5-7,5 mg	Dinlenme halinde kalp hızı<60 atım/dk. ise kullanımından kaçının	Maksimum tolere edilebilir β bloker tedavisi alınmasına rağmen kalp hızı>70 olan olan düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezlikli hastalarda hastaneye yatış riskini azaltmak için endikedir

Kısaltmalar: ClCr, kreatinin klerensi; eGFR, tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı. *Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.*

Tablo 13-8. İlaç izlemi			
İlaç sınıfı	Yan tesir	İzlenen parametreler	Yorumlar
ADE inhibitör-leri	Anjiyoödem, öksürük, hiperkalemi, hipotansiyon, renal disfonksiyon,	BP, elektrolitler, BUN ve kreatinin	Bilateral renal arter stenozu, anjiyoödem hikayesi veya gebelik olan hastalarda kontrendikedir. Bazalde ve tedavi başlangıcı veya doz artırımından 1-2 hafta sonra BP, BUN, kreatininin ve elektrolitleri değerlendir.
ARB'ler	Hiperkalemi, hipotansiyon, renaldisfonksiyon	BP, elektrolitler, BUN ve kreatinin	Bilateral renal arter stenozu veya gebelik olan hastalarda kontrendikedir. Bazalde ve tedavi başlangıcı veya doz artırımından 1-2 hafta sonra BP, BUN, kreatininin ve elektrolitleri değerlendir. ADE inhibitörü ile ilişkili anjiyoödem hikayesi olan hastalarda dikkatle kullan. Amaç, klinik çalışmalardan elde edilen veya tolere edilebilen maksimum dozdur.
Sakubitril/valsartan	Anjiyoödem, hiperkalemi, hipotansiyon, baş dönmesi, renal disfonksiyon	BP, elektrolitler, BUN ve kreatinin	ADE inhibitörü veya ARB ile ilişkili anjiyoödem hikayesi olan hastalarda veya gebelikte kontrendikedir. Bazalde ve tedavi başlangıcı veya doz artırımından 1-2 hafta sonra BP, BUN, kreatininin ve elektrolitleri değerlendir. Düşük doz ile başla ve BP, serum potasyum ve renal fonksiyonlar tolere ediliyorsa 2-4 haftada bir dozu 2 katına çıkar. Amaç, klinik çalışmalardan elde edilen veya tolere edilebilen maksimum dozdur.
Aldosteron anta-gonistleri	Jinekomasti/memede hassasiyet/menstrüel düzensizlikler (spironolakton), hiperkalemi, renal fonksiyonlarda kötüleşme	BP, elektrolitler, BUN ve kreatinin	Bazal BP, BUN, kreatininin ve elektrolitleri değerlendir. Tedavi başlangıcından 3 gün veya 1 hafta sonra potasyumu kontrol et. Sonrasında ilk üç ay için aylık potasyum kontrolü yap. Spironolaktona bağlı jinekomasti gelişirse ilacı eplerenon ile değiştir.
β blokerler	Bradikardi, kalp bloğu, bronkospazm, hipotansiyon, kalp yetmezliğinde kötüleşme	BP, HR, EKG, kalp yetmezliği belirti ve bulgularında kötüleşme, serum glikoz düzeyi	Düşük doz ile başla ve 2 haftadan daha sık olmayacak şekilde, BP, HR ve semptomlar tolere ediyorsa dozu artır. Amaç, klinik çalışmalardan elde edilen veya tolere edilebilen maksimum dozdur. Hastalar daha iyi hissetmeden önce daha kötü hissedebilir.
Digoksin	Gİ ve SSS yan tesir-leri, bradiaritmiler ve taşiaritmiler	Elektrolitler, BUN, kreatinin, EKG, serum digoksin konsantrasyonu	Hedef serum digoksin konsantrasyonu 0,5-0,9 ng/mL (mcg/L; 0,6-1,2 nmol/L).
İvabradin	Bradikardi, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, luminous phenomena (fosfenler, görme alanının bir bölümünde geçici bir parlaklık artışı)	BP, HR, EKG	Günde iki kez 5 mg ile başla ve 2 hafta sonra ilaç dozunu, dinlenme halindeki HR 50-60 atım/dk. olacak şekilde ayarla. Sadece sinüs ritmindeki hastalarda kullanılır.
Diüretikler	Hipovolemi, hipotansiyon, hiponatremi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiperürisemi, renal disfonksiyon, susama hissi	BP, elektrolitler, BUN, kreatinin, glikoz, ürik asit, vücut ağırlığında değişme, JVD	Volüm durumu, renal fonksiyon, elektrolitler ve BP değerleri göz önünde bulundurularak doz ayarlaması yapılmalıdır. Doz değişikliklerinden 1-2 hafta sonra bu parametreleri yeniden değerlendir. Amaç övolemiyi sürdüren en düşük dozu uygulamaktır.
Hidralazin	Hipotansiyon, baş ağrısı, döküntü, artralji, lupus, taşikardi	BP, HR	
Nitratlar	Hipotansiyon, baş ağrısı, sersemlik	BP, HR	
Kısaltmalar: ADE, anjiyotensin dönüştürücü enzim; BP, kan basıncı; BUN, kan üre nitrojeni; ARB, anjiyotensin 2 reseptör blokleri; HR, kalp hızı; EKG, elektrokardiyografi; Gİ, gastrointestinal; SSS, santral sinir sistemi; JVD, juguler venöz dolgunluk. <i>Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.</i>			

hastalarda ADEİ/ARB, spesifik beta blokerler ve statinler uygulanır.

Evre C

Yapısal kalp hastalığı ve semptom gösteren hastalar Evre C olarak sınıflandırılır ve bu evre hem HFrEF hem de HFpEF'yi kapsar. Evre A ve B'deki tedavilere ilaveten Evre C'deki HFrEF'li hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için ADEİ/ARB veya angiotensin reseptör-neprilisin inhibitörü (valsartan/sakubitril, ARNI), spesifik beta blokerler ve aldosteron antagonistleri tedavide kullanılır (Şekil 13-7). Kıvrım diüretikler, hidralazin, isosorbiddinitrat (İSN), digoksin ve ivabradin de seçili hastalarda kullanılır. Evre C'de HFrEF'li bazı hastalarda biventriküler pacemaker ile kardiyak resenkronizasyon veya defibrilatör gibi cihazlar da kullanılır. HFpEF'li hastalarda HFrEF tedavisinde kullanılan rutin ilaçlar etkisiz kalmıştır. Bu hastalarda ARNİ, ranolanin, interlökin-1 blokajı ve demir ilavesi gibi bazı tedavi şekilleri araştırılmaktadır.

Evre D

Evre D kalıcı semptomlara sahip, ilerlemiş, refrakter ve son evre KY hastalarını kapsar. Bu hastaların hastanede bakımı gereklidir. Düşük hayat kalitesine ve yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptirler. Bu hastalarda mekanik dolaşım desteğini içeren tedavi programları uygulanır. İlaç olarak sürekli İV pozitif inotropik ilaçlar uygulanır ve evre A-C'deki standart tedavilere ilaveten kalp nakli düşünülebilir. Evre D kalp yetmezlikli hastaların tedavisi akut dekompanse HF tedavisinde daha detaylı tartışılmıştır.

Nonfarmakolojik Tedavi

Özellikle ventriküler taşikardi ve fibrilasyona bağlı ani kardiyak ölümler HFrEF hastalarında mortalitenin %40-50'sinden sorumludur. Defibrilatör (ICD) implantasyonu ani kardiyak ölümü önler ve HFrEF'li hastalarda mortalite riskini azaltır.

Sol ventrikülün gecikmiş elektriksel aktivitesi (QRS süresi 120ms'den fazla) orta şiddetli HFrEF'li hastaların üçte birinde görülür. Bu gecikme ventriküllerin asenkronize kontraksiyonuyla sonuçlanır ve KY'nin hemodinamik anormalliklerine katkı sağlar. Ventriküllerin senkronize aktivasyonunu sağlamak için implante edilen özel ventriküler pacemaker (CRT)

ventrikül fonksiyonu ve LVEF'yi artırır, *remodeling* ve hospitalizasyonu azaltır. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) HFrEF'li hastalarda egzersiz kapasitesi, semptomlar, hayat kalitesi, hospitalizasyon ve mortaliteyi düzeltir. QRS süresi > 150 ms ve LVEF <%35 olan hastalarda CRT tedavisi önerilir. CRT, QRS süresi 130-149 ms arasında olan hastalarda da düşünülür. Hastalarda CRT ve ICD cihazları birlikte kullanılabilir.

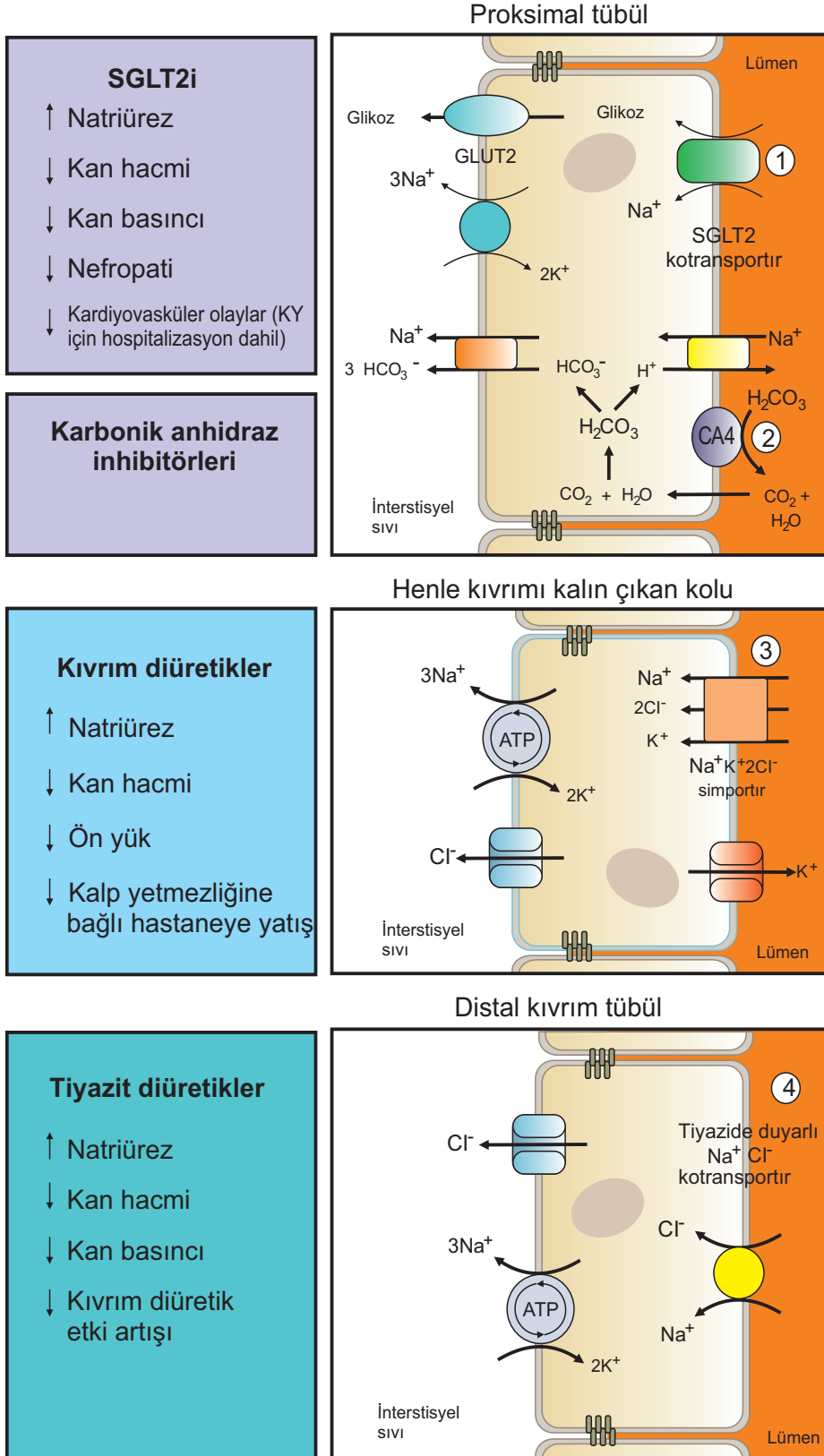
Farmakolojik Tedavi

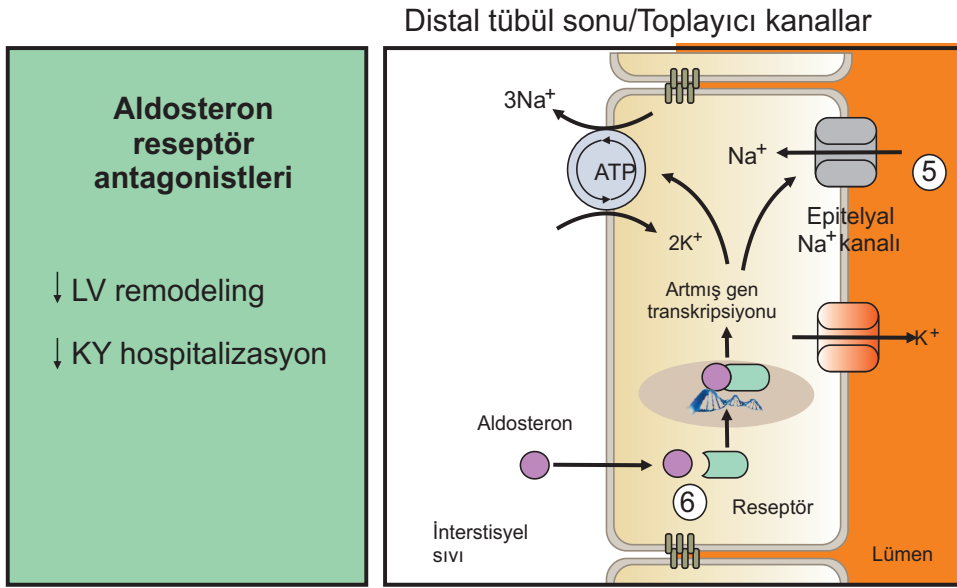
HFrEF ve HFpEF tedavisinde kullanılan ilaçlar hastalığın patolojisine ve doz rejimlerine göre farklılık gösterir. Diüretikler de hem HFrEF ve hem de HFpEF tedavisinde kullanılır. Fakat HFpEF'de kullanılan diüretiklerin dozu HFrEF tedavisinde kullanılanlardan daha düşüktür. RAAS antagonistleri sol ventrikül hipertrofisinin azaltılması ve KB düşürülmesinde yararlıdır. Bazı ilaçlar ya HFrEF ya da HFpEF'de kullanılır. Diltiazem, amlodipin ve verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri HFrEF tedavisinde uygun değildir Diltiazem ve verapamil, HFrEF'de kontrendikedir. Buna karşın, bu ilaçların HFpEF tedavisinde yararlı olduğu kabul edilir.

Evrelerine göre HFrEF'li hastalarda tedavi algoritması Şekil 13-7'de gösterilmiştir. Evre C hastalarında tedavi genelde ADEİ/ARBİ, ARNİ, belirli β-blokerler ve seçili hastalarda aldosteron antagonistleri eklenerek yapılır. Sıvı retansiyonu varsa bir diüretik verilir. Belirli hastalarda digoksin, ivabradin veya hidralazin-nitrat kombinasyonu düşünülebilir. Tedavide kullanılan ilaçların dozları, yan tesirleri ve izlenmesi gereken parametreler Tablo 13-7 ve 13-8'da özetlenmiştir.

Diüretikler

KY'de kompensatuvar mekanizma sıkça pulmoner ve sistemik konjesyona yol açan aşırı sodyum ve su retansiyonuna neden olur. Sodyum kısıtlamasına ilaveten, diüretik tedavi sıvı retansiyonlu tüm hastalarda tavsiye edilir. Sıvı artışı düzeltildiğinde, bazı hastalara övolemiyi sürdürmek için kronik diüretik tedavi gerekir. KY kontrolünde kullanılan ilaçlar arasında en hızlı semptomatik rahatlama sağlayan ilaçlardır. Fakat diüretikler hastalığın ilerlemesini etkilemez, sağ kalımı uzatmaz ve bu nedenle sıvı retansiyonu olmayan hastalarda diüretik tedavi gerekmez.





Şekil 13-8: SGLT-2 inhibitörlerinin etki mekanizmaları *Görsel, LYTYYN, Yuliya, et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. Circulation, 2017, 136.17: 1643-1658 makalesinden uyarlanmıştır.*

Diüretik tedavinin ana amacı hospitalizasyonu azaltmak, egzersiz toleransını ve hayat kalitesini düzeltmek ve sıvı retansiyonu ile ilgili semptomları azaltmaktır. Diüretikler, kalbin önyükünü düşürerek pulmoner ödem ve periferik ödemi azaltır. Önyük KD'nin belirleyicisi olduğu halde, Frank-Starling eğrisinde (Şekil 13-4) konjestif semptomlu hastaların eğrinin düz kısmına ulaştığı görülür. Önyükte azalma semptomları düzeltir fakat eğrinin dik kısmına ulaşana kadar hastanın SV ve KD'si üzerinde az etkiye sahiptir. Diüretik tedavi KD, renal perfüzyon ve kan hacminde azalmaya yol açabileceği için normal dozlar kullanılmalıdır. Şekil 13-8'de diüretiklerin etki mekanizmaları ve KY'de potansiyel etkileri gösterilmiştir.

Diüretik tedaviye günlük vücut ağırlığı ve semptomlara göre genel olarak düşük dozlarda başlanılmalıdır. Vücut ağırlığındaki değişim sıvı retansiyonu veya kaybının hassas belirteçidir ve günlük sabah vücut ağırlığı ölçülerek hastanın durumu izlenmelidir. Diüretikler, ardışık günlerde 0.5 kg/gün veya haftada 1.4-2.4 kg/gün kilo artışında dekompenzasyonu önlemek için hastalara uygulanmalıdır. Hastalara KY semptomları ve günlük kilo artışında değişikliklerine göre diüretik dozu belirlenmelidir. Hipotansiyon veya renal fonk-

siyonun kötüleşmesi (ör. serum kreatin artışı) volüm azalmasının göstergesidir ve dozun azaltılmasını gerektirir. Hacim durumu ADEİ veya β -blokerler tedavisi öncesi önemlidir ve bu ilaçların hipotansiyon ve diğer yan tesirlerine predispoze olan hastalarda diüretik doz titrasyonları gereklidir.

HFpEF'li hastalarda, diüretik tedavi hipotansiyon ve yorgunluk belirtilerini azaltmak için düşük dozlarda başlanılmalıdır. Hipotansiyon, hastalar çok dik LV diyastolik basınç-hacim eğrisine sahip olduğu için HFpEF tedavisinde önemli bir problem olabilir. Hacimdeki küçük değişiklik dolum basıncı ve KD'de büyük değişikliklere neden olabilir. HFpEF'nin akut tedavisi tamamlandıktan sonra, uzun süreli tedavi diüretiklerin düşük-orta dozlarıyla yapılmalıdır (furosemid 20-40 mg/gün, klortalidon 25-50 mg/kg, veya hidroklortiyazit 12.5-25 mg/kg).

Hidroklortiyazit gibi tiazit diüretikler distal kıvrım tübülde (yaklaşık olarak filtre edilen sodyumun %5-8'i) sodyum reabsorpsiyonunu bloke eder. Bu nedenle, tiazitler nispeten zayıf diüretiklerdir ve KY'de tek başına kullanılmazlar. Tiazitler veya tiazit benzeri metolazon etkili diürez sağlamak için kıvrım diüretiklerle birlikte kullanılabilir. Ayrıca, tiazit diüretikler sadece hafif sıvı retansiyonlu hastalarda ve kıvrım diüretikler-

le karşılaştırıldığında daha kalıcı antihipertansif etkilerinden dolayı artmış KB durumlarında tercih edilirler.

Kıvrım diüretikler

KY'de övolemiyi sürdürmek ve düzeltmek için genelde gereklidirler. Bunlar filtrattaki sodyumun %20-25 reabsorbe edildiği Henle kıvrımının kalın asendan kolunda $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ transportunu inhibe ederek etkili olurlar. Kıvrım diüretikler natriüretik etkilerine katkı sağlayan renal kan akımında prostaglandin-aracılı artışa da neden olur. Siklooksijenaz inhibitörlerini içeren NSAİİ'lerle birlikte kullanılması bu prostaglandin aracılı etkiyi bloke eder ve diüretik etki azalır. Tiyazitlerden farkı olarak kıvrım diüretikler renal fonksiyon bozukluğunda etkilidirler. Fakat etki yerine ilacın ulaşmasını sağlamak için daha yüksek dozlar gereklidir.

Günümüzde üç tane kıvrım diüretik rutin olarak kullanılmaktadır. Bunların farmakokinetikleri büyük oranda farklıdır. Fakat farmakodinamikleri benzerdir: furosemid, bumetanid ve torsemid. Kıvrım diüretiklerle ilgili bilgi Tablo 13-7 ve 13-8'a gösterilmiştir. Oral uygulandığında, tüm ilaçların pik etkileri 30-90 dakikada oluşur ve 4-8 saat (furosemidin daha uzun) sürer. İV verildiğinde diüretik etki dakikalar içinde başlar. Bu üç ilaç yüksek oranda (>%95) plazma proteinlerine bağlanır ve organik asit taşıyıcısı yardımıyla (aktif transportla) tübüler lümene ulaşır. Nefronda etkili eşik konsantrasyona ulaştığında diürez etki gözlenir. Organik asit transport yolak için kompetisyona girenler (probenesid veya ürik asit) kıvrım diüretiklerin etki yerine ulaşmasını inhibe edebilir ve etkinliklerini azaltır.

İlaçlar arasındaki en önemli farklılık biyoyararlanımıdır. Bumetanid ve torsemidin biyoyararlanımı %80-100'dür. Furosemidin ise bireyler arasında farklılık gösterir. Furosemid biyoyararlanım oranı %10-%100 arası değişir. Ortalama %50'dir. Bu nedenle, biyoekivalan İV ve oral dozlar arzu edildiğinde, oral furosemid dozları yaklaşık olarak İV dozunun iki katıdır. Bumetanid ve torsemidin İV ve oral dozları aynıdır. Gıda ile furosemid ve bumetanidin birlikte verilmesi önemli ölçüde biyoyararlanımlarını artırır. Gıdayla torsemidin alınması ise biyoyararlanımını etkilemez. KY'de oluşan abdominal konjesyon furosemidin absorpsiyon hızını (ve pik konsantrasyonu azalır) yavaşlatabilir ve etkinliğini azaltabilir. Torsemidin ise biyoyararlanımı

etkilenmez. Torsemid nörohormonal düzeyleri değiştirerek kardiyak *remodeling*i azaltabilir. Torsemid diğer kıvrım diüretiklerin yüksek dozlarının etkisiz olduğu hastalarda tercih edilir.

Kalp yetmezliği kıvrım diüretiklere maksimal cevabın azaldığı hastalıklardan biridir. Bunun muhtemelen $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ transporterin artan aktivitesine bağlı sodyumun proksimal veya distal tübül reabsorpsiyon artışına ve/veya diüretik absorpsiyon hızındaki azalmaya bağlı olduğuna inanılmaktadır. Kıvrım diüretiklerin dozu arttırılarak daha fazla cevap elde edilemez. Bu nedenle, bu doza ulaşıldığında, ilave diürez kombine diüretik tedavi uygulanarak veya ilaç günde iki veya üç kez verilerek sağlanabilir. Günde birkaç kez ilaç uygulamasıyla gün boyunca sürekli diürez sağlanır. Doz günde iki veya üç kez uygulandığında, ilk doz sabahleyin ve son doz akşamleyin/öğleden sonra verilir. Kıvrım diüretiklerin uygun kronik dozu ile KY semptomlarının (dispne) giderilir. Kıvrım diüretiklerin doz aralıkları ve tavsiye edilen maksimal etkili dozları (tavan dozu) Tablo 13-7'de gösterilmiştir.

Diüretikler diüretik potensi ile ilişkili, farklı metabolik anormallere neden olur. Diüretiklerin en önemli yan tesiri hipokalemidir ve bu KY hastalarında görülen hiperaldosteronizmle şiddetlenir. Hipokalemi KY'de ventriküler aritmi riskini artırır ve bu özellikle digoksin kullanan hastalarda oldukça önemlidir. Hipokalemi, sıkça hipomagnezemi ile birlikte görülür. Uygun magnezyum hücreye potasyumun girmesi için gerekli olduğundan, magnezyum ve potasyumun birlikte verilmesi hipokalemiyi düzeltmek için gereklidir. ADEİ (veya ARB) ve/veya aldosteron antagonistlerinin birlikte verilmesi diüretiklerin neden olduğu hipokalemiyi azaltmaya yardımcı olur çünkü bu ilaçlar aldosteron sekresyonu üzerinde inhibitör etkileriyle serum potasyum konsantrasyonunu artırır. Buna rağmen, serum potasyum konsantrasyonu KY hastalarında yakinen izlenmelidir ve gerektiğinde takviye yapılmalıdır.

RAA inhibitörleri (ADEİ/ARB)

RAAİ HFrEF'li hastaların farmakoterapisinde seçilecek ilaçlardır. ADEİ anjiyotensin I'ın anjiyotensin II'ye dönüşümünü bloke ederek, anjiyotensin II ve aldosteron üretimini azaltır. Ang II ve aldosterondaki bu azalma KY'nin başlaması ve ilerlemesinde bu nö-

rohormonların zararlı etkilerini azaltır. Ayrıca ADE inhibitörleri vazodilatasyona neden olan ve aynı enzimle yıkılan bradikinin yıkımını da inhibe eder ve yan tesir olarak öksürüğe de yol açar. ADEİ'ler HFrEF'li hastalarda semptomları düzeltir, hastalık ilerlemesini yavaşlatır ve mortaliteyi azaltır. Sonuç olarak, kontraendike olmadığında semptomlu veya semptomsuz tüm HFrEF'li hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için ADEİ'ler kullanılmalıdır.

Azalmış LVEF'li (HfrEF) tüm semptomlu veya semptomsuz hastalarda ADEİ'lerin semptomlar, kalp yetmezliğinin ilerlemesi, hospitalizasyon ve hayat kalitesini düzelttiği gösterilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında %20-30 canlı kalmayı sağlamıştır ve bu yararlar devamlı tedavi ile sürdürülür. ADE inhibitör tedavisinin yararları KY etiyojisinden (iskemi veya noniskemik) bağımsızdır ve şiddetli semptomlu hastalarda daha fazladır.

ADE inhibitör tedavisi düşük dozlarda başlanır ve kademeli olarak artırılarak titre edilir (maksimum tolere edilebilen doza kadar). Doz titrasyonu iki haftada bir doz iki katına çıkarılarak yapılır. Daha yüksek dozlar hospitalizasyon riskini artırır. Fakat düşük dozlarla karşılaştırıldığında mortaliteyi etkilemez. Semptomlar tedaviye başladıktan birkaç gün içerisinde düzeldiği halde, tüm yararlı etkileri haftalar veya aylar sonra görülür. Semptomlar düzelmesede uzun süre ADEİ tedavisi mortalite ve hospitalizasyon riskini azalmak için devam ettirilmelidir.

KY'de kullanılan ADEİ'ler Tablo 13-7'de verilmiştir. ADE inhibitörlerinin kimyasal yapıları (ör. sülfidril veya nonsülfidril içerenler) ve doku afiniteleri farklı olduğu halde, tüm ADE inhibitörleri HFrEF'li hastalarda semptomları ve mortaliteyi düzeltir.

ADE inhibitörlerinin ana yan tesirleri azalan anjiyotensin II ve artan bradikinin etkilerine bağlıdır. Bu ilaçların en genel yan tesirleri hipotansiyon, renal disfonksiyon ve hiperkalemidir. ADEİ'ler tüm hastalarda KB'yi azaltır ve baş dönmesi, hafif baş ağrısı, bulanık görme, presenkop veya senkop gibi yan tesirlerin ortaya çıkmasına neden olur. Tedaviye başladıktan hemen sonra en sık hipotansiyon görülür. Özellikle doz arttırıldığında veya diüretiklerle volüm azalması meydana gelen hastalarda daha şiddetlidir. Diüretik veya

β -bloker veriliş zamanı bu ilaçların verilme zamanı göz önünde bulundurularak belirlenmelidir.

KY'ye bağlı fonksiyonel renal yetmezlik serum kreatin ve kan üre nitrojen (BUN) düzeylerinde artışa neden olur. Renal perfüzyon efferent arteriyollerde anjiyotensin II'nin vazokonstriktör etkisi ile sürdürülür. Renal perfüzyonun sürdürülmesi için bu sistemin etkinliği özellikle şiddetli KY, hipotansiyon, hiponatremi, hacim azalması, bilateral arter stenozu ve NSAİİ kullanan hastalarda daha önemlidir. Serum kreatinde artış (kreatin düzeyi < 2 mg/dL ise 0.5 mg/dL veya kreatin > 2 mg/dL ise >1 mg/dL) ADE inhibitör dozu azaltılması veya tedavi sonlandırılmasını düşündürmelidir. ADE inhibitörleri ile renal disfonksiyon renal hemodinamiklerde değişikliklere bağlı olduğundan ilaç tedavisi reversibl olarak sonlandırılır.

Hiperkalemi özellikle diyabet hastalarında, yaşlı hastalarda, aynı anda potasyum ilavesi yapılanlarda, potasyum içeren tuzlar veya potasyum tutucu diüretik tedavisi görenlerde en fazla görülür. Patiromer veya sodyum zirkonium siklosilikat bu hastalarda hiperkalemiyi önlemek veya tedavi etmek için kullanılabilir.

Kuru, nonproduktif öksürük hastaların %15-20'sinde oluşabilir ve ADE inhibitör tedavisinin sonlandırılmasını gerektirebilir. Öksürük genelde birkaç ay tedavi sonrasında oluşur, tedavi sonlandırıldıktan 1-2 hafta içerisinde geçer ve tedaviye başlandığında tekrar ortaya çıkar. Öksürük bradikinin aracılı bir etki olduğu için ADEİ yerine ARB kullanılması uygundur. ADE inhibitörü alan hastaların yaklaşık %1'inde görülen anjiyoödem bradikinin birikimine bağlı olan ve hayatı tehdit edici bir komplikasyondur. Bu, 65 yaş üzeri hastalarda, allerji öyküsü olanlarda ve kadınlarda daha sık ortaya çıkar. ADEİ kullanımı anjiyoödem öyküsü olan hastalarda kontraendikedir. Bu hastalarda ARB'ler de dikkatli kullanılmalıdır çünkü çapraz reaksiyon geliştiği kaydedilmiştir. ADEİ/ARB fetal renal sendrom, intrauterin büyüme geriliği ve diğer konjenital bozukluk riski artışına bağlı olarak gebelerde kullanılmaz.

Anjiyotensin II, kalbi de içeren birçok dokuda ADE-bağımsız yollarla (ör. kimaz, katepsin ve kalikrein) oluşabilir. ARB'ler AT1 anjiyotensin II reseptörleri bloke ederek ventriküler *remodeling* üzerinde anjiyotensin II'nin zararlı etkilerini azaltır. ARB'ler

ADE'yi inhibe etmediği için öksürük ve anjiyoödem sorumlusu olan bradikinin düzeylerini etkilemez.

ARB'ler öksürük veya anjiyoödem sebebiyle ADE-İ'leri tolere edemeyen hastalarda alternatif ilaçlardır. ARB'ler günümüzde piyasada mevcuttur. Fakat sadece kandesartan, valsartan ve losartan tedavi klavuzlarında tavsiye edilmektedir. Bu ilaçların HFrEF'li hastalarda etkinliği ispatlanmıştır. Klinik çalışmalarda etkinliği ispatlanmış spesifik ilaçlar ve dozlar Tablo 13-7'de verilmiştir. ARB'lerin klinik kullanımı ADEİ'lerinkine benzerdir. Tedavi düşük dozlarda başlatılmalıdır ve hedef dozlamaya kadar titre edilir. Kan basıncı, renal fonksiyon ve serum potasyum tedaviye başladıktan sonra 1-2 hafta içerisinde değerlendirilmelidir.

HFpRF'lerin tedavisinde ARB'lerin rolü daha az açıktır. İlk prospektif çalışmalarda HFpEF'li hastalarda ARB'lerin hospitalizasyonu azaltıcı yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda kandesartanın hipotansiyon, artan serum kreatin veya hiperkalemi yan tesirleri hastaların %22'sinde görülmüş ve tedavi sonlandırılmıştır.

ARB'lerin ana yan tesirleri RAAS inhibisyonu ile ilişkilidir. Hipotansiyon, renal fonksiyon bozukluğu ve hiperkalemi gelişme insidensi ve risk faktörleri ADEİ'lerinkine benzer. Bu nedenle ADE inhibitör tedavisinde gelişen bu komplikasyonlara sahip hastalarda ARB'ler alternatif değildir. ARB RAAS'ın diğer inhibitörleri (ADEİ veya aldosteron antagonistleri) ile dikkatle kullanılmalıdır. Çünkü bu kombinasyon yan tesir riskini artırır. ARB'ler bradikininini etkilemediği için, öksürüğe neden olmaz.

ARB-Neprilisin İnhibitörü (ARNİ)

HFrEF'li hastaların tedavisi için onay alan ilk ARB/neprilisin inhibitör kombinasyonu valsartan/sakubitril'dir. Bu kombinasyonda yer alan sakubitril ön ilaçtır. Alındıktan sonra sakubitril kompleksten ayrılır ve natriüretik peptitler (NP), bradikinin, diğer endojen vazodilatör ve natriüretik peptitleri yıkımlayan neprilisinin etkisini inhibe eden aktif formuna (LBQ657) yıkımlanır. Sakubitril ile bu bileşiklerin neprilisin aracılı yıkımının azalması vazodilatasyon, diürez ve natriürezis artırır, valsartan ise renin ve aldosteron etkinliğini inhibe eder.

NYHA Sınıf II-IV HFrEF'li hastalarda enalapril ile sakubitril/valsartan karşılaştırıldığı çalışmalarda ARNİ kombinasyonunun ölüm oranını önemli düzeyde azalttığı görülmüştür fakat hipotansiyon daha sık oluşmuştur. Enalapril alanlarda ise öksürük ve hiperkalemi (>6.0 mEq/L) daha fazla görülmüştür.

ARNİ, KY tedavisinde ADEİ veya ARB antagonistlerine alternatif olarak kullanılabilir. Ayrıca ADE/ARB tedavisine rağmen semptomları devam eden hastalarda tercih edilmelidir. NYHA klavuzunda HFrEF'li sınıf II-III semptomlu hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak için ARNİ kullanılması önerilmiştir. ARNİ tedavisine başlamadan 36 saat önce ADE inhibitör tedavi sonlandırılmalıdır. ARB kullanan hastalarda böyle bir sınırlamaya gerek yoktur. HFrEF'li çoğu hasta için sakubitril/valsartanın başlangıç dozu günde iki kez 49/51 mg'dır ve 2-4 haftadan sonra günde iki kez 97/103 mg hedef doza titre edilmelidir. Şiddetli renal disfonksiyonlu hastalarda (GFR<30 mL/dk.) 24/26 mg sakubitril/valsartan dozları kullanılır. Kan basıncı, serum potasyum düzeyleri ve renal fonksiyon tedaviye başladıktan ve her titrasyon basamağından sonra yakinen izlenmelidir. Bu kombinasyondaki valsartan, sadece valsartan içeren tabletlere göre daha fazla (%60) biyoyararlanıma sahiptir. ADEİ veya ARB ile anjiyoödem öyküsü olan hastalarda sakubitril/valsartan kontraendikedir. Sakubitril/valsartan gebelerde kullanılmaz.

β-blokerler

Beta adrenoseptör antagonistler ADEİ/ARB ve diüretikle stabilize edilmiş HFrEF'li hastaların tedavisinde etkilidir. ADEİ tedavisi alan hastalarda β-bloker ilavesinin ADEİ doz artışından daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Negatif inotropik etkilerinden dolayı β adrenoseptör antagonistlerin kontraendike olduğu düşünülmüştür. Fakat düşük dozlarda başlanır ve kademele olarak arttırılırlarsa hem semptomları hem de sağ kalımı iyileştirirler. Şiddetli kalp yetmezliğinde ADEİ ile birlikte kullanıldıklarında mortalitede %30-35 azalma sağlarlar. β-blokerler KY'de sempatik sistemin zararlı etkilerini antagonize ederler ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatırlar. Beta adrenoseptör blokerlerin muhtemel yararlı etkileri arasında KH'de azalma, renin salıverilmesinin inhibisyonu, iskemik miyokardın

Tablo 13-9. HFrEF tedavisi için onaylanmış β blokerlerin özellikleri ve terapötik dozları

β bloker	β_1 selektif	Vazodilatasyon	Yarılanma ömrü (saat)	Başlangıç dozu (mg)	Hedef doz (mg)	CYP'lerle metabolizma
Bisoprolol	Evet	Hayır	10-12	1 x 1,25	1 x 10	Hayır
Karvedilol	Hayır	Evet	6-10	2 x 3.125	2 x 25	CYP2D6
Metoprolol süksinat	Evet	Hayır	>12b	1 x 12.5a	1 x 200	CYP2D6
Nebivolol	Evet	Evet	10	1 x 1.25	1 x 10	CYP2D6

Tablo, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır. kitabından uyarlanmıştır.

iş yükünü azaltması, intraselüler kalsiyum tutulumu ve kalp eksitasyon-kontraksiyon eşleşmesinin düzeltilmesi, kalp hipertrofisi ve fibrozisi azaltması, miyositlerin apoptozunun azaltılması ve antiaritmik etkiler sayılabilir. Fakat kardiyak *remodeling*de azalma muhtemelen en önemlisidir. Kontraendikasyon yoksa (kronik obstrüktif pulmoner hastalık) HFrEF'li hastalarda klinik stabilizasyon sağlandıktan sonra β adrenoseptör antagonistler ile tedavi düşünülmelidir. β -blokerler KY'ye ilerleme riskini azaltmak için HFrEF'li asemptomatik hastalarda da tavsiye edilir.

HFrEF'li hastalarda β -blokerler KH'yi azaltarak diyastol süresini uzatırlar ve pulmoner venöz basıncın düşürülmesine yardımcı olurlar. Taşikardi HFpEF'li hastalarda çok az tolere edilir. KH artışı; (1) koroner perfüzyon zamanında azalma ve miyokard oksijen talebinde artışa neden olur, bu durum epikardiyal KVH yokluğunda bile iskemiye artırır; (2) kardiyak sikluslar arasında tam olmayan gevşeme diyastolik basınçta artışla sonuçlanır; (3) diyastolik dolum zamanı ve ventriküllerin dolmasını azaltır. Bu nedenle, çoğu klinisyen aşırı taşikardiyi önlemek için beta bloker (ve nondihidropiridin kalsiyum kanal blokeri) kullanır. Diyastolik disfonksiyonlu hastalarda nisbeten bradikardi meydana gelir. Aşırı bradikardi sol ventrikül dolumunda artış olmasına rağmen kalp debisinin azalması ile sonuçlanır. HFpEF'li hastalarda β -bloker tedavisi mortaliteyi düşürür fakat hospitalizasyonda önemli azalma sağlamaz. β -blokerlerin normal sinüs ritimli HFpEF'li (>%40) hastalarda yararı belirlenmemiştir.

HFrEF'de yararlı etkisi tespit edilen üç beta blokerden metoprolol ve bisoprolol selektif olarak β_1 reseptörleri bloke eder. Karvedilol ise β_1 , β_2 ve α_1 reseptörleri bloke eder ve antioksidan etkilere de sahiptir.

Bisoprololün FDA tarafından HFrEF'de kullanımı önerilmemiştir. Bu nedenle tedavide karvedilol ya da metoprolol süksinat kullanılır ve birinin diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir. Yavaş salıverilen metoprolol preparatı 24 saat üzerinde sabit plazma konsantrasyonu sağlar ve çabuk salıverilen preparata göre üstün olduğu kabul edilmektedir (KH, otonomik denge ve KB üzerinde). Metoprolol süksinat ve karvedilolün benzer etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Kontrollü salıverilen karvedilol günde bir kez verilir ve farmakokinetik çalışmalarda kontrollü ve çabuk salıverilen ilaçların benzer olduğu gösterilmiştir.

Beta blokerler arasındaki farmakolojik farklılıklar ilacın seçiminde belirleyicidir. Karvedilol α bloke edici özelliklerinden dolayı daha fazla antihipertansif etki gösterir ve bu nedenle KB'si kontrol edilemeyen hastalarda tercih edilebilir. Buna karşın, metoprolol veya bisoprolol önemli solunum yolu hastalığı olanlar, KB'si düşük olanlar veya baş dönmesi olan hastalarda tercih edilebilir.

ADE inhibitör, digoksin ve diüretikleri içeren standart tedaviye karvedilolün ilavesinin ölüm riskini %65 azalttığı gösterilmiştir. Metoprolol süksinat tedavisinin plaseboyla karşılaştırıldığında total mortaliteyi %34, ani ölümü %41 ve kötüleşmiş KY'de total mortaliteyi %49 azalttığı tespit edilmiştir. Bisoprololün plaseboyla karşılaştırıldığında total mortaliteyi %34, ani ölümü %44 ve kötüleşmiş KY'de total mortaliteyi %26 azalttığı gösterilmiştir. Bu hastaların karvedilolü daha iyi tolere edebildiği görülmüştür.

Sağkalım oranının düzeltilmesine ilaveten β -blokerler hospitalizasyonda %15-20 ve kötüleşmiş KY'de hospitalizasyonda %25-35 azalma sağlamıştır. Birkaç hafta-ay tedaviyle LVEF'de artış görülmüştür.

Tablo 13-10. Aldosteron antagonistlerinin yol açtığı hiperkalemi riskini azaltmak için önerilen stratejiler
Aşağıdakilerden herhangi birinin olduğu hastaya aldosteron antagonisti başlamaktan kaçın:
Serum kreatinin konsantrasyonu kadınlarda >2 mg/dL (177 mmol/L); erkeklerde $>2,5$ mg/dL (221 mikromol/L) veya kreatinin klerensi <30 mL/dk/1,73 m ² (0,29 mL/s/m ²)
Yakın zamanda renal fonksiyonlarda kötüleşme
Serum potasyum konsantrasyonunun >5 mEq/L (mmol/L)
Ciddi hiperkalemi hikayesi
Özellikle yaşlılarda ve diyabetik veya kreatinin klerensi <50 mL/dk/1,73 m ² (0,48 mL/s/m ²) olan hastalarda olmak üzere düşük dozlarla başla (spironolakton için 12,5 mg/gün; eplerenon için 25 mg/gün)
Aldosteron antagonisti başlarken potasyum takviyesini azalt veya kes
NSAİİ'ler ve COX-2 inhibitörlerini birlikte kullanmaktan kaçının
Yüksek doz ADE inhibitörleri ve ARB'leri birlikte kullanmaktan kaçının
ADE inhibitörü, ARB ve aldosteron antagonistinin üçlü kombinasyonundan kaçının
Aldosteron antagonisti veya potasyum homeostazını etkileyebilen herhangi bir ilaç başladıktan veya doz titrasyonundan itibaren 3 gün içinde veya 1 hafta sonra serum potasyum konsantrasyonu ve renal fonksiyonları değerlendirin. Daha sonra, ilk üç ay için aylık; sonraki dönemde ise üç ayda bir serum potasyum konsantrasyonu ve renal fonksiyonları değerlendirin
Tedavinin herhangi bir aşamasında potasyum düzeyi 5,5 mEq/L'yi aşarsa, varsa potasyum takviyesini kes veya aldosteron antagonisti tedavisini kes veya azalt
Hastaları, yüksek potasyum içerikli gıda ve tuz alımının sınırlandırılması, reçetesiz NSAİİ kullanımından kaçınılması, diyare olması veya diüretik tedavinin kesintiye uğraması durumunda aldosteron antagonisti tedavisinin geçici olarak durdurulması konusunda bilgilendir
Kısaltmalar: NSAİİ, nonsteroidal antiinflamatuar ilaç; COX, siklooksijenaz; ADE, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB, anjiyotensin 2 reseptör blokleri. Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). <i>Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach</i> , 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.

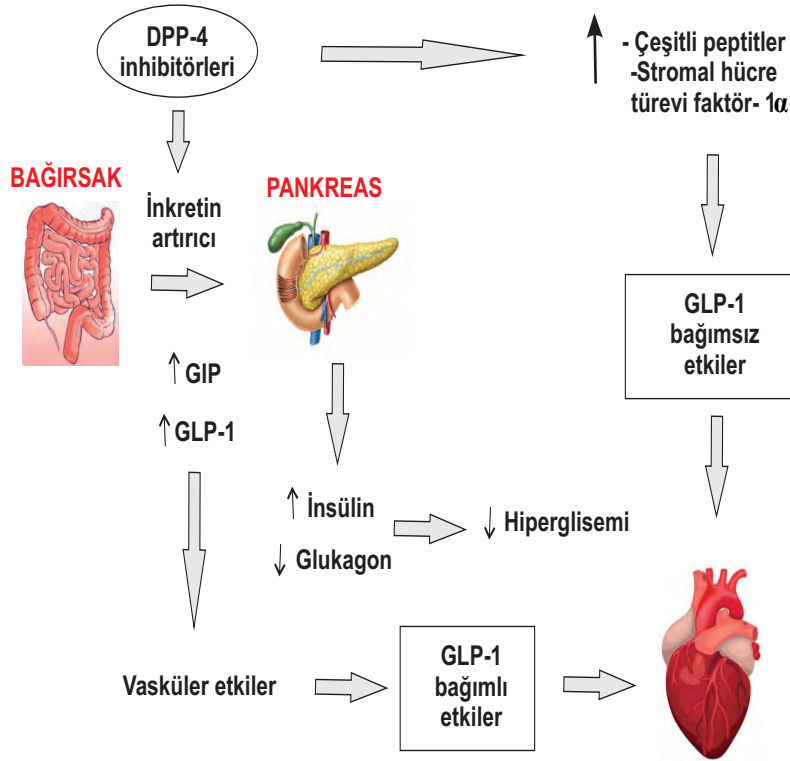
Beta blokerlerin ventrikül yuvarlaklaşmasını düzeltmesi ve ventriküler kitleyi azaltması reverse *remodeling* olarak ifade edilir. β -blokerler 6 dk. yürüme testi ile değerlendirilen egzersiz performansı, hayat kalitesi ve semptomlarda da düzelmeye sağlar. Yapılan çalışmalarda karvedilolün MI geçirmiş HFrEF'li asemptomatik hastalarda (Evre B) kullanımı desteklenmektedir.

ADEİ/ARB'lerden önce β -blokerle tedaviye başlanmanın güvenliği ve etkinliği açık değildir. ADEİ/ARB çoğu hastada ilk tercihtir. β -blokerler ise aşırı sempatik aktiviteli hastalarda (ör.taşikardi) avantajlı olabilirler. Ayrıca ADEİ'lerin kullanılmasına engel olan renal disfonksiyonlu veya potasyum konsantrasyonu artmış hastalar için de uygun olabilirler.

Başarılı beta bloker tedavisi için kritik olan unsurlar uygun hasta seçimi, titrasyon ve hasta eğitimidir. β -blokerler sıvı artışı olmayan veya minimum olan stabil hastalarda başlanabilir. β -blokerler İV inotropik destek gerektiren veya yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara başlanılmamalıdır. Stabil olmayan hastalarda, diğer KY tedavileri uygulanır ve hasta stabilitesi sağlandığında β -bloker tedavi yeniden değerlendirilir.

KY'li hastalarda normal dozlarda β -blokerlerin başlanması ilacın negatif inotropik etkisine bağlı olarak akut dekompenzasyon veya semptomatik kötüleşmeye yol açar. Bunun için, β -blokerler KY'yi kötüleştiren veya şiddetlendiren ilaçlar içerisinde yer alır (Tablo 13-4). Akut dekompenzasyonu azaltmak için, çok düşük dozlarda başlanılmalı ve doz titrasyonu sabaha yakın yapılmalıdır. β -blokerler hedef veya maksimum doza ulaşana kadar iki haftada bir iki katına çıkarılır. Hasta zayıf perfüzyon ve aşırı hacim artışı içeren kötüleşmiş KY semptomlarını gösterirse doz artırılmasından kaçınılmalıdır. Asemptomatik sıvı artışı nadiren vücut ağırlığında artışa sebep olabilir. Hafif sıvı artışı yoğun diüretik tedavi ile kontrol edilebilir. Hasta stabilize olduğunda, doz titrasyonu hedef veya en yüksek tolere edilen doza ulaşana kadar arttırılabilir. Hedef dozların plasebo kontrol çalışmalarında mortaliteyi azalttığı tespit edilmiştir. Klinik çalışmalardan elde edilen başlangıç ve hedef dozlar Tablo 13-9'da verilmiştir.

KY hospitalizasyonu süresince devamlı β -bloker tedavisi tavsiye edilmektedir. Negatif inotropik etkilerine rağmen, akut dekompanse KY için hospitalizasyon



Şekil 13-9: DPP-4 inhibitörlerinin etki mekanizması. Görsel, SCHEEN, André J. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circulation research*, 2018, 122.10: 1439-1459 makalesinden uyarlanmıştır.

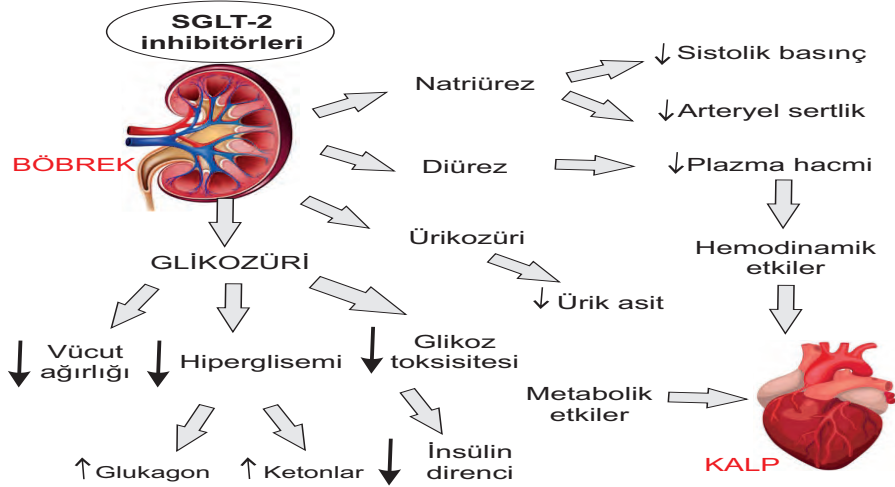
boyunca devamlı β -bloker tedavisinin ne semptomların kötüleşmesi ne de klinik düzelmeyi geciktirdiği görülmemiştir. β -bloker tedavisinin hasta taburcu edildikten sonra sonlandırılması mortalite riskini artırır. Bu nedenle düşük dozda sürekli tedavi önerilir.

Beta bloker tedavisinin semptomlarda çok az veya hiç düzelme sağlamasa bile hastalığın ilerlemesi ve sağkalım süresinde olumlu etkileri olduğu hastaya anlatılmalıdır. Hasta doz titrasyon sürecinin uzun ve kademeli bir işlem olduğunu anlamalı ve tedaviye cevabın gecikebileceğini bilmelidir. Uzun-süre β -bloker tedavisinin potansiyel yararı olduğu hastaya iyi anlatılmalıdır.

KY'de β -bloker kullanımına bağlı muhtemel yan tesirler bradikardi veya kalp bloğu, yorgunluk, diyabet hastalarında bozulan glisemik kontrol, astmalı hastalarda bronkospazm ve KY kötüleşmesini içerir. Hekim β -bloker başlanması ve titrasyonu boyunca kötüleşen KY bulgu ve semptomlarını dikkatle değerlendirmeli ve hayati bulguları izlemelidir. Hipotansiyon $\alpha 1$ reseptör bloke edici özelliklerine bağlı olarak karvedilol ile daha fazladır. Bradikardi ve hipotansiyon genel-

de asemptomatiktir ve müdahale gerektirmez. Fakat β -bloker doz azaltılması semptomatik hastalarda gerekir. Yorgunluk genelde birkaç hafta tedaviden sonra geçer fakat bazen doz azaltılmasını gerektirir. Diyabetik hastalarda, β -blokerler glikoz toleransını kötüleştirebilir ve hipoglisemiyle ilişkili olan taşikardi ve tremoru (terlemeyi değil) gizleyebilir. Ayrıca, karvedilol gibi nonselektif ilaçlar insülinin neden olduğu hipoglisemiyi uzatabilir ve hipogliseminin düzelmesini yavaşlatır. Bununla birlikte karvedilol hiperglisemik hastalarda insülin direncini azaltabilir ve hem diyabet hem de HFrEF'li hastalarda morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltır. Bu nedenle, β -blokerler nükse-den hipoglisemili hastalarda dikkatli kullanılmalıyken, kötüleşen glisemik kontrol veya hipoglisemi maskeleyen durumu diyabet hastalarında β -bloker kullanımına engel değildir. Diyabet hastalarına bu potansiyel yan tesirler bildirilmeli ve kan glikoz düzeyi dikkatle kontrol edilmelidir.

Beta-bloker kullanımının kontraendike olduğu durumlar kontrol edilemeyen bronkospastik hastalık, semptomatik bradikardi, ileri düzey kalp bloğu ve akut dekompanse KY'dir. Fakat, β -blokerler iyi kontrol



Şekil 13-10: SGLT-2 inhibitörlerinin böbrek ve kalp üzerindeki yararlı etkileri. Görsel, SCHEEN, André J. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circulation research*, 2018, 122.10: 1439-1459 makalesinden uyarlanmıştır.

edilmiş astma veya KOAH hastalarında ve asemptomatik bradikardili hastalarda dikkatle kullanılabilir. Özellikle bradikardili (<55 bpm) veya hipotansiyonlu (SB<80 mmHg) hastalarda dikkat edilmelidir.

Aldosteron Antagonistleri

Spirolakton ve eplerenon mineralokortikoid reseptörleri bloke ederek etkili olan aldosteron antagonistlerdir ve bu nedenle mineralokortikoid reseptör antagonistleri olarak ifade edilirler. Böbrekte, aldosteron antagonistleri sodyum reabsorpsiyonu ve potasyum atılımını inhibe eder. Aldosteron antagonistlerinin küçük dozlarında diüretik etkileri azken, potasyum tutucu etkileri daha fazladır. Kalpte, aldosteron antagonistleri kalp ekstraselüler matriks ve kollajen birikimini inhibe eder, bu nedenle kardiyak fibrozis ve ventriküler *remodeling*i azaltır. Aldosteron antagonistleri aldosteronun neden olduğu sistemik proinflatuvar durumu, aterogenezi, oksidatif stresi, kemik mineral dansitede azalma ve kalsiyum atılımını azaltır ve KY'de oluşacak kırılmalara karşı korur. Spirolaktonun 25 mg/gün dozunda progresif KY ve ani kardiyak ölüme bağlı mortaliteyi ve hospitalizasyonu azalttığı gösterilmiştir.

Eplerenonun (50 mg/gün) tedavisi KY hospitalizasyonunu (%37) ve kardiyovasküler mortaliteyi (%24) azaltmıştır. Ayrıca eplerenon atriyal fibrilasyon ve flutter insidensini de azaltır.

Klinik çalışmalarda aldosteron antagonistlerinin

kullanılmasıyla serum potasyum ve kreatinde önemli artışlar kaydedilmiştir. Hiperkalemi risk faktörleri renal fonksiyon bozukluğu, yüksek potasyum konsantrasyonu, potasyum ilavelerinin tedavi boyunca azaltılmaması veya sonlandırılmaması, yüksek potasyum alınması, diyabet, eş zamanlı ADEİ/ARB veya NSAİD'lerin kullanılmasıdır. KY'de aldosteron antagonistlerine bağlı hiperkalemi riskinin azaltılması ile ilgili stratejiler Tablo 13-10'da verilmiştir. Bunlar arasında en önemlisi renal disfonksiyonlu veya artmış serum potasyumlu hastalarda aldosteron antagonistlerinin kullanılmamasıdır. Hiperkalemi riski doza bağlıdır. Aldosteron antagonistlerinin morbidite ve mortaliteyi azaltan düşük dozlarında (ör. spiro-lakton 25 mg/gün ve eplerenon 50 mg/gün) hiperkalemi riski azdır. Renal disfonksiyonlu ve hiperkalemi riski yüksek olan hastalarda gün aşırı uygulanması uygundur. Spirolakton androjen ve progesteron reseptörleri de etkiler ve jinekomasti, impotens ve bazı hastalarda menstrüel düzensizliklere yol açar. Böyle yan tesirler androjen ve progesteron reseptörlere düşük afinititeye sahip eplerenonla daha az sıklıkta görülür.

Yeni Antihiperglisemik İlaçlar

RAAS inhibisyonu, β blokaj ve ARB/sakubitril gibi mevcut tedaviler KY ve HFrEF'li hastalarda hospitalizasyon ve mortalite riskini azaltır. Bu ilaçların önemli kardiyovasküler yararları olmasına rağmen mortalite

ve morbidite riskine sahip olabilirler. Bu tedaviler hipotansiyon, renal disfonksiyon ve elektrolit anormalite potansiyeline de sahiptirler. Kalp yetmezliği hastalarında hastaneye yatışı, mortaliteyi ve akut dekompanzasyonu azaltmak ve semptomları düzeltmek için yeni terapötik müdahalelerin belirlenmesi önemlidir.

Sistolik fonksiyon esas alındığında 2 tip KY bulunur: HFrEF ve HFpEF. KY sempatik sinir sistemi ve RAAS içeren nöro hormonal düzenleyici sistemlerin aktivasyonu ve endojen mekanizmaların disfonksiyonu ile ilgilidir. Bu kompensatuvar yolların aktivasyonu başlangıçta kan basıncını sürdürür ve renal fonksiyonu korur. Fakat, uzun süre kronik nöro hormonal aktivasyon sol ventrikül ardyükünü artırır ve vasküler ve kardiyak *remodeling* artar ve KY ilerler.

HFrEFli hastalarda günümüz tedavileri nöro hormonalı süprese etmek, hacim artışını azaltmak ve kardiyak kontraktiliyeyi düzeltmek için RAAS inhibitörler, ARB/sakubitrill, beta blokerler, diüretikler ve digoksinin kullanılmasını kapsar. Diüretikler KY'li hastalarda semptomları giderir fakat mortaliteyi etkilemez. HFrEF'nin aksine, KY tedavileri HFpEF'li hastalarda düzelme sağlanmasında yetersizdir. Bu nedenle HFpEF kontrolü tip 2 diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve obezite gibi ikincil hastalığın tedavisine yöneliktir.

Metformin ve insülin KY ilerlemesini etkilemediği halde tiazolidinedionlar ödem ve KY riskini artırır. Bu bulgular yeni antihiperglisemik ilaçlar için kardiyovasküler güvenlik çalışmalarının gerekliliğini ortaya koymuştur. Sitagliptin hariç saksagliptin ve alogliptin, dipeptidil-peptidaz 4 inhibitörlerinin KY için hospitalizasyon riskini artırdığı belirlenmiştir fakat sorumlu mekanizma bilinmemektedir. Şekil 13-9'de DDP-4 inhibitörlerinin etki mekanizması gösterilmiştir.

Buna karşın, GLP-1 reseptör agonisti (GLP-1 RA) liraglutidin kardiyovasküler olayları %13 azalttığı gösterilmiştir ve mortalite ve nefropati olaylarını da azalttığı gösterilmiştir. Günde bir kez liraglutid tip 2 diyabet hastalarında plaseboya göre KY için hospitalizasyon riskini artırmamıştır. Liraglutidin kardiyoprotektif etkilerinin kan basıncı ve glikoz düşürücü etkileri yanında, nonhemodinamik, nonglisemik aterosklerotik mekanizmalarla olduğu ileri sürülmüştür. GLP-1 RA

semaglutidin 12-18 ay süreyle uygulanması tip 2 diyabet hastalarında inme riskini azaltmış, KY için hospitalizasyon riskini önemli ölçüde değiştirmemiştir.

GLP-1 RA ilaçlar KY'de güvenlidir ve tip 2 diyabet hastalarında KVH (kan basıncı, vücut ağırlığı) risk faktörlerini azaltır. Fakat kalpte GLP-1 reseptörler bulunmasına rağmen ilerlemiş KY'li hastalarda miyokard fonksiyonu üzerinde direkt yararlı etkilere sahip değildir.

SGLT-2 inhibitörü empagliflozin (10-20 mg/gün) kardiyovasküler ölüm ve miyokardiyal enfarktüsü riskini %14 azalttığı ve KY için hospitalizasyonu %35 azalttığı görülmüştür. Bu etkilerin kardiyovasküler sistem üzerinde direkt etkileri veya renal ve sistemik hemodinamik fonksiyonlar üzerinde akut etkilerine bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

SGLT-2 inhibitörlerinin diyabet, obezite ve hipertansiyonun eşlik ettiği HFpEF'li hastalarda yararlı etkileri gösterilmiştir. Bu etkiler tip 2 diyabetsiz, KY hastalarında KY riski ve kardiyak ölüm oranını da azaltmıştır. Empagliflozin, kanagliflozin ve dapagliflozin diğer glikoz düşürücü ilaçlara benzer yararlı kardiyovasküler etkiler göstermiştir.

SGLT-2 İnhibitörleri

Yüksek kapasiteli, düşük afiniteli SGLT-2 renal proksimal tübüllerde bulunur ve filtrattaki glikozu reabsorbe eder (Şekil 13-8). SGLT-2 inhibisyonu ile ilişkili glikozuri tip 2 diyabet hastalarında HbA1C'de insülin bağımsız şekilde %0.7-1 azalmayla sonuçlanır ve normal renal fonksiyonlu hastalarda negatif kalori dengesine bağlı kilo kaybını da (2-3 kg) sağlar. Kanagliflozin dozunun GFR <60 mL/dk. olan hastalarda azaltılması gerekir. Ayrıca empagliflozin ve kanagliflozin GFR < 45 mL/dk. olan hastalarda, dapagliflozin ise GFR <60 mL/dk. hastalarda kontraendikedir. SGLT-2 inhibitörleri HbA1c düzeylerini düşürmelerine bağlı ölüm, KY veya nefropati riskinde azalmaya neden olur. SGLT-2 inhibitörlerinin glikozürik etkisi kardiyovasküler yararına katkı sağlar (Şekil 13-10).

Glisemik kontrol ve kilo kaybı üzerindeki etkilerinden başka, SGLT'ler normal şartlarda proksimal tübüllerde sodyum reabsorpsiyonunun %5'inden sorumludur. Kronik hiperglisemi durumunda böbrekte

SGLT-2 inhibitörlerinin etkisi daha belirgindir. Meydana getirmiş olduğu diüretik etkiyle KY hastalarında kalbin önyükünü ve ventrikül dolum basıncını azaltır. Bu nedenle subendokardiyal kan akışı düzelir.

Böbrekte, SGLT-2 inhibisyonu ile gerçekleşen natriürezis makula densaya sodyum ulaşmasını artırır, tubuloglomerüler feedback ile efferent vazokonstriksiyonu ve glomerüler basıncı azaltır. SGLT-2 inhibitörlerinin bu intrarenal hemodinamik etkileri ile albüminüride %30-40 azalma sağlar. SGLT-2'nin hemodinamik etkileri renal disfonksiyon bulunduğu bile oluşur ve kronik böbrek yetmezliği olan diüretik rezistan KY hastalarında önemli olabilir. SGLT-2 inhibitörlerinin meydana getirdiği natriürez kardiyovasküler ve renoprotektif etkilerine önemli bir katkı sağlar (Şekil 13-10).

SGLT-2 inhibitörleri ile tip 2 diyabet hastalarının tedavisi sistolik kan basıncını 4-6 mmHg ve diyastolik kan basıncını 1-2 mmHg azaltır. Bu etki sağlıklı bireylerde de görülür. SGLT-2 inhibitörlerinin kan basıncında yaptığı bu etki natriürezis ve ozmotik diürez yanında diğer mekanizmaları (endotel fonksiyon veya vasküler yapı üzerinde etkileri ve arteriyel sertlikte azalma) içerir. Arteriyel sertlikte düzelmeye hafif diüretik etkiye bağlıdır. Buna rağmen, miyokardiyal enfarktüs riskini, unstabl angina veya inme için hospitalizasyonu azaltmadıkları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

SGLT-2 inhibitörlerinin direkt kardiyovasküler etkilerinin olup olmadığı açık değildir. Çünkü SGLT-2 insanların kalp dokusunda bulunmaz fakat rat miyositlerinde empagliflozinle yapılan çalışmalarda mitokondrial kalsiyumda artış ve intraselüler kalsiyumda sekonder azalma ile miyokardiyal Na/H değiş-tokuşunun inhibisyonu miyokard intraselüler sodyum konsantrasyonunu düşürdüğü görülmüştür. SGLT-2 inhibisyonu ile mitokondrial kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesi önemlidir çünkü mitokondriyal kalsiyum antioksidan enzimatik yolların ve ATP sentazın aktivatörüdür. Mitokondriyal kalsiyum artışı KY ve ani ölüm riskini azaltır. Ayrıca, miyokardiyal intraselüler sodyum ve kalsiyum konsantrasyon artışları ise kardiyovasküler ölüm ve KY riskini artırır. Dapagliflozinin nötrofil türevi S100 kalsiyum bağlayıcı protein A8/A9 (S100 A8/A9) üzerindeki etkilerinin hiperglisemiyle ilgili protrombotik durumu azalttığı

belirlenmiştir. SGLT2 inhibitörlerinin sol ventrikül kitlesi ve sol ventrikül diyastol çapı üzerindeki protektif etkileri kardiyovasküler sistemde yangı yolları veya kardiyomiyositler üzerindeki etkilere bağlı olabilir.

KY riskini azaltmasında yağ asitlerinden keton cisimlerine metabolik substrat değişiminin rol alması da muhtemeldir. SGLT-2 inhibitörleri glukagon artışı (direkt pankreatik alfa hücrelere etkisi) ve insülin azalmasına bağlı olarak β -hidroksibütirat gibi ketonların üretimini artırır. Ketonlar kalp tarafından kolayca alınır ve miyokard enerji üretimi için etkin substrat olarak kullanılır. Bu metabolik substrat oluşumu kalbin enerji kullanımını düzeltir ve kardiyovasküler korunmaya katkı sağlar. SGLT-2 inhibisyonu hem kalbe oksijen sunumunu artırır hem de oksijen talebini azaltır böylelikle kalp fonksiyonu düzelir.

SGLT-2 inhibitörlerinin KY'de kardiyovasküler yararları kalpte enerji kullanımındaki değişiklikler ve hacim/hemodinamik yollar üzerinde yoğunlaşmıştır. Fakat, bu iki yolağın koruyucu ve zararlı potansiyelinin olduğu da bilinmelidir. Örneğin, natriürez yararlı olabilir fakat hacim azalması ve akut böbrek hasarını da artırabilir ve nörohormonal aktiviteyi hızlandırabilir. Empagliflozin akut dekompanze KY hastalarında kıvrım diüretik kullanımı azalttığından dolayı akut böbrek hasarı riskini azaltır. SGLT-2 inhibitörlerinin RAAS üzerinde etkileri önemsizdir.

SGLT-2 inhibisyonunun kalp yapısı ve fonksiyonu değiştirmesi ile ilgili çok az bilgi vardır. Hayvan modellerinde, SGLT-2 inhibisyonu kardiyak fibrozis, yangı ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Birkaç tip 2 diyabet hayvan modelinde SGLT-2 inhibisyonu miyokardiyal fibrozis ve profibrotik/prohipertrofik proteinleri azaltırken, diyastolik disfonksiyon ve sol ventrikül hipertrofisini düzeltir. İnsan miyokardında SGLT-2 bulunmaz bu nedenle SGLT-2 inhibisyonunun ventriküler *remodeling*de direkt etkisini açıklamak güçtür. Ancak kardiyak miyositlere sodyum ve kalsiyum girişini indirekt etkilerine bağlı veya kalp üzerinde bilinmeyen etkileri ile oluşturması mümkündür. Bu nedenle SGLT-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler dokuda etkilerini belirleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

SGLT-2 inhibitörlerinin yan tesirlerinin bilinmesi önemlidir. Bunlar ürogenital enfeksiyonlar, postu-

ral hipotansiyon, poliüri, diyabetik ketoasidoz, akut böbrek hasarı ve kemik kırık olaylarında artışı içerir. Glikozüriye bağlı kaydedilen yan tesirler ürogenital enfeksiyonlar çoğunlukla genital mikotik enfeksiyonlardır fakat bazı olaylarda bakteriyel enfeksiyonlara da rastlanılır. Diğer önemli yan tesiri diüretiklerle birlikte KY'de kullanıldığında hacim azalmasıdır. SGLT-2 inhibitörleri diüretiklerle kullanıldığında dikkat edilmelidir. Kanagliflozinle SGLT-2 inhibisyonu paratiroid hormon ve fibroblast growth faktör 23 konsantrasyonlarında artışla kemik fizyolojisi üzerinde yan tesirler gösterebilir. Fakat SGLT-2 inhibitörlerinin KY'de kullanımına bağlı kemik kırık insidensinde artış bilinmemektedir.

Sonuç olarak, SGLT-2 inhibitörleri etkin ve güvenli yardımcı tedavi olarak kullanılabilir. SGLT-2 inhibitörleri KY'de sodyum ve su homeostazı ve plazma hacim düzenlenmesi gibi kardiyoprotektif etkilere sahiptir.

Nitratlar ve Hidralazin

Nitratlar ve hidralazin HFrEF tedavisinde birlikte kullanılır. Nitratlar nitrik oksid donörü olarak görev yapar ve vazodilatasyonla sonuçlanan damar düz kasında guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfatı (sGMP) artırır. Böylece önyük azalır. Hidralazin SVR'de azalmaya neden olan direkt-etkili arteriyel vazodilatördür ve sonuçta SV ve KD'i artır. Ayrıca hidralazin ve nitratlar KY ilerlemesine neden olan biyokimyasal olayları da azaltırlar.

NYHA sınıf III-IV HFrEF'li hastalarda izosorbid dinitrat/hidralazin kombinasyonunun plaseboya göre mortalite oranını %43 azalttığı gösterilmiştir. NYHA sınıf III-IV semptomlu hastalarda ADEİ/ARB ve β -bloker tedavisi gören hastalara ISDN/hidralazin ilavesi tavsiye edilmektedir. ISDN/hidralazin renal yetmezlik, hiperkalemi veya hipotansiyondan dolayı ADEİ/ARB'yi tolere edemeyen hastalarda da yararlı olabilir. ISDN/hidralazin günde 3 kez verilebilir. Sık görülen yan tesirleri baş dönmesi, baş ağrısı ve GI distresi kapsar.

HFpEF hastalarda ISDN/hidralazin kombinasyonunun etkileri belirgin değildir. Fakat nitratlar HFpEF'li hastalarda egzersiz toleransı düzeltmek için sık kullanılmaktadır. İzosorbid dinitratın yüksek doz-

larının (30-120 mg/gün) HFpEF'li hastalarda aktivite düzeylerinde doza-bağı azalma yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca, izosorbid dinitrat plazma NT-proBNP konsantrasyonlarını ve hayat kalitesini düzeltmemiştir. İzosorbid dinitrat tedavisinin yan tesirleri kötüleşen KY ve presenkop/senkopu kapsar. Bu bulguların ışığında angina gibi endikasyonlar dışında nitratların HFpEF'li hastalarda yararlı olmadığı gösterilmiştir.

İvabradin

İvabradin HFrEF tedavisinde kullanılan kalp hızını azaltan yeni bir ilaçtır. İvabradin sinüs nodülün spontan depolarizasyon hızının kontrolünden sorumlu If akımını inhibe eder. İvabradin AV iletimi, kan basıncını veya miyokardiyal kontraktileti etkilemez.

Klinik pratikte β -blokerler sıkça düşük dozda kullanılır ve β -blokerlerin yararları verilen doz ve kalp hızı azalma derecesi ile ilgilidir. İvabradin sinüs ritminde HFrEF'li hastalarda kötüleşen KY için hospitalizasyon riskini azaltır. Sonuç olarak, klavuzlarda maksimal tolere edilen β -bloker dozları alan ve istirahat kalp hızı >70 atım/dk. olan sinüs ritme sahip HFrEF hastalarında ivabradin kullanımı tavsiye edilir.

Çoğu hastalarda ivabradinin başlama dozu tok karına günde iki kez 5 mg'dır. İki haftalık tedaviden sonra istirahat kalp hızı değerlendirilmeli, 50-60 atım/dk. ise doz devam etmelidir. Kalp hızı >60 atım/dk. ise doz maksimum günde iki kez 7.5 mg'a çıkarılır. Kalp hızı <50 atım/dk. olursa veya hastada semptomatik bradikardi gelişirse önce doz günde iki kez 2.5 mg'a düşürülmelidir sonra tedavi sonlandırılmalıdır. İvabradinin en yaygın yan tesirleri bradikardi, atriyal fibrilasyon ve görüş bozukluklarıdır.

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri KH'yi ve egzersiz intoleransını azaltarak HFpEF'li hastalarda semptoma yönelik tedavi sağlar. Bunlar hipertansiyon ve koroner arter hastalığının tedavisinde de etkilidirler.

Kalsiyum kanal blokerlerinden nondihidropiridinler (verapamil ve diltiazem) en etkindir çünkü KB'yi düşürmeleri yanında kalp hızını da azaltırlar. Nondihidropiridinler HFpEF'li hastalarda ikincil hastalık olarak hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon varsa sıkça kullanılır. Nifedipin güçlü vazodilatör etkilerinden do-

layı hipotansiyon, refleks taşikardi ve periferel ödeme neden olur. Bu özellikleri, HFpEF tedavisinde daha az yararlı olmasına neden olur. Amlodipin KB'yi azalttığı için yararlı olabilir. Başlangıç günlük dozlar verapamil 120-240 mg, diltiazem 90-120 mg ve amlodipin 2.5 mg'dır.

Kalp bloğu varlığı nondihidropiridinler için kontraendikasyondur. En genel yan tesirleri bradikardi ve kalp bloğudur. Periferel ödem ve baş ağrısı yaygındır. Nondihidropiridinler β blokerlerin bradikardik etkilerini artırır ve digoksin serum konsantrasyonunu %70 artırır. Diltiazem; siklosporin, takrolimus ve sirolimusun serum konsantrasyonlarını artırır.

KY ile Birlikte İkincil Hastalıklar

KY diğer hastalıklarla birlikte görülebilir. Bu durum morbidite ve mortalite yanında tedavi yaklaşımını da etkileyebilir. O nedenle KY ile birlikte bu bozuklukların kontrolü önemlidir.

Hipertansiyon KY hastalarının çoğunda hipertansiyon da eşlik etmektedir. HT, koroner arter hastalık riskini indirekt artırması yanında hem HFrEF hem de HFpEF gelişimine direkt katkı sağlar. HT'nin etkin tedavisi KY gelişme riskini azaltır. HFrEF'li hastalarda HT'nin etkin tedavisi ADEİ/ARB veya ARNİ, β -blokerler, aldosteron antagonistleri ve diüretikler gibi her iki hastalığı tedavi edebilen ilaçları kapsar. Bu ilaçlarla HT kontrolü sağlanamazsa, amlodipin gibi dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri veya ISDN/hidralazin ilavesi düşünülmelidir. Negatif inotropik kalsiyum kanal blokerleri (ör. verapamil, diltiazem) HFrEF hastalarında kullanılmamalıdır. HFpEF'li hastalarda, hem verapamil hem de diltiazem güvenle kullanılır. Diüretik, ADEİ ve ARB gibi ilaçların kullanımı serum kreatin ve elektrolit düzeylerinin izlenmesini gerektirir.

Koroner arter hastalığı HFrEF'nin en genel nedenidir. Koroner arter hastalığı ve risk faktörlerinin uygun kontrolü KY'nin önlenmesi ve tedavisi için önemli bir stratejidir. Koroner revaskülerizasyon hem KY hem de anginalı hastalarda düşünülmelidir. KY hastalarında anginanın farmakolojik tedavisinde her iki hastalığı etkin olarak tedavi eden ilaçlar kullanılır. Nitratlar ve β blokerler etkin antianginal ilaçlardır ve angina ile beraber olan KY'de etkilidirler. Sıvı retansiyonu diüretik-

lerle kontrol edilmezse bu ilaçların antianginal etkileri kısıtlıdır. Bu durumda amlodipin ve felodipin de etkili ilaçlardır.

Atrial fibrilasyon hem HFrEF hem de HFpEF'li hastaların %5-50'sinde görülür. Koroner arter hastalığı, diyabet, obezite ve HT'yi kapsayan birçok risk faktörleriyle de ortaya çıkar. KY'li hastalarda atriyal fibrilasyon bulunması kötü prognoza sahiptir. Üstelik KY şiddetlenmesi ve atriyal fibrilasyon hospitalizasyonla yakinen ilişkilidir. Ventriküler cevap, semptomlar ve inmenin önlenmesi için antikoagülan kullanılması gerekir.

Digoksin KY ve atriyal fibrilasyonlu hastalarda ventriküler cevabı yavaşlatmak için sıkça kullanılır. Beta blokerler digoksinde daha etkilidir ve HFrEF'li hastalarda morbidite ve mortalitenin düzeltilmesinde ilave yararları sahiptir. Digoksin ve β -blokerin birlikte kullanılması tek başlarına kullanımlarına göre daha etkilidir. Verapamil ve diltiazem gibi negatif inotropik etkili kalsiyum kanal blokerleri HFrEF'li hastalarda kullanılmaz fakat HFpEF'lilerde etkilidir.

Genelde, ritim kontrolde amiodaron kullanılır. Nonkardiyak toksisitelere sahip olduğu halde, amiodaron kardiyodepresan veya önemli proaritmik etkilere sahip değildir ve HFrEF'de güvenlidir. Dofetilid de bu grupta etkili ve güvenlidir. Sınıf I antiaritmikler ve dronedaron kullanılmaz. Antiaritmik ilaçların ciddi yan tesir potansiyeli ve kısıtlı etkinliğinden dolayı, bu hastalarda sinüs ritmin düzeltilmesi için kateter ablasyon kullanımı artmaktadır.

Diyabet KY hastalarının %25-40'ında görülür. Diyabet koroner arter hastalığı ve HT için risk faktörü olmasından bağımsız olarak özellikle kadınlarda KY gelişimi için de risk faktörüdür. Diyabet daha hızlı KY ilerlemesine neden olur ve morbidite ve mortaliteyi artırır. HFpEF'de diyabet hiperinsülinemi ve mikrovasküler endotel yangısı ile kardiyak miyosit hipertrofisi ve sertliği artırır. Diyabet büyümüş ve sertleşmiş miyositler ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu kötüleştirir. Kardiyomiyosit ölümü HFrEF'de daha yaygındır.

KY'li diyabetlilerin farmakoterapisinde hipergliseminin kontrolü hedef alınmalıdır. Bu KY gelişme

riskini azaltır. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar KY hastalarında önemli yan tesirlere sahiptir. TZD'ler (piaglitazon ve rosiglitazon) sıvı retansiyonuna neden olduğu için NYHA sınıf II-IV KY hastalarda kullanılmamalıdır. KY hastalarında metformin nadiren olsa laktik asidoza neden olabilir. Fakat, yapılan çalışmalarda metformin kullanımının güvenli olması yanında morbidite ve mortaliteyi de düzelttiği gösterilmiştir. Yine de, bu hastalarda metformin kullanılırsa volüm durumu ve renal fonksiyon dikkatle izlenmelidir. KY hastalarında glukagon benzeri-1 (GLP-1) agonistler veya dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörlerinin kullanılması ile ilgili tartışmalı klinik veriler bulunmaktadır.

AKUT DEKOMPANSE KALP YETMEZLİĞİ

Akut dekompanse kalp yetmezliği (ADKY), hacim durumu (övolemik veya kuru, hipervolemi veya ıslak) ve kalp debisine göre (normal KD veya ılık, hipoperfüzyon veya soğuk) dört alt gruba ayrılır. Bu alt gruplar ılık ve kuru (alt grup I), ılık ve ıslak (alt grup II), soğuk ve kuru (alt grup III) ve soğuk ve ıslaktır (alt grup IV). Kan basıncı düşmesine bağlı doku hipoperfüzyonu olan alt grup III ve IV'deki hastalar için kardiyojenik şok kavramı da kullanılır. Ilık ve kuru hastalarla karşılaştırıldığında ılık-ıslak ve ıslak-soğuk gruplarındaki hastaların 1 yıl içerisinde ölüm riski 2 ve 2.5 kat daha fazladır.

Hastaların gruplandırılması ve tedavi seçiminde pulmoner kapiller wedge basıncı, hastanın hacim durumu, kalp indeksi (Kİ) ve kalp debisi dikkate alınır. PCWP'nin 18 mmHg'den daha büyük olması hacim artışı gösterir ve ıslaktan kuruya kadar alt gruplar ayırt edilir. Kİ'nin 2.2L/dk/m²'den daha olmasıyla da ılıktan soğuk alt grupları ayırt edilir.

Pulmoner arter (PA) kateterizasyonu ile izlenen anahtar hemodinamik parametreler; pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP; sıvı durum'u veya önyüklü belirler), kalp debisi, kardiyak indeks (Kİ, kalbin esas kontraktilesini gösterir) ve sistemik vasküler rezistansı (SVR: vasküler tonus veya ardyüklü belirler) kapsar. PCWP'nin normal değeri 6-12 mmHg olduğu halde kalp yetmezliği hastalarında daha yüksek ventrikül dolum basıncı (18 mmHg) gereklidir. PCWP hacim durumunun yararlı bir markeri olabilir; artan PCWP

hacim artışının belirleyicisi, azalan PCWP dehidrasyon veya uygunsuz ventrikül dolum basıncını gösterir. Arteriyel impedans veya total periferel rezistans olarak ifade edilen SVR ise ardyüklü veya sol ventrikülden kanın ejeksiyonda toplam karşılaşılan gücü ifade eder. Vazokonstriksiyon vasküler rezistansı artırır, vazodilatasyon ise azaltır. SVR ile KD arasında ters ilişki bulunmaktadır.

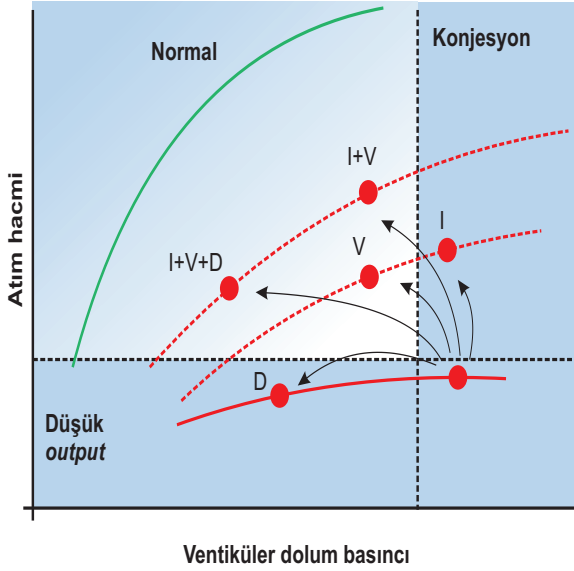
ADKY tedavisinin amacı konjestif semptomları gidermek, düzelen kardiyak debi ile sistemik doku perfüzyonun sağlanması, ilave kardiyak hasar ve diğer yan tesirlerin azaltılmasını içerir. ADKY'de oral ilaç tedavisi kalp debisinin düzeltilmesi, konjesyonun düzeltilmesi ve hastaneye yeniden yatışın önlenmesine yardımcı olur.

ADKY kontrolünde kullanılan ilaçlar hacim artışı ve/veya düşük kalp debisini düzeltmesine göre sınıflandırılır. İntravenöz (IV) kıvrım diüretikler oral olarak verilen diüretiklere refrakter hacim artışında ilk hat tedavi olarak düşünülür. Bolus veya infüzyon şeklindeki başlangıç tedavi eşit etki ve güvenliğe sahiptir. Yüksek doz kıvrım diüretik tedavisiyle (ör. oral dozun 2.5 katı) daha fazla hacim azalması sağlanabilir. Tiyazit grubu diüretik ilavesi diüretik tedaviye refrakter hastalarda düşünülebilir. Hastalar refrakter duruma devam eder veya diüretik tedaviyle renal fonksiyon kötüleşirse, İV vazodilatörler ve/veya inotropikler kullanılabilir. PA kateter yerleştirilmesi böyle hastalarda yardımcı olabilir.

Tolvaptan gibi vazopresin antagonistleri şiddetli övolemik veya hipervolemik hiponatremili hastalarda düşünülebilir. Tedavi hacim ve serum elektrolit konsantrasyonlarının izlenmesi açısından hastanede başlanmalıdır. Serum sodyumun hızlı düzeltilmesi nörolojik sekellerle sonuçlanabilir.

Ultrafiltrasyon diüretiğe refrakter veya İV vazodilatör ve/veya inotrop tedaviye rağmen renal fonksiyonu kötüleşmiş hastalarda düşünülebilir.

İntravenöz vazodilatörler akut pulmoner ödem veya şiddetli hipertansiyonlu hastalarda konjestif semptomların hızla düzeltilmesi için diüretiklere ilave edilebilir. Böyle bir tedavi diüretik uygulamasına cevap vermeyen hastalarda düşünülür. Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya semptomatik hipotansiyon)



Şekil 13-11: KY tedavisinde ilaçlara hemodinamik yanıt. Kısaltma: I: inotrop, V: vazodilatörler, D: diüretikler. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

yokluğunda veya azalmış sol ventrikül dolum basıncında İV vazodilatörler düşük kalp debili ADHF'li hastalarda İV inotroplardan önce düşünülebilir. Tedavi sık kan basıncı izlenmesini gerektirir.

İntravenöz inotrop, düşük kalp debili ve şiddetli sol ventrikül disfonksiyonlu hipotansif hastalarda sistemik perfüzyon ve uç-organ fonksiyonunu sürdürmek için tavsiye edilir. İnotropik tedavi, standart tedaviye rağmen renal fonksiyonu kötüleşmiş hastalarda veya İV vazodilatörleri tolere edemeyen veya cevap vermeyen hastalarda da düşünülmelidir. İV inotrop uygulanan hastalar aritmi yönünden devamlı izlenmelidir.

Geçici mekanik dolaşım desteği (MCS) farmakolojik tedaviye refrakter olan ilerlemiş KY'de veya şiddetli ADKY'li seçili hastalarda uygulanır. İntraaortik balon pompası (IABP) geçici MCS'nin en genel tipidir fakat daha az hemodinamik destek sağlar. Geçici MCS'nin diğer şekli geçici ventriküler yardımcı aygıt (VAD) ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) kapsar.

Klinik Görünüm

ADKY'li hastaların hemodinamik durumları çoğu hastada öykü ve fiziksel muayeneyle anlaşılabilir.

Bununla beraber alt grup hemodinamik izleme ile belirlenebilir. **Hacim artışına bağlı** dispne, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne, ascites, gastrointestinal semptomlar (iştah azalması, bulantı), periferik ödeme ve kilo artışı görülürken **azalan kalp debisi** ise değişen mental durum, gastrointestinal semptomlar (hacim artışına benzer) ve azalan idrar çıkışı şeklinde görülür. Bulgu olarak **hacim artışında** pulmoner çıtırtı (veya ral), juguler venöz basınç artışı, abdominal juguler reflü, periferik ödeme, **kalp debisi azalması** ise taşikardi, hipotansiyon veya hipertansiyon, daralmış nabız basıncı, soğuk ekstremiteler, solgunluk ve kaşeksi tespit edilir.

Plazma B-tip natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) konsantrasyonları KY ve sol ventrikül disfonksiyon derecesi ile pozitif olarak ilişkilidir ve günümüzde sıkça dispne olaylarının (KY, astma, KOAH veya infarksiyon) ayırt edilmesinde yardımcı olarak kullanılır. BNP düzeyinin 100 pg/mL'den ve NT-pro BNP konsantrasyonunun 300 pg/mL'den daha düşük olması dispne etiyolojisinde KY dışındaki durumları işaret eder. Her iki natriüretik peptit düzeyleri de KY'de artar fakat BNP konsantrasyonları pulmoner emboli, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi durumlarda da artar. Ayrıca BNP konsantrasyonu yaşlılar, kadınlar ve renal disfonksiyonlularda da hafif düzeyde artar ve obezite durumunda düşebilir. ADKY'nin teşhisinde, hastalığın prognoz ve şiddetinin belirlenmesinde BNP ve NT-pro BNP düzeyleri yardımcı olur.

Hacim artışı durumunda azalmış serum sodyum konsantrasyonu (<130 mEq/L), artmış alkalin fosfataz ve gama-glutamil transferaz düzeyleri görülür. KD azalması ise bozulan perfüzyon sebebiyle gelişen uç organ hasarına bağlı karaciğer transaminaz ve serum kreatinin düzeylerinde artış, azalmış venöz oksijen konsantrasyonu <60 ve artan serum laktat değerleri görülür.

Tedaviye Genel Yaklaşım

ADKY tedavisinin amacı semptomları gidermek, hemodinamik stabiliteyi düzeltmek ve kısa süreli mortaliteyi azaltmaktır. İV diüretik, vazodilatör ve inotropik tedavi bu amaçların sağlanmasında çok etkili olduğu hâlde ciddi yan tesirlerden dolayı dikkatle uygulanmalıdır. Hastalar aritmiler, hipertansiyon,

Tablo 13-11. ADKY kontrolünde kullanılan diüretikler

	Furosemit	Bumetanit	Torsemit	Metolazon	Hidrokloroti-yazit	Klorotiyazit
Mekanizma	Kıvrım diüretik	Kıvrım diüretik	Kıvrım diüretik	Tiyazit-benzeri diüretik	Tiyazit-benzeri diüretik	Tiyazit-benzeri diüretik
Oral biyoyararlanım	%10-100 (ortalama %50)	%80-90	%80-100	%40-65	%65-75	-
Doz eşdeğerliği (IV)	20-40 mg	0,5-1 mg	10-20 mg	-	-	-
Aralıklı doz (maksimum)	40-160 mg İV günde 1-3 kere (200 mg/doz)	0,5-4 mg İV günde 1-3 kere (5 mg/doz)	IV preparatı yok	2,5-5 mg PO günde 1 kere (20 mg/gün)	25-50 mg PO günde 1 kere (100 mg/gün)	500 mg-1g İV günde 1-2 kere (2 g/gün)
Devamlı infüzyon dozu (maksimum)	5-20 mg/saat (40 mg/saat)	0.5-2 mg/saat (4 mg/saat)	IV preparatı yok	-	-	-
Etki başlangıcı (pik etki)	30-60 dk. PO, 5 dk. İV (2 saat)	30-60 dk. PO, 2-3 dk. İV (1-2 saat)	1 saat PO (1-2 saat)	2-3 saat (6-8 saat)	2 saat (4 saat)	15 dk. İV (30 dk. İV)
Etki süresi	4-6 saat	4-6 saat	18-24 saat	12-24 saat	5-15 saat	6-12 saat

Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e*. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.

miyokardiyal iskemi veya enfarktüs, anemi ve tiroid bozuklukları gibi ADKY'ye katkı sağlayan faktörler yönünden de değerlendirilmelidir.

ADKY kontrolünde ilk basamak hastanın aldığı ilaçları değerlendirmek ve gerektiğinde yeni ilaç uygulamak veya ilaç tedavisinin sonlandırılmasının değerlendirilmesidir. Sıvı retansiyonu fiziksel muayene ile tespit edilirse diürez uygulanmalıdır. Oral diüretik doz artırılması bazı olaylarda etkili olduğu halde İV diüretik kullanılması tavsiye edilir.

Oligüri, hiperkalemi ve renal disfonksiyon ADEİ/ARB, ARNİ ve aldosteron antagonistleri kullanıldığında göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumlarda veya bu ilaçlar kullanıldığında diüretik tedavisi dikkatle yapılmalı ve titre edilmelidir. Çoğu hastalar 0,5-1 ng/mL serum konsantrasyonunu sağlayacak şekilde digoksin almaya devam edebilir. Digoksin serum konsantrasyonları arzu edilen aralıkta sürdürülemezse tedavi sonlandırılır.

Alt Grup I (Sıcak ve kuru)

Alt grup I'deki hastalar hacim artışı veya hipoperfüzyon belirti ve semptomlarına sahip değildir ve Kİ ve PCWP değerleri normal aralıktadır. Bu hastaların mortalite riski düşüktür ve acil müdahale gerektirmezler. Önemli sol ventrikül disfonksiyonlu hastalar alt grup I'de bulunabilir çünkü normal kompensatuvar

mekanizmalar ve/veya ilaç tedavisi anormal hemodinamik profili düzeltmiş olabilir.

Alt grup II (Sıcak ve ıslak)

Bu gruptaki hastalar pulmoner ve sistemik dolaşımda artan hidrostatik basınca bağlı konjesyon semptom ve bulgularına (ör. ortopne, dispne) sahiptir. Fakat perifer hipoperfüzyon yoktur. Sonuç olarak uygun kalp debisine sahiplerdir fakat PCWP 18 mmHg'den daha fazladır. Bu hastalarda tedavinin ana amacı kabul edilebilir aralıklara (örneğin 15-18 mmHg) PCWP'yi düşürerek konjesyon semptomlarını gidermektir. Aşırı hacim azalmasından kaçınılmalıdır çünkü bu kalp hızı artışı veya nörohormonal aktivasyona yol açabilir.

Diürez ve/veya direkt vazodilatasyon ile önyükü azaltan intravenöz ilaçlar (ör, kıvrım diüretikler) alt grup II'deki hastalar için en uygun başlangıç tedavidir. İV kıvrım diüretik verilmesini takiben semptomatik düzelme birkaç dakika içerisinde meydana geldiği halde konjestif semptomların düzelmesi birkaç saat alır. Kıvrım diüretiğe rezistans oluşabilir, bu durumda doz artışı veya tiyazit diüretik ilavesi gerekir. Diüretik tedaviye refrakter durumda venlerde etkili İV vazodilatörler (ör. nitrogliserin) kullanılabilir ve hipoksi düzelir. İV vazodilatörler akut pulmoner ödem veya şiddetli hipertansiyonlu hastalarda özellikle düşünülmelidir

fakat semptomatik hipotansiyonlu hastalarda sakınılmalıdır. İV vazodilatör kullanımı devamlı kan basıncı izlenmesini gerektirir. Vazodilatör tedaviyle semptomatik hipotansiyon oluştursa doz azaltılmalı veya tedavi sonlandırılmalıdır.

Alt grup II'deki hastalara sodyum kısıtlaması (<2 g/gün) yapılmalıdır. Hiponatremi (< 130 mEq/L) durumunda sıvı kısıtlaması (< 2L/gün) düşünülmelidir ve şiddetli hiponatremi (< 125 mEq/L) veya kötüleşmiş hastalarda daha fazla sıvı kısıtlaması gerekli olabilir. Arjinin vazopresin (AVP) antagonistleri özellikle nörolojik semptomlar ortaya çıkarsa veya şiddetli övole-mik/hipervolemik hiponatremi durumunda düşünülebilir. Ayrıca, hipoksemi (arteriyel oksijen saturasyonu <%90) için oksijen uygulaması gerekir.

Alt grup III (Soğuk ve kuru)

Alt grup III'deki hastalarda perifer hipoperfüzyon (ör. halsizlik, azalan idrar çıkışı, ve zayıf nabız) mevcuttur fakat konjesyon semptomları yoktur. Bu hastalar 2.2 L/dk/m²'den daha az KI'ye sahiptir, fakat PCWP'de anormal artış yoktur. Alt grup III'deki hastalarda mortalite normal perfüzyonlu hastalardan daha yüksektir. Tedavinin amacı KI'yi ve organ perfüzyonunu arttırmaktır. İV sıvı tedavisi ortostatik hipotansiyon varsa veya PCWP 15 mmHg'den aşağı ise sol ventrikül dolum basıncı normal değere (ör. 15-18 mmHg) ulaşana kadar dikkatli verilmelidir. Hipoperfüzyon aşırı diüretik tedaviyle sıkça geliştiğinden diüretik tedavi sonlandırılmalı ve sıvı kısıtlaması uygulanmalıdır.

Sol ventrikül dolum basıncı düzelmesine rağmen KI düşük olan hastalarda İV pozitif inotropik ajanlar (ör. dobutamin ve milrinon) ve/veya İV arteriyel vazodilatörler (ör. nitroprusit) uygun KI sağlamak için gerekli olabilir. Bu tedavilerde hasta aritmi hipotansiyon yönünden sıkça izlenmelidir. Aritmi oluştursa, inotropik ilacın dozu azaltılır veya uygulama sonlandırılır. İV inotropikler düşük sol ventrikül dolum basınçlı hastalarda kullanılmamalıdır. İnotropik ilaçlar İV vazodilatörler kullanılmayan KD'si çok düşük hastalar (ör. hipotansiyon) için rezerv tutulmalıdır. Şekil 13-11'de inotrop, vazodilatör, diüretik ilaçlar ve kombinasyonlarına hemodinamik yanıt gösterilmiştir.

Alt grup IV (Soğuk ve ıslak)

Bu grup hastalar hem hacim artışı hem de perifer hipoperfüzyon bulgu ve semptomları gösterir ve PCWP 18 mmHg'den yüksek ve KI 2.2 L/dk/m²'den daha azdır. Bu hastalar diğer gruplara göre kötü prognoza sahiptir. Bu gruptaki hastalarda artan sol ventrikül dolum basıncı ve artan miyokard lif gerilimine rağmen uygun KI sürdürülemez. Bu hastalar için tedavi amacı uygun OKB sürdürülürken PCWP'yi 15-18 mmHg düzeyine düşürerek ve KI'yi 2.2L/dk/m² (0.037 L/s(m²)) değerine yükselterek konjesyon ve hipoperfüzyon belirti ve semptomlarının azaltılmasıdır. Tedavi alt grup II ve III'de kullanılan ilaçların kombinasyonunu (ör. İV diüretik artı vazodilatör veya inotrop kombinasyonu) kapsar. Bu hedefleri sağlamak güçtür ve ilaç tedavisi dikkatle izlenmelidir. Önemli hipotansiyon ve düşük OKB (ve SVR düşük-normal veya bilinmiyorsa) olduğunda vazodilatörler kullanılmaz. Bazı olaylarda uygun OKB sağlanması için hem inotropik hem de vazopressör etkiye sahip tedavi (dobutamin+norepinefrin, dopamin) gerekebilir. Perifer perfüzyon düzeldiğinde, tedavi arzu edilen klinik cevabı elde etmek için ayarlanabilir.

Nonfarmakolojik Tedavi

Birkaç nonfarmakolojik tedavi rutin olarak ADKY'de kullanılır. Konjestif semptomlu hastaların tümünde sodyum kısıtlaması uygulanmalıdır (<2 g/gün) ve sıvı kısıtlaması refrakter semptomlularda düşünülmelidir.

Farmakolojik Tedavi

ADKY'de kullanılan tedavilerin hiçbiri morbidite ve mortalitede uzun süre düzelmeler sağlamaz. Bu nedenle, ADKY'de farmakolojik tedavinin ana rolü akut semptomları gidermek ve hastaları stabilize etmektir.

Diüretikler

IV kıvrım diüretikler furosemid ve bumetanid ADKY durumunda konjesyonun giderilmesi için tedavinin temelini oluşturur (Tablo 13-11) ve bu durumda furosemid en yaygın kullanılandır. Bolus uygulama fonksiyonel vazodilatasyon ve daha sonra sodyum ve su atılımı ile önyükü azaltır ve pulmoner konjesyon düzelir.

HFrEF'li hastalar önyükte önemli azalmayı tolere ettiği halde, aşırı diürez (PCWP<15 mmHg) KD'de azalmaya yol açar. Nörohormonal aktivitede refleks

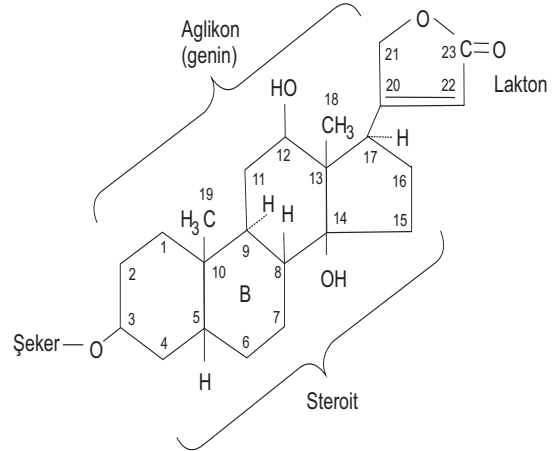
artışlar (ör. renin, norepinefrin, vazopresin artışı) arterioller ve koroner vazokonstriksiyon, taşikardi ve artan miyokardiyal oksijen tüketimi ile sonuçlanır. Arteriyel vazodilatör ve pozitif inotropik ilaçlardan farklı olarak diüretikler Frank-Starling eğrisinin yukarı doğru kaymasına neden olmaz veya çoğu hastalarda önemli ölçüde KD'yi arttırmaz. Bazı şiddetli konjesyonlu hastalarda KD'de düzelme görülebilir çünkü PCWP normal aralığa yaklaşır. Bu, diürezle renal fonksiyonun düzelmesi ile açıklanabilir. Alternatif olarak, renal fonksiyonda düzelme konjestif nefropatinin düzeldiğini gösterir.

Günümüz tedavi klavuzları ADKY ve hacim artışı olan hastalar için ilk-hat tedavide İV kıvrım diüretiklerin kullanılmasına tavsiye etmektedir. Furosemidin oral biyoyararlanımı Gİ perfüzyonun uygun olduğu KY hastalarında nisbeten değişmediği halde, Gİ konjesyon durumunda absorpsiyon hızı yaklaşık iki katı uzayabilir ve pik konsantrasyonlar yaklaşık olarak yarıya düşer.

Düşük dozlar (ör. İV furosemid 20-40 mg'a eşit) ADKY'li hastalarda başlangıç olarak seçilmelidir. Hastaneye yatmadan önce kıvrım diüretik alan hastalar için kullandıkları dozun 1-2.5 katı total günlük doz tavsiye edilir. Daha yüksek doz konjestif semptomların hızlı giderilmesini sağlar fakat renal fonksiyonun geçici kötüleşme riskini de artırır. Renal fonksiyonun kötüleştiği durumda doz azaltılır veya tedavi geçici olarak sonlandırılır.

Dozlar ya İV bolus (12 saatte bir) ya da devamlı İV infüzyonla verilebilir. İki uygulama şekli arasında furosemidin semptomların giderilmesi, idrar çıkışı ve kilo kaybında önemli bir fark görülmemiştir. İV bolus uygulanan hastalarda doz artışı veya tiyazit grubu diüretik ilavesi gerekebilir. HFpEF'li hastalarda furosemidin İV bolusla karşılaştırılan devamlı infüzyonunun renal fonksiyon kötüleşmesinde artışa yol açtığı bildirilmiştir.

Çoğu hastalar en azından 2 L/gün negatif diürezi tolere edebilir. İlerlemiş kalp yetmezliğinde beslenme bozukluğu olan hastalarda (abdominal ödem ve/veya Gİ kanalın azalan perfüzyonu) gelişen hipoalbümine-miye bağlı azalan onkotik basınç intravasküler hacimde hızlı değişime duyarlılığı artırabilir. Bu sebeplerle

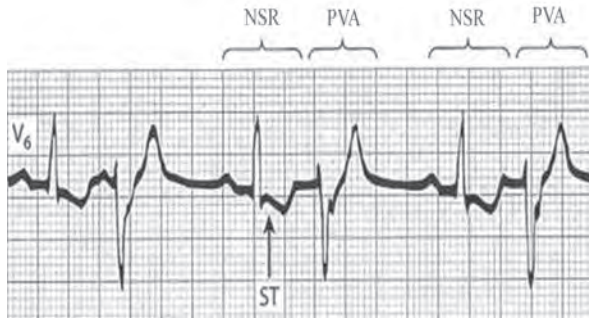


Şekil 13-12: Kalp glikozitlerinin kimyasal yapısı

diüretik tedavi KD'de azalma, semptomatik hipotansiyon ve renal fonksiyon kötüleşmesini önlemek için dikkatle düzenlenmelidir. İlerlemiş KY'li bazı hastalar sadece 1L/gün net diürezi tolere edebilir. Elektrolit düzeyleri özellikle yüksek dozlar veya kombine diüretik tedavi kullanıldığında yakinen izlenmelidir.

Bazen hastalar diüretiklerin doz artışlarına daha az cevap verir, bu durum diüretik rezistans fenomeni olarak ifade edilir. KY'li hastalarda diüretik rezistansın farmakokinetik ve farmakodinamik mekanizmalarla olduğu düşünülür. Önceden ifade edilen oral absorpsiyon azalmasına (farmakokinetik) ilaveten İV uygulamada da (farmakodinamik) rezistans görülebilir. KY'li hastalarda azalan cevap, Henle kıvrımında bloke olan reabsorpsiyona bağlı tübül sıvıdaki yüksek sodyum konsantrasyonuna cevaben distal kıvrım tübüldeki kompensatuvar reabsorpsiyonla açıklanabilir. Zamanla, distal tübül hipertrofiye uğrar ve bu nedenle sodyum reabsorpsiyonu artar. Bunun yanında nörohormonal aktivite ve KD azalmasına bağlı renal perfüzyonun bozulması da rezistansa katkı sağlar.

Diüretik rezistansı gidermek için birkaç strateji mevcuttur. Diüretik tedaviye cevap vermeyen hastalarda iki farmakolojik yaklaşımdan biri uygulanır: kıvrım diüretik dozunun artırmak veya farklı etki mekanizmasına sahip diüretik (tiyazit grubu diüretik) ilave etmek. Daha yüksek doz kıvrım diüretik konsantrasyon-cevap eğrisinin en üstüne yakın konsantrasyonla sonuçlanabilir ve renal fonksiyon bozukluk riskiyle



Şekil 13-13: Dijital toksisitesinde görülen bigemine ekstrasistol. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

beraber diürez düzeltilebilir. Devamlı diüretik infüzyona da geçilebilir ve bu şekilde daha yüksek dozlar uygulanabilir.

ADKY'de konjesyonun giderilmesi için diğer farmakolojik stratejiler vazopresin antagonistleri, ultrafiltrasyon ve İV vazodilatörlerin kullanılmasını içerir. Düşük KD'ye bağlı renal perfüzyonu kötüleşmiş hastalarda, İV inotropikler veya İV vazodilatörler santral hemodinamikleri düzelterek diürezi düzeltebilir.

Diürezi arttırmak için diğer bir uygulama düşük doz dopamin (ör. 2-5mcg/kg/dk.) uygulanmasıdır. Dopamin aşırı diürez boyunca İV kıvrım diüretiklerle birlikte düşük dozlarda uygulandığında renal korumayı sağlar.

Diüretik rezistansı önlemek için farklı etki mekanizmalı ikinci diüretik ilave edilir. Oral metolazon, oral hidroklorotiyazit ve İV klorotiyazit gibi distal tübül blokerleri ile kıvrım diüretiklerin kombinasyonu (Tablo 13-11) sinerjistik diüretik etki meydana getirebilir. Henle kıvrımında sodyum reabsorpsiyonunun inhibisyonu tiyazit grubu diüretiklerle bloke edilen distal kıvrım tübüle sodyum sunumunu artırır. Kıvrım ve tiyazit diüretikle ardışık nefron blokajı hospitalize hastalar için rezerv tutulur. Çünkü şiddetli elektrolit ve intravasküler hacim azalması oluşabilir. Ayaktan tedavide kullanılırsa, çok düşük dozlar veya haftada bir iki kez tiyazit grubu diüretik tavsiye edilir. Hastalar ciddi yan tesirlerden sakınmak için kilo, vital belirtiler, serum potasyum ve ortostatik hipotansiyon yönünden değerlendirilmelidir.

Pozitif İnotropik İlaçlar

Miyokardiyal kontraktilite intraselüler kalsiyumu artırarak veya miyofibrillerin kalsiyuma duyarlılığını artırarak sağlanabilir. Miyokardiyal intraselüler kalsiyumu arttıran ilaçlar klinikte kullanılmaktadır ve iki farklı yollarla bu etkiyi oluştururlar: (1) hücre membranı Na/K-ATPaz pompası inhibisyonu (dijital glikozitler) (2) intraselüler sıklık adenosin monofosfatın artırılması (inotropik sempatomimetikler, fosfodiesteraz inhibitörleri). Şekil 13-1'de kardiyak kontraktilite üzerine etkili ilaçların etki yerleri gösterilmiştir.

1. Dijitaler (Kalp Glikozitleri)

Dijitalis, digoksin gibi ilaç olarak yararlı kalp glikozitlerini içeren bitkilere verilen isimdir. Tıpta kullanılan kalp glikozitleri, genellikle *Digitalis purpurea* (erguvani yüksük otu) ve *Digitalis lanata* (beyaz yüksük otu) adlı iki dijital türünün yapraklarından elde edilirler. İlkinden elde edilen aktif glikozit dijitoksin, ikinciden elde edilen ise digoksindir.

Kimyasal Yapısı: Glikozit yapısındaki bu ilaçlar 17.karbonunda lakton halkası 3.karbonunda ise eter bağlı şekerin bulunduğu bir steroit nükleustan oluşur. Kolayca iyonize olan bir grup olmadığından çözünürlüğü pH'ya bağlı değildir (Şekil 13-12).

Farmakokinetiği: Digoksin oral verildikten sonra %65-80 oranında absorbe edilir. Yağda çözünürlüğü fazla olan **dijitoksin** ise mide-bağırsak kanalından tama yakın derecede (%90-100) absorbe edilir. Bütün kalp glikozitleri santral sinir sistemi de dâhil olmak üzere tüm dokulara yaygın olarak dağılırlar. Digoksin insanlarda büyük oranda metabolize olmaz; yaklaşık üçte ikisi böbreklerle değişmeden atılır. Renal klerensi kreatinin klerensiyle orantılıdır ve yarı-ömrü normal renal yetmezlikli hastalarda 36-40 saattir. Renal yetmezlikli hastalarda digoksin dozları ayarlanmalıdır.

Dijitoksin plazma albüminine %90 oranında bağlanırken **digoksinde** bu oran ortalama %27'dir. Miyokarddaki digoksin konsantrasyonu plazmadakinin 20-100 katıdır. Digoksinin çizgili kasa affinitesi yüksek olduğundan İ.M. yolla verildiğinde mide-bağırsak kanalında gerçekleşene göre daha yavaş ve düzensiz şekilde absorbe edilir. Bu nedenle digoksin İ.V. olarak verilmelidir.

Kalp glikozitlerinin terapötik indeksi dardır, tok-

Tablo 13-12: Kalp dokularının elektriksel özellikleri üzerinde digoksinin etkileri

Doku	Terapötik Dozun Etkisi	Toksik Dozun Etkisi
Sinüs nodu	Hız ↓	Hız ↓
Atriyal kas	Refrakter periyot ↓	Refrakter periyot ↓, aritmi
Atrioventriküler nod	İletim hızı ↓, refrakter periyot ↑	Refrakter periyot ↓, aritmi
Pürkinje, ventriküler kas	Refrakter periyot ↓	Ekstrasistol, taşikardi, fibrilasyon
Elektrokardiyogram	PR interval ↑, QT interval ↓	Taşikardi, fibrilasyon, arrest

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

sik/terapötik plazma konsantrasyon oranlarının 1,5-2 kadar olması gerekir. Digoksinin terapötik plazma konsantrasyonu 0,5-2 ng/mL'dir. Konsantrasyon 3 ng/mL'ye çıkarsa toksik etkiler meydana gelir. Dijitoksinin büyük kısmı karaciğer mikrozomal enzimleri tarafından metabolize edilir. Yaklaşık %25'i karaciğerden safra yoluyla atılır ve enterohepatik dolaşıma girer. Bu nedenle eliminasyon yarı ömrü uzar. Dijitoksinin yarılanma ömrü 7 gündür.

Farmakodinamiği: Digoksin hem terapötik hem de toksik sonuçları ile birçok direkt ve indirekt kardiyovasküler etkiye sahiptir. Ayrıca, santral sinir sistemi ve sindirim kanalında arzu edilmeyen etkileri de bulunur.

Moleküler düzeyde, terapötik olarak yararlı tüm kalp glikozitleri membrana bağlı $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPaz pompasını inhibe ederler. Bu inhibisyon dijitalerin terapötik etkileri yanında toksik etkilerinden de sorumludur.

Kardiyak Etkileri

1. Pozitif İnotropik Etkileri: Dijital glikozitlerin terapötik değeri miyokardın kontraktilesini artırması ve bu etkiyi oluştururken miyokardın oksijen tüketimini artırmamasıdır. Kalp glikozitleri kalp verimini artırır, yani kalbin yaptığı iş/tüketilen oksijen oranı artar. Kalp glikozitlerinin pozitif inotropik etkileri sistolik disfonksiyona bağlı konjestif kalp yetmezliğinde: (1) Kalp atış hacmini ve debisini artırır. (2) Kalbin tonusunu artırır ve diyastolik hacmini azaltır. (3) Sistol sonunda ventrikül içinde kalan rezidüel kan hacmini ve ortalama diyastol basıncını azaltır. Azalan ejeksiyon fraksiyonunu yükseltir. Yükselmiş olan santral ve perifer venöz basınç ile akciğer wedge basıncını azaltır. Bu suretle kapillerlerdeki hidrostatik basınç düşeceği için ödemi azaltır. (4) Miyokardın azalmış olan kontraksi-

yon hızını ve amplitüdünü artırır. Sistol süresini kısaltır, bu nedenle diyastol süresi uzar. (5) Kalp debisini artırması böbrek kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını artırır. Böylece RAAS aktivasyonunu ve sonuçta ödemi azaltır.

Kalp glikozitleri $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPaz pompasını inhibe ederek intraselüler Na^+ konsantrasyonunu artırır. Meydana gelen intraselüler Na^+ artışı $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ değiş tokuş mekanizmasını aktive ederek hücre içine kalsiyum girişini artırır (Şekil 13-1). Hücre içerisinde Ca^{2+} düzeyinin yükselmesi pH'yı düşürür (H^+ düzeyini artırır) ve $\text{Na}^+\text{-H}^+$ değiş tokuşu aktive edilir. H^+ 'nin dışarı çıkışı artarken Na^+ 'nın içeri girişi artar ve bu intraselüler Ca^{2+} düzeyinin daha da yükselmesine yol açar.

2. Kalbin İmpuls Üretimi ve İletimi Üzerine Etkileri: Kalp glikozitleri kalp atış sayısını azaltırlar. Bu azaltıcı etkileri direkt veya indirekt yolla yaparlar. Küçük dozlarda meydana getirmiş olduğu azalma glikozitlerin indirekt etkisine bağlıdır. Bu azalma sinoatriyal düğüm üzerindeki vagal tonusu arttırmalarına bağlıdır (parasempatometik etki). Bu **negatif kronotrop** etki atropinle ortadan kaldırılır. Daha yüksek dozlarda sinoatriyal düğümde impuls sayısını direkt etkileyiyle azaltırlar. Bu etki atropin ile antagonize edilmez. Atrioventriküler düğüm (AV düğüm) üzerinde direkt ve indirekt etkilerle AV iletimi yavaşlatırlar (**negatif dromotrop etki**). AV düğümün refrakter periyodunu uzattıkları için atriyumdan gelen yüksek frekanslı impulsların ventriküle geçmesini azaltırlar. Kalp glikozitleri toksik dozlarda SA (sinoatriyal düğümde) ve AV düğümde tam bir blok oluşturabilir.

Kalp glikozitleri düşük dozlarda kalbin eksitabilitesini artırır, büyük dozlarda ise azaltırlar. Pürkinje liflerinde iletim hızı daima azalır. Kalp glikozitleri doza bağlı olarak Pürkinje liflerinde otomatiseyi artırır.

Tablo 13-13: Sık kullanılan kalp glikozitleri ve dijitalleme şemaları

Dijitalleme yolu ve süresi	Digoksin	Dijitoksin
İV, Hızlı	0,75-1 mg, %5'lik 50 mL glikoz solüsyonu içinde en az 2 saat boyunca İV infüzyon	-
Oral, 24 saat	İlk doz: 0,5 mg 8. saat: 0,25 mg 16. saat: 0,25 mg 24. saat: 0,25 mg Toplam: 1,25 mg	İlk doz: 0,6 mg 8. saat: 0,3 mg 16. saat: 0,2 mg 24. saat: 0,1 mg Toplam: 1,2 mg
Oral 48 saat ¹	0,25 mg x 6 8 saat ara ile	0,2 mg x 6 8 saat ara ile
Oral, yavaş (idame dozu ile dijitalleme)	0,125-0,25 mg	0,1 mg/gün
Dijitallemenin aldığı süre	5-7 gün	10-14 gün
Mutat idame dozu (oral)	0,25-0,375 mg/gün ²	0,1 mg/gün (veya gün aşırı) (gerekirse 0,2 mg)

¹24 saatten daha kısa sürede dijitalleme için metine bakınız.

²Bunlar ortalama değerlerdir; idame dozunda gerçekte idame dozu günde 0,0625 mg'dan 0,5 mg'a kadar değişebilir; yaşlılarda ve böbrek yetmezliği olanlarda aralık 0,0625-0,25 mg'dır.

Tablo, Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık kitabından uyarlanmıştır.

Bu durum $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz inhibisyonu sonucu intrase-lüller K^+ azalmasına bağlıdır. Buna bağlı olarak ekto-pik odaklar etkinlik kazanır ve ventriküler ekstrasistoller meydana gelir. Bu ekstrasistol şekli bigemini-dir; na-bızda iki atıştan sonra uzunca süre bir ara ile kendini belli eder. Dijital toksisitesinin ilk belirtilerinden biri bu ekstrasistollerdir. Pürkinje liflerinde otomatizmanın artması ve iletimin inhibe edilmesi ventriküler fibrilasyon ve ölüme neden olabilir (Şekil 13-13).

Kalp glikozitleri vagal etkileri ile atriyumda refrak-ter periyodu kısaltır, direkt etkileri ile uzatırlar. Mey-dana gelen etki bu iki etkinin toplamına bağlıdır. Yük-sek dozlarda genelde uzatıcı direkt etkileri üstün gelir. AV düğümünde ise direkt ve vagal etkileri aynı yönde çalışır, refrakter periyodu uzatırlar. Pürkinje lifleri ve ventrikülde ise refrakter periyodu kısaltırlar; bu, ilacın direkt etkisi ile sistol süresini kısaltmasına bağlıdır.

Dijital glikozitleri küçük dozlarda kalpte parasem-patik tonusu artırır. Doz yükseldiğinde sempatik tonus ve adrenal medulladan katekolamin salıverilme-sini artırır. Parasempatik tonusun artması bradikardi ve PR mesafesinin uzaması şeklinde kendini gösterir. Kalp atış hızının yavaşlaması kalbin diyastolde daha iyi dolmasına yol açarak yetmezliğin düzelmesine kat-

kıda bulunur. Pozitif inotropik etkileri yanında bu ne-gatif etki kalp debisini yükseltmelerinde önemli role sahiptir.

Küçük dozlarda glikozitler kalbin aksiyon potansi-yel süresini uzatırlar, tedavi dozlarında ise plato fazını kısaltırlar, eğimini artırır ve Faz III repolarizasyonu hızlandırır. Bu nedenle aksiyon potansiyel süresi kı-salır. Doz artırıldığı zaman Na^+ pompasının inhibisyo-nu artar, hücre içi Na^+ düzeyi artar ve K^+ düzeyi daha belirgin olarak azalır. Bu durum denge potansiyelini değiştirir ve hücrede net pozitif yük kaybını belirgin şekilde azalttığı için hücrenin istirahat potansiyelini azaltır. Böylece hücre hafif depolarize bir duruma so-kulur. Faz 0'daki hızlı depolarizasyonun maksimum hızı ve amplitüdü azalır. Bununla birlikte Faz IV'teki depolarizasyon da hızlanır. Faz IV'teki depolarizasyon hızlanması otomatizmeyi artırır.

EKG'de kalp glikozitlerinin etkisine en duyarlı olan kısım ST segmenti ve T dalgasıdır. Bu paramet-reler pürkinje liflerinin ve ventrikül miyokart hü-crelerinin Faz II ve Faz III'ü ile ilgilidir. T dalgasının yüksek olduğu durumlarda dijital T'yi baskılar ve ST segmentini deprese eder. Dijital etkisi altında repolari-zasyonun hızlanmasına bağlı olarak QT intervalı kısa-

Tablo 13-14: Digoksinin önemli ilaç etkileşimleri

İlaç	Mekanizma/etki	Önerilen yaklaşım
Amiodaron, dronedaron	P-glikoprotein inhibisyonu ile renal ve nonrenal klerensi azalır, böylece SDC'yi %70-100 oranında artırabilir	SDC ve yan tesirleri izleyin; dozu %30-50 oranında azaltma ihtiyacını tahmin edin
Antiasitler	Birlikte kullanımı digoksin biyoyararlanımını %20-35 oranında azaltabilir	Antiasit ile digoksin dozunun alınması arasında en az 2 saat olsun veya mümkünse digoksinle birlikte kullanmayın
Kolestiramin, kolestipol	Barsakta digoksini bağlayarak biyoyararlanımını %20-35 oranında azaltır; ayrıca enterohepatik sirkülasyonu azaltabilir	Kolestiramin veya kolestipol ile digoksin dozunun alınması arasında en az 2 saat olsun veya mümkünse digoksinle birlikte kullanmayın
Siklosporin	P-glikoprotein inhibisyonu ile klerensi azalır	SDC ve yan tesirleri izleyin; doz azaltma ihtiyacını tahmin edin
Diüretikler	Tiyazit veya kıvrım diüretikleri hipokalemi ve hipomagnezemiye yol açabilir, bu durum dijital toksisitesini artırır	Elektrolitleri izle ve gerekliyse elektrolit replasmanı yap
Eritromisin, klaritromisin, tetrasiklin	Barsak bakteriyel florasını değiştirir; böylece, barsakta digoksini yaygın şekilde metabolize eden hastaların yaklaşık %10'unda biyoyararlanım ve SDC %40-100 oranında artar. Bu durum ayrıca, makrolitlerin P-glikoprotein inhibisyonu yapmasına da bağlanabilir.	SDC'yi izleyin; doz azaltma ihtiyacını tahmin edin; mümkünse digoksinle birlikte kullanmayın
Ketokonazol, itrakonazol	P-glikoprotein inhibisyonu ile renal ve nonrenal klerensi azalır, böylece SDC'yi %50-100 oranında artırabilir	SDC'yi izleyin; dozu %50 oranında azaltma ihtiyacını tahmin edin
Kaolin-pektin	Yüksek dozu (30-60 ml) digoksin biyoyararlanımını yaklaşık %60 oranında azaltabilir	Kaolin-pektin ile digoksin dozunun alınması arasında en az 2 saat olsun veya mümkünse digoksinle birlikte kullanmayın
Metoklopramid	Barsak motilitesindeki artış yavaş salıverilen tabletlerin biyoyararlanımını azaltabilir; önemi bilinmemektedir	Bu etki, digoksin kapsül kullanımıyla minimize edilir
Neomisin, sülfasalazin	Biyoyararlanımını %20-25 oranında azaltır	Neomisin veya sülfasalazin ile digoksin dozunun alınması arasında en az 2 saat olsun veya mümkünse digoksinle birlikte kullanmayın
Propafenon	Renal klerensini azaltır; SDC'yi %30-40 oranında artırabilir	SDC'yi izleyin; dozu azaltma ihtiyacını tahmin edin
Ranolazin	P-glikoprotein inhibisyonu yapar; SDC'yi %50 oranında artırabilir	SDC'yi izleyin
Ritonavir, telaprevir	P-glikoprotein inhibisyonu yapar ve SDC'yi artırabilir	SDC'yi izleyin; dozu azaltma ihtiyacını tahmin edin
Kinidin	P-glikoprotein inhibisyonu ile renal ve nonrenal klerensi azalır, ayrıca digoksinin doku bağlanma bölgelerinden yer değiştirmesi ve dağılım hacminde azalma, SDC %70-100 oranında artabilir	SDC ve yan tesirleri izleyin; dozu %50 oranında azaltma ihtiyacını tahmin edin
Spironolakton	Renal ve nonrenal klerensi azalır, ayrıca bazı digoksin tahlilleriyle etkileşime girerek görünür SDC'yi artırır	SDC'yi izle ve dozu azaltma ihtiyacını tahmin edin; tahlili etkileşim açısından kontrol edin
Verapamil	P-glikoprotein inhibisyonu ile renal ve nonrenal klerensi azalır, SDC %70-100 oranında artabilir	SDC'yi izle ve dozu %50 oranında azaltma ihtiyacını tahmin edin; başka bir kalsiyum kanal blokörü başlamayı düşünün
Kısaltma: SDC, serum digoksin konsantrasyonu. <i>Tablo Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından alınmıştır.</i>		

Tablo 13-15: ADKY kontrolünde kullanılan inotropolar

İlaç	Etki başlangıcı, yarı ömür	Doz	Reseptör afinitesi ($\alpha_1, \beta_1, \beta_2, DA_1$)	KH	OAB	PCWP	KD	SVR
Dobutamin	<10 dk., 2 dk.	1-2 mcg/kg/dk., her 10-20 dakikada bir 1-2 mcg/kg/dk. titre edilir, maks 20 mcg/kg/dk.	+/++++/+/0	0/+	0	-	+	-
Milrinon	5-15 dk., 1-4 saat (renal disfonksiyon varsa uzar)	0,1-0,2 mcg/kg/dk., her 4-16 saatte bir 0,1 mcg/kg/dk. titre edilir (renal disfonksiyon varsa ya-vaşça yapılır), maks 0,75 mcg/kg/dk. (IV bolus dozdan sakınılmalı)	Fosfodiesteraz inhibisyonu	0/+	0/-	-	+	-
Dopamin	<5 dk., 2 dk.	0.5-3 mcg/kg/dk. 3-10 mcg/kg/dk. 10-20 mcg/kg/dk.	0/0/0/++ 0/++++/+/+/+ ++++/++++/+/+/+	0 + +	0 + +	0 0 +	0/+ + +	- 0 +

Kısaltma: KH: kalp hızı, OAB: ortalama arteriyel basınç, PCWP: pulmoner kapiller wedge basıncı, KD: kalp debisi, SVR: sistemik vasküler rezistans *Tablo Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.*

lır fakat QRS kompleksinin süresi toksik dozlarda bile değişmez. Kalp glikozitlerinin EKG üzerindeki tedavi dozlarında ikinci önemli etkisi PR intervalinin doza bağımlı olarak uzamasıdır; atropin verildiğinde bu etki ortadan kalkar. Dijital uygulanan hastalarda PR intervali, ST segmenti ve T dalgasındaki değişiklikler dijital etkisinin başladığını ve sürdüğünü gösteren işaretlerdir (Tablo 13-12).

Diğer Organlar Üzerindeki Etkileri

Kalp glikozitleri düz kas ve santral sinir sisteminde yer alan tüm uyarılabilir hücrelerde etkilidir. Gastrointestinal sistem ve sinir sistemi kalp dışında digital toksisitesinin en yaygın görüldüğü bölgedir. Belirtiler anoreksi, bulantı, kusma ve ishali kapsar.

Santral sinir sistemi etkileri, vagal ve kemoreseptör trigger zonun (CTZ) uyarılmasını içerir. Daha az sıklıkta, yaşlılarda disoriyantasyon, halüsinasyonlar (özellikle yaşlılarda) ve görme bozuklukları (renk ayırımında bozukluk) görülür. Jinekomasti dijital alan etkilerde kaydedilen nadir etkilerden biridir.

Potasyum, Kalsiyum ve Magnezyum ile Etkileşimler

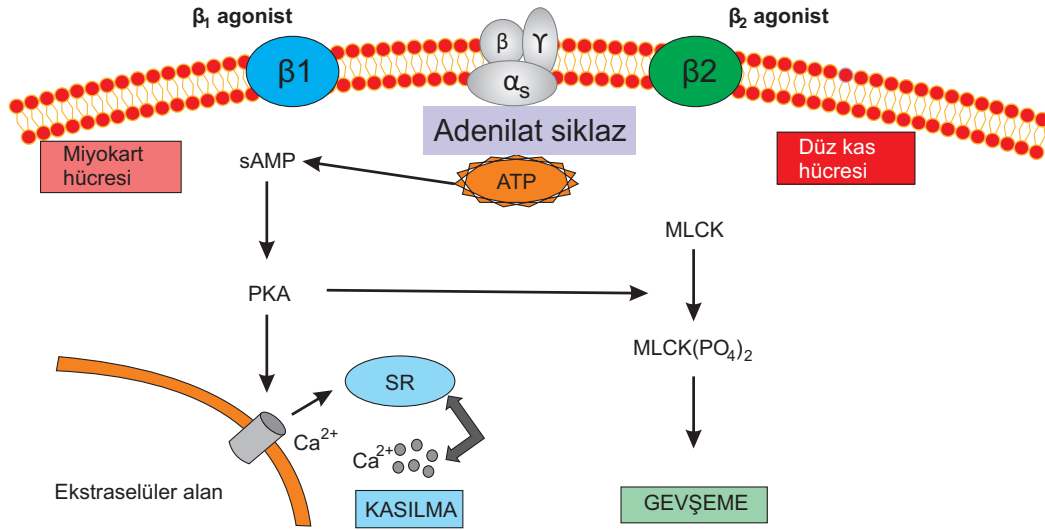
K^+ ve dijitaler iki şekilde etkileşir. Birincisi, biri diğerinin Na^+-K^+ ATPaz'a bağlanmasını etkiler; bu nedenle hiperkalemi kalp glikozitlerinin enzimlere bağlanmasını azaltır. İkincisi, hiperkalemi kalp otoma-

tisitesini azaltır. Orta derecede artan ekstraselüler K^+ dijitalerin toksik etkilerini azaltır. Hipokalemi yapan diüretikler veya glikokortikoid alan hastalarda dijital zehirlenmesi gelişir. Potasyum tutucu diüretiklerin verilmesi ile bu etkileşim önlenabilir (spironolakton, triamteren, eplerenon gibi). Dijital tedavisi gören hastalarda İ.V. glikoz infüzyonu ekstraselüler kompartmandan hücre içine potasyum girişini artırarak hipokalemiye yol açar ve digital toksisitesini artırır.

İntraselüler Ca^{2+} artışı kalp glikozitlerinin toksik etkilerini kolaylaştırır. Bu nedenle, hiperkalsemi dijitalin neden olduğu aritmi riskini artırır. Dijital toksisitesinde Ca^{2+} preparatları İ.V. yolla kullanılmamalıdır. Magnezyumun etkilerinin kalsiyumunkine zıt olduğu görülür. Tüm bu etkileşimler dijital tedavisi ve toksisitesinde elektrolitlerin dikkatli değerlendirilmesini gerektirir.

Dijital Glikozitlerinin Dijitalleme ve İdame Dozları

Oral verilen ilaçların plazmada kararlı durum konsantrasyonuna ulaşması için yarılanma ömürlerinin 5-7 katı kadar bir süre gerekir. Bu digoksin için yaklaşık 7 gün, dijitalin için 28-35 gündür. Bu nedenle bu ilaçlar kararlı durum konsantrasyonlarını acilen sağlamak için yükleme (dijitalleme) dozunda uygulanmalıdırlar (Tablo 13-13).



Şekil 13-14: sAMP artışının miyokart ve düz kaslar üzerindeki etkisi.

Toksisitesi

Dijitale bağlı görme niteliğinin azalması ve Gİ bozuklukların (ishal ve karın ağrısı) tedavisinde dozun azaltılması yeterlidir. Kalp aritmileri meydana gelirse daha farklı tedaviler gerekir. Serum dijital ve K⁺ düzeyleri ile elektrokardiyogram tedavi boyunca izlenmelidir. Plazma K⁺ düzeyleri belirlenerek oral ve acil durumlarda İ.V. KCl- verilmelidir. Hiperkalemi oluşmaması için dikkatli bir şekilde EKG izlenmeli ve kandaki düzeyi sık kontrol edilmelidir. Dijitale bağlı AV iletim bozukluğu, hiperkaleminin neden olduğu iletim bozukluğunu ve kalbin diğer parametrelerini daha da bozar. İ.V. KCl- infüzyonu genellikle 20 milimol/saat hızında yapılır. Duruma göre toplam 40-100 milimol K⁺ verilmesi gerekebilir. Hastalara dijital antikorlar (digoksin immun fab) verilmelidir. Bu antidotun 80 mg'lık tek dozu 1mg digoksin ve dijitoksini nötralize eder.

Kalp Glikozitlerinin Klinik Farmakolojisi

Kalp glikozitleri ADKY tedavisinde yararlı olan ilaçlardır. En yararlı olduğu endikasyon atriyum fibrilasyonunun eşlik ettiği konjestif kalp yetmezliğidir. Düşük debili yetmezlikli hastalar dijitale iyi cevap verir. Aort kapakçığındaki darlık ve mitral stenozda atriyum fibrilasyonu da eşlik ediyorsa dijitalleme yapılır. Her düşük debili yetmezlik dijital tedavisine iyi cevap

vermez: kronik perikardit, toksik miyokardit, romatizmal kardit ve kardiyojenik şok.

Kalp glikozitleri ventrikülün diyastolik disfonksiyonuna bağlı yetmezlik durumlarında diğer pozitif inotropik etkili ilaçlar gibi semptomları daha da kötüleştirebilir. Bu ilaçlar ayrıca kalp yetmezliği bulunmayan atriyal flutter ve atriyum fibrilasyonunun tedavisinde de kullanılır.

Tablo 13-14 de digoksinle ilgili önemli ilaç etkileşimleri gösterilmiştir.,

II. İnotropik Sempatomimetikler

Sempatomimetik ilaçların etki mekanizması Otonom Sinir Sistemi Farmakolojisi bölümünde detaylı bahsedilmiştir. Sempatomimetik ilaçlardan noradrenalin ve adrenalin KY'de inotropik etkileri için kullanılmaz çünkü α-adrenoseptör reseptörler üzerinde etkileriyle belirgin vazokonstriksiyon meydana getirirler. Ancak şok sendromu tedavisinde noradrenalin ilk tercih edilecek ilaçtır.

İzoprenalin nonselektif β adrenoseptör agonisttir. Hem β1 hem de β2 adrenoseptörler üzerindeki etkileri ile bradikardilerin acil tedavisinde kalp hızını arttırmak için bazen kullanılır. Sentetik dopamin analogu olan **dobutamin** yüksek konsantrasyonlarda bile damar tonusu üzerinde çok az etki ve izoprenalinden daha az kalp hızında artış ile güçlü pozitif inotropik etki

meydana getiren selektif β_1 adrenoseptör agonisttir. **Dopeksamin** β_1 adrenoseptörlerde daha az aktiviteye sahiptir ve zayıf pozitif inotropik etki gösterir. Beta 2 adrenoseptörler üzerindeki agonist aktivitesiyle vazodilatasyon oluşturur. Perifer dopamin reseptörlerde de etkilidir ve renal kan akışında artış meydana getirir fakat dopaminden farklı olarak yüksek dozları periferel vazokonstriksiyona neden olmaz.

Dopamin doza bağlı birkaç reseptörü etkiler. Düşük dozlarda santral sinir sistemindekinden yapısal olarak farklı olan selektif perifer dopamin reseptörleri uyarır. Bu renal arteriyel vazodilasyon ve diürezis (D1 reseptörleri ile) ve perifer arteriyel vazodilatasyon (sempatik sinirlerden noradrenalin inhibe eden D2 presinaptik reseptörler ile) meydana getirir. Orta dozlarda, nonselektif β -adrenoseptör uyarı pozitif inotropik etkiye neden olur. Taşikardi dobutamininkinden daha belirgindir çünkü hem kalp β_1 ve β_2 adrenoseptörleri hem de β_2 adrenoseptör aracılı perifer arteriyel dilatasyona refleks cevabı uyarır. Yüksek dozlarda, α_1 adrenoseptör uyarı renal arterleri etkileyen perifer vazokonstriksiyon meydana getirir. D1 aracılığıyla ise renal vazodilatasyon sağlar (Tablo 13-15).

Sentetik bir katekolamin olan **dobutamin** β_1 , β_2 , α_1 (zayıf) reseptör agonistidir. Dobutaminin pozitif inotropik etkisi β_1 reseptörler üzerindeki aktivitesine dayanır. Dobutamin dopamine göre daha az kronotropik etki gösterir. Beta2-reseptör aracılı vazodilatasyon α_1 -reseptör aracılı zayıf vazokonstriksiyonu baskılama eğilimindedir. Ayrıca, KD'deki artış SVR'de refleks azalmayla sonuçlanır. Sonuç olarak, düşük dozlarda dobutaminin net hemodinamik etkisi genelde vazodilatasyondur.

Dobutaminin etkisi dakikalar içinde görülür fakat pik etkilere 10 dakikada ulaşır. Dobutaminin 2.5-5 mcg/kg/dk. başlangıç dozu klinik ve hemodinamik cevaba göre 20 mcg/kg/dk'ya artırılabilir (Tablo 13-13). Kalp indeksi inotropik stimülasyon, arteriyel vazodilatasyon ve kalp hızındaki farklı derecedeki artışlara bağlı olarak artar. Arteriyel rezistans ve KD'deki baskılayıcı etkilerden dolayı dobutamin OAB üzerinde nispeten çok az değişikliklere neden olur. Dobutamin vazodilatör etkisiyle PCWP'yi genelde azaltır. Dobutaminin ana yan tesirleri taşikardi ve ventriküler aritmidir. Muhtemelen, oksijen tüketiminde artışa da neden

olur. Uzun süre verilmesi etkilerinde azalma meydana getirir. Dobutamin tedavisi aniden sonlandırılmamalı ve reseptörlerdeki değişikliklerden dolayı dozu yavaş bir şekilde azaltılmalıdır.

Tüm inotropik semptomimetikler çok kısa yarılanma ömürlü (<12 dk.) olmalarından dolayı intravenöz infüzyonla verilirler. Metabolik inaktivasyon noradrenalindeki gibi aynı monoamin oksidaz (MAO) ve katekol-O-metil (KOMT) transferaz yollarıdır. Beta adrenoseptörlerin desensitizasyonu ve down regülasyonu 48-72 saat üzerinde sürekli infüzyonlara cevabı azaltır.

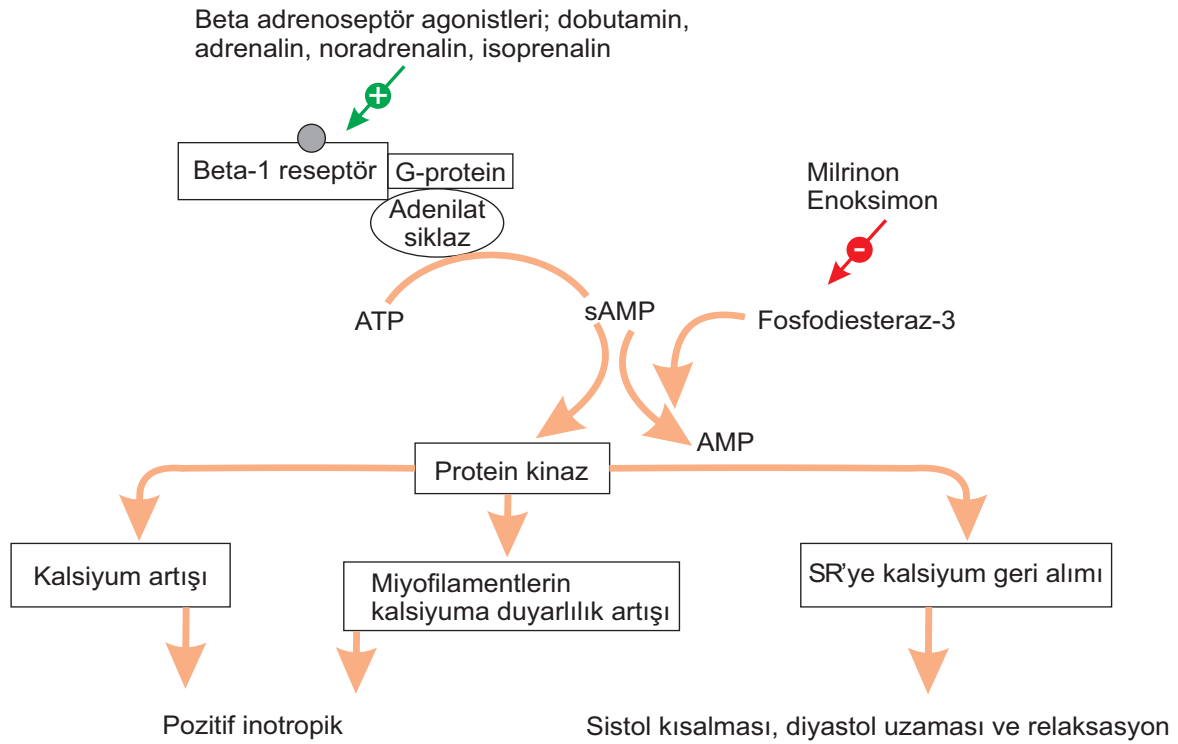
İnotropik semptomimetiklerin yan tesirleri taşikardi, palpasyon ve aritmili aşırı kardiyak stimülasyondur. Bunun yanında bulantı kusma, göğüs ağrısı, dispne ve baş ağrısı da görülür.

III. Fosfodiesteraz İnhibitörleri

Milrinon ve enoksimon kalp ve düz kasta bulunan fosfodiesteraz 3 (PDE3)'ün spesifik inhibitörleridir. Kalp üzerinde bu ilaçların inotropik etkisi intraselüler kalsiyumun artan mobilizasyonu ile intraselüler sAMP artışına bağlıdır (Şekil 13-14). Beta adrenoseptör agonistlerden farklı fosfodiesteraz inhibitörlerinin aktivitesi hücre yüzey reseptörlerinin desensitizasyonu ile kısıtlanmaz çünkü bunlar enzim üzerinde etki gösterirler. Farklı etki yerine sahip oldukları için, fosfodiesteraz inhibitörleri ve β -adrenoseptör agonistler kalp üzerinde additif etkiye sahiptir. Damar düz kaslarında fosfodiesteraz tip 3 enziminin inhibisyonu periferel arteriyel vazodilatasyona neden olur.

Fosfodiesteraz inhibitörleri intravenöz infüzyonla verilir. Milrinon İV verildiği süre boyunca kalp hızında minimal değişikliklerle vurum hacminde (bu nedenle KD'de) artış meydana getirir (Tablo 13-15). Kİ'de artışa rağmen arterioler rezistanstaki azalma sebebiyle OAB sabit kalabilir. Dobutamin gibi milrinon venodilatasyonla PCWP'yi düşürür ve bu nedenle özellikle düşük Kİ ve artan sol ventrikül dolum basınçlı hastalarda yararlıdır. Milrinon şiddetli hipotansif hastalarda dikkatli kullanılmalıdır çünkü arteriyel kan basıncını azaltır.

Milrinon diğer vazoaktif ilaçlardan daha uzun yarı-ömre sahiptir. Sağlıklı bireylerde milrinonun yarı ömrü yaklaşık 1 saattir fakat renal disfonksiyonlu hastalarda



Şekil 13-15: Hücre içi sAMP artışıyla meydana gelen pozitif inotropik etki. Görsel, Waller, D. G., Sampson, A., & Hitchings, A. (2021). *Medical pharmacology and therapeutics*. Elsevier Health Sciences kitabından uyarlanmıştır.

3-6 saate uzayabilir. Milrinon çoğu hastada 0.1-0.3 mcg/kg/dk. (0,75 mcg/kg/dk.ya kadar) infüzyon şeklinde başlanır. Milrinon idrarla değişmeden atılır ve bu yüzden şiddetli renal yetmezlikli hastalarda infüzyon hızı %50-79 azaltılır. Milrinonla ilgili en önemli yan tesirler aritmi, hipotansiyon ve trombositopenidir. Trombositopeni insidensi nadir olduğu halde, tedaviden önce ve tedavi boyunca trombosit sayımları yapılmalıdır. Ayrıca bulantı, kusma, diyare ve baş ağrısına neden olur.

İnotrop seçimi hekime bağlı olduğu halde bazı durumlar bir ilacı daha ideal hale getirebilir. Dobutamin OAB'de önemli bir azalma olduğunda düşünülmelidir yoksa milrinon ile tedaviye başlamak daha uygundur. İnotropik ilaç seçimi hastanın selektif β_1 (ör. metoprolol süksinat) veya karma α ve β_1 bloke edici ajan (ör. karvedilol) kullanıp kullanmadığına göre değişir. Geleneksel olarak, milrinon kronik beta bloker tedavisi gören hastalarda kullanılabilir çünkü inotropik etkisi β reseptörler aracılığıyla olmaz.

Hipoperfüzyona sahip alt grup III ve IV hastala-

rında uç organ hasarını önlemek ve perifer doku perfüzyonunu düzeltmek için azalmış KD'nin artırılması gerekir. İV inotropikler direkt olarak kardiyak kontraktiletiyi artırarak periferik hipoperfüzyonu düzelttiği halde özellikle hipotansiyona bağlı vazodilatörleri tolere edemeyen refrakter ADKY'li hastalarda rezerv tutulması gereklidir. Günümüzde inotrop tedavi mekanik kardiyak destek veya kardiyak transplantasyon için seçilmiş ileri düzeyde ADKY hastalarında uygulama yapılana kadar, kardiyojenik şok, şiddetli deprese KD ve düşük sistolik kan basıncı hastalarda uç organ perfüzyonunun sürdürülmesi için düşünülmelidir.

Dobutamin ve milrinon ADKY kontrolünde İV inotropik ilaç olarak kullanılır. Her iki ilaç farklı etki mekanizmasıyla intraselüler sAMP konsantrasyonunu artırdığı halde benzer etkilere sahiptirler. Ancak dobutamin kalp hızında daha fazla artışa milrinon ise arteriyel düz kasta daha fazla gevşemeye neden olur. İki ilacın farmakolojik etkilerindeki farklılık bazı bireylerde avantaj veya dezavantaj sağlar.

Tablo 13-16: ADKY kontrolünde kullanılan vazodilatörler								
İlaç (vazodilatör etki)	Etki başlangıcı, yarı önür	Eliminasyon	Doz	KH	OAB	PCWP	KD	SVR
Nitrogliserin (venöz > arteriyel)	Hemen, <4 dk.	İnaktif metabolit şeklinde idrarla	10-20 mcg/dk. ve her 10-20 dakikada bir 10-20 mcg/min titre edilir, maks 200 mcg/kg/dk.	0/+	0/-	-	0/+	0/-
Nitroprusit (venöz=arteriyel)	Hemen, 2 dk.	Siyanid (hepatik), tiyosiyanat (renal)	0,1-0,2 mcg/kg/dk. ve her 10-20 dakikada bir 0,1-0,2 mcg/kg/min titre edilir, maks 3 mcg/kg/dk	0/+	0/-	-	+	-
Furosemid (venöz)	1 saat (PO)/5 dk. (IV), 2 saat	İdrar	Değişken ancak İV bolus dozu <0,4 mg/dk.	0	0/-	-	0	0
Enalaprilat (arteriyel > venöz)	< 15 dk., 11 saat	İdrar	Her 6-8 saatte bir 1,25-2,5 mg	0	0/-	-	+	-
Kısaltma: KH: kalp hızı, OAB: ortalama arteriyel basınç, PCWP: pulmoner kapiller wedge basıncı, KD: kalp debisi, SVR: sistemik vasküler rezistans <i>Tablo Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.</i>								

Pozitif inotropik etkiye sahip digoksin de ADKY tedavisinde etkilidir. Digoksinle kronik tedavi altında olan hastalarda renal fonksiyondaki değişiklikler toksisite riskini arttırmıyorsa akut dekompenzasyon boyunca doz ayarlaması veya sonlandırılması genelde gerekmez.

Miyofilament Ca^{2+} duyarlılaştırıcılar

Kalsiyum duyarlılaştırıcılar, TnC'de yapısal değişikliğe neden olarak Ca^{2+} için miyofilamentlerin afinitesini artırır. Bunlar ortamdaki, Ca^{2+} düzeyini artırmadan Ca^{2+} gücü artırır. Artan miyofilament Ca^{2+} duyarlılığı da diyastolde miyofilamentlerden Ca^{2+} 'un ayrılmasını azaltır ve gevşemesi uzar (negatif lusitropik etki). Bu etki kalp yetmezliğinde diyastolik fonksiyonu artırabilir. Kalsiyum duyarlılaştırıcılar kronik KY hastalarında yapılan klinik çalışmalarda prognozu düzeltmede başarısız bulunmuştur. Levosimendan, akut KY tedavisinde bazı ülkelerde kullanılmaktadır. Bu ilaç, PDEIII üzerinde selektif ve potent inhibitör etkilere sahiptir ve pozitif lusitropik etki sonucu Ca^{2+} duyarlılığın negatif lusitropik etkisini antagonize ettiği görülmüştür. Gq-bitişik reseptör agonistleri (alfa1, AT1, ETA) da artan miyozin hafif zincir fosforilasyona bağlı miyofilament Ca^{2+} duyarlılığını da artırır. Pozitif inotropik etkiler B reseptör uyarısından daha azdır,

daha yavaş gelişir ve sAMP'den bağımsızdır.

İnotropik ve Vazopressör Etkiye Sahip İlaçlar

SVR'yi arttıran tedaviler ADKY'de genelde kullanılmadığı halde norepinefrin ve dopamin gibi kombine inotropik ve vazopressör aktiviteli ilaçlar septik şok ve kardiyojenik şok gibi durumlarda seçilecek ilaçlardır..

Norepinefrin $\alpha 1$ ve $\beta 1$ reseptörlerin direkt uyarılması ile hemodinamik etkilerini gösteren endojen katekolamindir. Miyokardiyal dokuda $\beta 1$ -adrenerjik reseptör üzerinde etkisi kalp hızı ve kontraktilite artışı ile KD'de düzelme sağlar. Fakat $\alpha 1$ - ve $\beta 1$ - adrenerjik reseptörlere benzer afiniteye sahip olmasına rağmen perifer $\alpha 1$ reseptör aktivasyonu ile artan vazokonstriksiyonun klinik olarak gözlemlenen predominant hemodinamik etki olduğu görülür. KD'de norepinefrinin kısıtlı etkinliği hem kalp kontraktilitesi artışı hem de damar düz kaslarında $\alpha 1$ reseptörler üzerinde etkisini dengeleyen $\beta 2$ reseptörlere afinitesinin yokluğu sebebiyledir. Dopaminin aksine, norepinefrinin adrenerjik reseptörlere afinitesi doza bağlı değişmez.

Dopamin norepinefrinin endojen prekürsörüdür ve adrenerjik sinir uçlarından norepinefrin salıverilmesine neden olması yanında adrenerjik reseptörleri direkt olarak uyararak etkilerini gösterir. Dopamin $\beta 1$ >

$\beta_2 > D_1 > \alpha_1$ reseptörlere afinitesi sonucu doza-bağlı hemodinamik etkiler meydana getirir. Dopaminin hemodinamik etkileri doza bağımlıdır: 0,5-3 mcg/kg/dk. dozlarında β_1 ve β_2 reseptörleri, 10-20 mcg/kg/dk. dozlarında ise α_1 reseptörleri de etkiler (Tablo 13-15).

Norepinefrin ve dopaminin daha yüksek dozları ile meydana gelen vazokonstriksiyon aynı anda hem ardyükü hem de önyükü arttırarak kalp indeksinde düzeltilmeyi kısıtlayabilir. Genelde bu ilaçlar düşük KD ve düşük sistolik kan basıncı hastalarda rezerv tutulur. Daha yüksek dozlarda vazopressör aktiviteli ajanlar miyokardiyal kan akışını azaltır (ör. koroner vazokonstriksiyon, ve artan duvar gerilimi) ve miyokardiyal oksijen talebini arttırır (ör. artan kalp hızı, kontraktilite, sistolik basınç). Dopamin norepinefrine göre daha fazla aritmi oluşturabilir.

Vazopresin Antagonistler

Fizyolojik sıvı dengesi sodyum ve su konsantrasyonlarına bağlıdır. Anormal olarak düşük serum sodyum konsantrasyonu veya hiponatremi genelde 125 mmol/L'den daha az olarak ifade edilir ve hipovolemik, övolemik (idrar sodyum < 30 mmol/L) olarak sınıflandırılır. Kalp yetmezliği genelde hipervolemik hiponatremi şeklindedir. Hiponatreminin diğer nedenleri uygunsuz antidiüretik hormon sendromu (SIADH), asitesli siroz ve ilaçları kapsar.

Hiponatremi AVP veya antidiüretik hormonun uygunsuz olarak artan konsantrasyonları ile karakterizedir. KY durumunda azalan KD arteriyel baroreseptörlerin aşırı uyarılmasına yol açarak AVP sekresyonunu artırır ve sonuçta su retansiyonuna neden olur. Kalp yetmezliği hastalarında hiponatremi prevalansı farklı iken akut KY hastaların %20'sinde sodyum konsantrasyonu 136 mmol/L'den daha azdır. Ayrıca, hiponatremi bulunması artan mortaliteyle ilişkilidir.

Birçok hiponatremi vakası hafif semptomatikken letarji, konfüzyon, solunum durması, serebral ödem, nöbetler, koma veya ölümü içeren hayatı tehdit edici durumlar ortaya çıkabilir. Semptomların şiddeti ve süresi yanında tedavi etiyolojiye spesifiktir. Hipervolemik hiponatremi kontrolü nedenin uzaklaştırılması, sıvı kısıtlaması veya diüretik verilmesi (hipertonik

salinli veya salinsiz), vazopresin antagonistleri veya diğer tedavileri içerir. Tedavi hızla başlatılmazsa nörolojik sekeller oluşur.

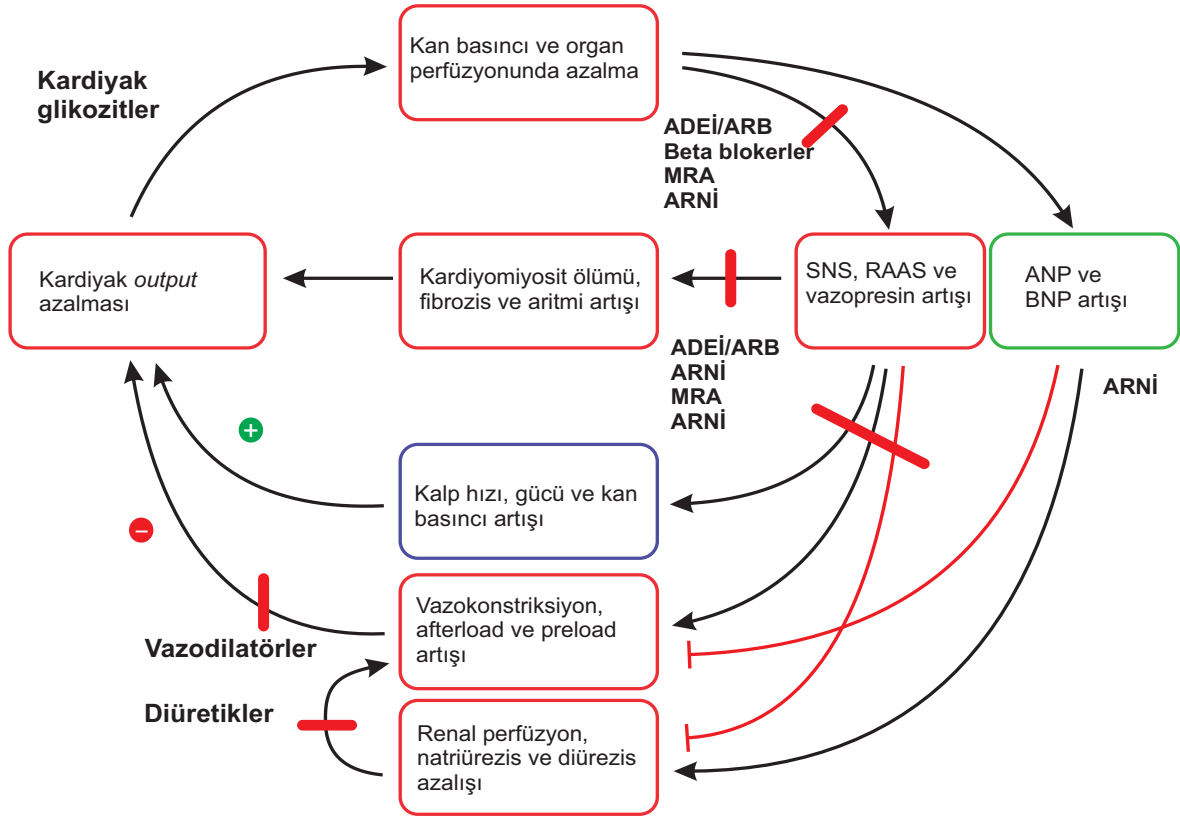
Günümüzde tedavide kullanılan iki vazopresin antagonist vardır: tolaptan ve konivaptan. V1A veya V2 AVP reseptörleri bloke eder. Damar düz kası ve miyokarda bulunan V1A reseptörün uyarılması miyosit hipertrofisi, koroner vazokonstriksiyon ve pozitif inotropik etkiler yanında vazokonstriksiyonla sonuçlanır. V2 reseptörler renal tübüllerde bulunur ve su reabsorpsiyonunu düzenler. Tolaptan V2 reseptörlere bağlanır ve inhibe eder. Konivaptan hem V1A hem de V2 reseptörlerin nonselektif inhibitörüdür. Tolaptan SIADH, siroz veya KY hastalarında hipervolemik ve övolemik hiponatreminin kontrolünde oral olarak kullanılır. Konivaptan farklı nedenlerle sonuçlanan hipervolemik ve övolemik hiponatremi kontrolünde kullanılan İV ilaçtır. Tolaptan tedavisine 15 mg/gün dozla başlanır ve hiponatremi çözümlene kadar 30-60 mg'a titre edilir. Konivaptan KY'li hastalarda kullanılmaz. Bu ilaçların uygulandığı hastalarda hipotansiyon, hipovolemi, serum sodyumda hızlı artış gelişebilir. Hiponatremi tekrar gelişirse, tedaviye düşük dozlarda yeniden başlanır.

KY'nin uzun-süre kontrolünde vazopresin antagonistlerinin rolü açık değildir. Tolaptanın hiponatremide önemli düzeltme sağladığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar ADKY'li hastalarda rutin olarak tolaptan kullanımını desteklemektedir. Bu nedenle şiddetli hiponatremi kontrolü için rezerv tutulmalıdır.

Tolaptan iyi tolere edilir. Genel yan tesirleri ağır kuruluğu, susuzluk, idrar sıklığı, konstipasyon ve hiperglisemidir. Tolaptan oral olarak kullanılır ve tedavi süresince hastanın serum sodyum ve hacim durumu yakinen izlenmelidir. Serum sodyum ve sıvı dengesinde hızlı değişikliklerin yan tesirlerinden dolayı ilaç tedavisi hastanede yatan hastalarda uygulanmalıdır.

Vazodilatörler

Vazodilatörler refrakter konjestif semptomların tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanılırlar. Ayrıca düşük KD'li belirli hastalarda doku perfüzyonunun düzeltilmesine de yardımcı olurlar. Vazodilatörler genelde etki yerine göre sınıflandırılırlar. Venodilatörler venöz kapasitansı arttırarak önyük azaltıcıları olarak



Şekil 13-16: KY tedavisinde kullanılan ilaçların etki yerleri. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

etkilidir, bu nedenle yüksek ventriküler dolum basınçlı hastalarda pulmoner konjesyonun semptomlarını azaltırlar. Arteriyel vazodilatörler periferik vazodilatasyon yaparak impedansı ve ardyükü azaltırlar ve bozulan KD'yi düzeltirler. Karma vazodilatörler hem rezistans hem de kapasitans damarları genişleterek KD'yi artırır ve konjesyon semptomlarını azaltırlar.

İntravenöz vazodilatörler düşük KD ve yüksek SVR'li hastalarda pozitif inotropik tedaviden önce düşünülmelidir. Hipotansif hastalarda İV vazodilatörler kullanılmaz. ADKY'de en yaygın kullanılan İV vazodilatörler arteriyel ve venöz dolaşım üzerinde etkileri farklı olan nitroglicerinin ve sodyum nitroprusit (Tablo 13-16). Nitroglicerinin düşük dozda venodilatördür fakat yüksek dozda karma etkilidir. Sodyum nitroprusit ise hem venöz hem de arteriyel vazodilatördür.

I. Nitroglicerinin

İntravenöz nitroglicerinin özellikle pulmoner konjesyonlu ADKY'li hastalarda önyük azaltılması için sık tercih edilir. Kısa yarı-ömründen (1-3dk.) dolayı, İV

nitroglicerinin devamlı infüzyonla uygulanır. Ana hemodinamik etkileri fonksiyonel venodilatasyonla PCWP ve önyükü azaltmasıdır ve 100 mcg/dk'den yüksek dozlarda verildiğinde hafif arteriyel vazodilatasyona neden olur (Tablo 13-16). Daha yüksek dozlarda nitroglicerinin güçlü koroner vazodilatör etkiler gösterir ve miyokardiyal oksijen talebinin sağlanması üzerinde yararlı etkilere sahiptir.

Nitroglicerinin 5-10 mcg/dk. (0.1 mcg/kg/dk.) dozlarında başlanır ve tolere edilebildiği ölçüde 5-10 dk. arayla artırılır. PCWP'de aşırı azalma ve hipotansiyon önemli doz-kısıtlayıcı yan tesirlerdir. Maksimal dozlar 35-200 mcg/dk. (0.5-3 mcg/kg/dk.) arasında değişir. Nitroglicerinin intrakraniyal basınç artışı durumunda kullanılmaz çünkü bu durumda serebral ödemi kötüleştirir.

II. Sodyum Nitroprusit

Arteriyel ve venöz dokuda dengeli etkiye sahip olduğu için, sodyum nitroprusit direkt pozitif inotropik etkiye sahip olmamasına rağmen dobutamin ve milri-

nona benzer derecede Kİ'yi artırır. Fakat bu ilaçlardan daha fazla olarak PCWP, SVR ve kan basıncını azaltır. OAB, stroke hacim ve KD'de refleks düzelmeye bağlı sabit kalabilir fakat arteriyel düz kas gevşemesine bağlı azalabilir. Normal sol ventrikül fonksiyonlu hastalarda SVR düştüğünde stroke hacimde artış görülmez çünkü normal ventrikül ardyükteki değişikliğe oldukça duyarsızdır. Sonuç olarak bu hastalar arteriyel vazodilatörlere cevapta kan basıncında önemli azalma gösterebilir. Bu farklılıklar sodyum nitroprusitin niçin KY'siz hastalarda güçlü antihipertansif ajan olduğunu açıklar. Fakat sol ventrikül disfonksiyon durumunda daha az hipotansiyon ve refleks taşikardiye neden olur. Bununla beraber, hipotansiyon sodyum nitroprusitin önemli doz kısıtlayıcı etkisidir ve kullanımı yüksek SVR'li hastalar için rezerv tutulmalıdır. Tedavi yakinen izlenmelidir ve kalp hızındaki artışlar iskemik kalp hastalığı ve/veya istirahatte taşikardisi olan hastalarda yan tesirlere sahip olabilir.

Sodyum nitroprusit akut MI, valvular regürgirtasyon, postkoroner bypass cerrahi ve ADKY gibi şiddetli KY durumlarının kısa-sürelili kontrolünde kullanılır. Sodyum nitroprusit sol ventrikül duvar gerilimi ile diyastol sonu basıncı düşürerek miyokardiyal oksijen talebi ile sunumu arasındaki dengeyi düzeltir. Fakat, sistemik arteriyel basınçtaki aşırı azalma koroner perfüzyonu azaltır ve iskemiye kötüleştirir.

Sodyum nitroprusit çabuk etki başlangıcına sahiptir fakat etkisi 10 dakikadan daha az sürer. Bu nedenle devamlı İV infüzyonla verilmesi gerekir. Klinik ve hemodinamik cevaba göre doz titrasyonu yapılır. Nitrogliserinde olduğu gibi, sodyum nitroprusit aşırı hipotansiyondan sakınmak için düşük dozlarda (0.1-0.2 mcg/kg/dk.) başlanılır ve 5-10 dakikada bir düşük miktarlarda artırılır. Etkili dozlar genelde 0.5-3 mcg/kg/dk. arasındadır. KY hastalarda sodyum nitroprusitin ani kesilmesi refleks nöro hormonal aktiviteyi tetikler (rebound fenomeni). Nitrogliserin gibi sodyum nitroprusit artan intrakraniyal basınca neden olabilir. Sodyum nitroprusit ayrıca güçlü pulmoner vazodilatör etkilidir ve kalp transplantasyonu için değerlendirilen hastalarda pulmoner hipertansiyon teşhisinde sıkça kullanılır.

Sodyum nitroprusit İV verildikten sonra hemoglobinle etkileşir, siyanid salıverilir, siyanidin karaciğerde tiyosiyanata dönüşerek kısmi böbrek yoluyla kalanı karaciğerden atılır. Sonuçta, sodyum nitroprusit siyanid ve tiyosiyanat toksisitesine neden olur fakat bu etkiler 3 mcg/kg/dk.'dan az dozlarda, önemli renal bozukluğu (ör. serum kreatin konsantrasyonu >3 mg/L) olmayan hastalarda ve 3 günden daha az uygulandığında görülmez.

Çalışmalarda sodyum nitroprusitle tedavi edilen Kİ'si azalmış (≤ 2 L/dk/m²) hastalarda hemodinamik düzeltilmeler kaydedilmiştir. Sodyum nitroprusit uygulanan hastalarda mortalite oranı düşmüştür.

KAYNAKLAR

- Biaggioni, I. (2017). The pharmacology of autonomic failure: From hypotension to hypertension. *Pharmacological reviews*, 69(1), 53-62.
- Bullock, S., & Manias, E. (2013). *Fundamentals of pharmacology*. Pearson Higher Education AU.
- Clark, M. A., Finkel, R. S., Rey, J. A., & Whalen, K. (Eds.). (2012). *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
- Crespo-Leiro, M. G., Anker, S. D., Maggioni, A. P., Coats, A. J., Filippatos, G., Ruschitzka, F., ... & Fonseca, C. (2016). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *European journal of heart failure*, 18(6), 613-625.
- Curtin, D., & Gallagher, P. (2016). 11 Drug Therapy in Older People: Pharmacology and the Dangers of Polypharmacy. *Problem Solving in Older Cancer Patients: A Case Study Based Reference and Learning Resource*, 61.
- Devaux, Y., Creemers, E. E., Boon, R. A., Werfel, S., Thum, T., Engelhardt, S., ... & Cardioline Network. (2017). Circular RNAs in heart failure. *European journal of heart failure*, 19(6), 701-709.
- DiPiro, Joseph T., et al. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 11e. New York: McGraw-Hill Education, (2020).
- Fisker, F. Y., Grimm, D., & Wehland, M. (2015). Third-generation β -adrenoceptor antagonists in the treatment of hypertension and heart failure. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 117(1), 5-14.
- Florea, V. G., Rector, T. S., Anand, I. S., & Cohn, J. N. (2016). Heart failure with improved ejection fraction: clinical characteristics, correlates of recovery, and survival: results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation: Heart Failure*, 9(7), e003123.
- Gaziano, T. A., Fonarow, G. C., Claggett, B., Chan, W. W., Deschaseaux-Voinet, C., Turner, S. J., ... & Solomon, S. D. (2016). Cost-effectiveness analysis of sacubitril/valsartan vs enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA cardiology*, 1(6), 666-672.
- Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
- Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2009). *Pharmacology: lippincott illustrated reviews*.
- Jujo, K., Saito, K., Ishida, I., Furuki, Y., Kim, A., Suzuki, Y., ... & Hagiwara, N. (2016). Randomized pilot trial comparing tolvaptan with Furosemide on renal and neurohumoral effects in acute heart failure. *ESC heart failure*, 3(3), 177-188.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
- Lothar, A., & Hein, L. (2016). Pharmacology of heart failure: From basic science to novel therapies. *Pharmacology & therapeutics*, 166, 136-149.
- Loudon, B. L., Noordali, H., Gollop, N. D., Frenneaux, M. P., & Madhani, M. (2016). Present and future pharmacotherapeutic agents in heart failure: an evolving paradigm. *British journal of pharmacology*, 173(12), 1911-1924.
- Lytvyn, Yuliya, et al. "Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials." *Circulation* 136.17 (2017): 1643-1658.
- McMurray, J. J. (2015). Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *European journal of heart failure*, 17(3), 242-247.
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., ... & Jessup, M. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*, 18(8), 891-975.
- Scheen, André J. "Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors." *Circulation research* 122.10 (2018): 1439-1459.
- Targher, G., Dauriz, M., Laroche, C., Temporelli, P. L., Hassanein, M., Seferovic, P. M., ... & Filippatos, G. (2017). In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure*, 19(1), 54-65.
- Waller, Derek G., Anthony Sampson, and Andrew Hitchings. *Medical pharmacology and therapeutics*. Elsevier Health Sciences, (2021).
- Whalen, K. (2018). *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Woo, A. Y. H., Song, Y., Xiao, R. P., & Zhu, W. (2015). Biased β_2 -adrenoceptor signalling in heart failure: pathophysiology and drug discovery. *British journal of pharmacology*, 172(23), 5444-5456.
- Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Colvin, M. M., ... & Hollenberg, S. M. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(6), 776-803.

ANTIARİTMİK İLAÇLAR

14

Kalp aritmileri dijital tedavisi gören hastaların %25'inde, anestezi alan hastaların %50'sinde ve akut miyokart enfarktüsü hastaların %80'inde oluşan klinik pratikte en yaygın karşılaşılan problemidir. Aritmilerin çoğu zaman tedavi edilmeleri gerekir, çünkü çok hızlı, yavaş veya asenkronize olan ritimler kalp verimini azaltır. Bazı aritmiler daha ciddi veya ölümcül ritm bozukluklarını şiddetlendirir; örneğin erken prematüre ventriküler depolarizasyon ventriküler fibrilasyona neden olabilir. Böyle hastalarda, antiaritmik ilaçlar hayat kurtarabilir. Diğer taraftan, antiaritmik ilaçların tehlikeli bir tarafı da kendilerinin proaritmik potansiyellerinin olmasıdır. Genelde, asemptomatik veya az semptomlu, hemodinamik önemi olmayan aritmilerin tedavisinde antiaritmik ilaçlara gereksinim yoktur.

Aritmiler ilaçlar yanında, *pacemaker*, elektriksel kardiyoversiyon, kateter uygulamaları ve cerrahi müdahaleler gibi nonfarmakolojik uygulamalarla da tedavi edilebilirler.

NORMAL KALP RİTMİ FİZYOLOJİSİ

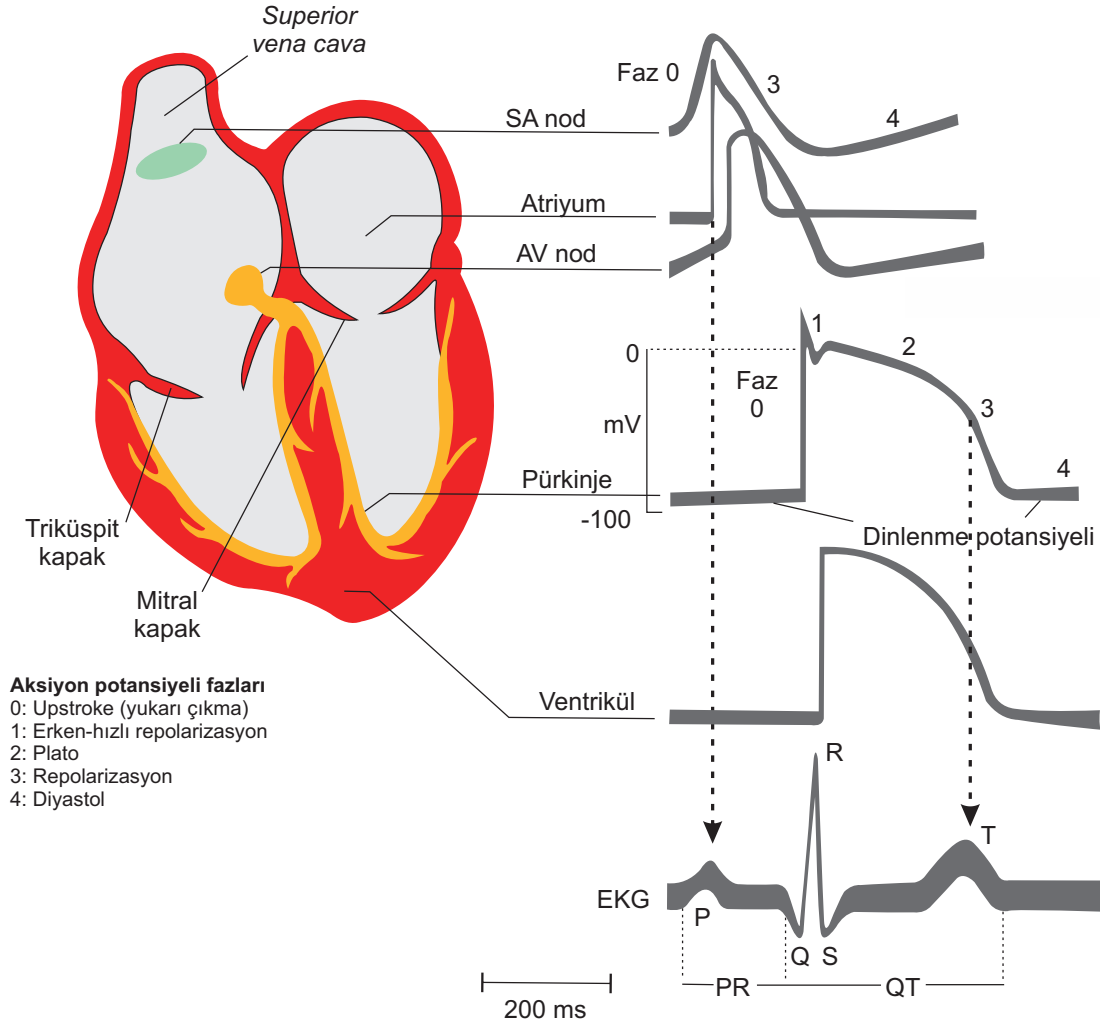
Normal kalp kontraksiyonunu başlatan elektriksel impuls genelde 60-100 atım/dk. sıklıkta, SA nodünden kaynaklanır (Şekil 14-1). Bu impuls hızla atriya yayılır (0,5 m/sn) ve atriyum ve ventriküler arasında normalde tek iletim yolağı olan AV nodüle geçer. Tam AV iletim yavaştır (0,05 m/sn), bu gecikme atriyum ile ventrikülün eş zamanlı veya birbirine yakın kasılmasına engel olur, yani ventriküle kanı itmek için atriyal kontraksiyona zaman sağlar. İmpuls His-Pürkinje sistemi üzerinden yayılır ve tüm ventrikülleri kaplar. Ventriküller aktivasyon 0,1 sn'den daha az sürede tamamlanır; bu nedenle, tüm ventrikül kanının kontraksiyonu normalde senkronizedir ve hemodinamik olarak etkindir.

Hücre Membranı Elektriksel Aktivitesinin İyonik Temeli

Kalp hücrelerinin transmembran potansiyeli, membranın her bir bölgesindeki iyonların başlıca Na^+ ,

K^+ , Ca^{2+} ve Cl^- konsantrasyonları ve membranın her iyonla geçirgenliği ile tespit edilir. Bu suda çözünebilen iyonlar elektriksel ve konsantrasyon gradiyentlerine cevapta lipid hücre membranını kolayca geçemezler; difüzyon için hidrofilik kanallar (spesifik por şekillendirici proteinler) gerekir. Bu nedenle, iyonlar bu iyon kanalları açıldığında kalp siklusu boyunca sadece spesifik zamanlarda gradiyentlere cevap şeklinde hücre membranlarını geçerler. İyonların hareketleri kalp aksiyon potansiyelinin temelini oluşturan akımlar meydana getirir. Kanallar genelde iyonla spesifiktirler ve oralardan iyonların geçişi kapılarla (kanal proteini) oluşturulan peptit zincirlerinin katlanabilir kısımları kontrol edilir. Kalp aksiyon potansiyelinden sorumlu kanalların (Na^+ , Ca^{2+} ve K^+) hücre membranında voltaja değişebilen açık veya kapalı olma durumları vardır. Çoğu iyon konsantrasyonları ve metabolik şartlarla modüle edilirler ve bazı K^+ kanalları voltaja duyarlı olmaktan çok bağlanmaya duyarlıdır.

Kalp aksiyon potansiyeline katkı sağlayan tüm iyonik akımlar Şekil 14-2'de gösterilmiştir. İstirahatte, çoğu hücreler Na^+ 'ya önemli ölçüde geçirgen değildir fakat her aksiyon potansiyeli başladığında, çok geçirgen olurlar. Elektrofizyolojik değerlendirmede, hızlı Na^+ kanalının iletimi depolarize edici uyarıya cevap şeklinde aniden yükselir. Benzer şekilde her aksiyon potansiyeli ile hücreye Ca^{2+} girer ve K^+ hücreyi terk eder. Bu nedenle miyosit, iyon kanallarına ilaveten hücre iyon gradiyentinin sağlanması ve idamesi ile sabit transmembran iyonik durumları idame ettirecek mekanizmalara sahip olmalıdır. Bu mekanizmaların en önemlisi sodyum pompası, Na^+-K^+ ATPaz'dır. Bu pompa ve diğer aktif iyon taşıyıcılar kanallardan geçiş için gerekli gradiyenti sürdürerek transmembran potansiyele indirekt olarak katkı sağlar. Ayrıca, bazı pompalar ve değiş-tokuşçular net akım akışı (iki K^+ iyonu için üç sodyum değiş-tokuşu) meydana getirir ve bu nedenle elektrojenik olarak isimlendirilir.



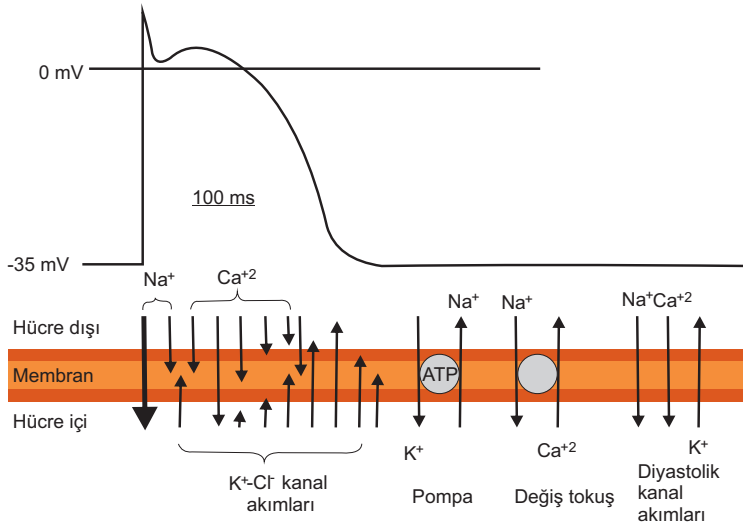
Şekil 14-1: Kalbin pacemaker odakları ve kardiyak özelleşmiş ileti yolları. Aksiyon potansiyeli fazları ve eğimleri kalbin farklı bölgelerinde farklılık gösterir. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Kalp hücre membranı iyonlara spesifik geçirgen olduğunda, iyonun hücre membranı geçiş hareketi **Ohm kanunu** ile tespit edilir: **Akım=voltaj/rezistans veya Akım=voltaj x iletim**. İletim bireysel iyon kanal proteininin özelliği ile belirlenir. Voltaj terimi gerçek membran potansiyeli ile iyon için dönüşüm potansiyeli (kanal açık olduğunda akımın olmadığı membran potansiyeli) arasındaki farktır. Örneğin, istirahatte kalp hücresindeki Na^+ için güçlü konsantrasyon gradiyenti (dışarıda 140 mmol/L Na^+ ; içerde 10-15 mmol/L Na^+) ve hücrelere Na^+ 'yı sürükleyen elektriksel gradiyent (0 mV dış; -90 mV iç) vardır. İstirahatte Na^+ hücreye giremez çünkü Na^+ kanalları kapalıdır; Na^+ kanalları açıldığında, çok fazla miktarda Na^+ girişi Faz 0 depolarizasyonu

meydana getirir. İstirahatteki kalp hücreleri için K^+ 'nın durumu çok farklıdır. Burada, konsantrasyon gradiyenti (140 mmol/L içerde; 4 mmol/L dışarıda) iyonu hücrenin dışına sürükleyecektir. Ancak elektriksel gradiyent ise onu içe sürükler; yani içe doğru gradiyent ile dışa doğru gradiyent dengededir. Gerçekten, bazı potasyum kanalları ("içe doğru düzeltici" kanalları) istirahat durumundaki hücrede açılır fakat bu dengeden dolayı çok az akış olur. İyonlar için, denge veya **reversal potansiyel**, **Nernst denklemi** ile belirlenir.

C_e ve C_i ekstraselüler ve intraselüler konsantrasyonlardır. Ekstraselüler K^+ yükselmesi EK'yı daha az

$$E_{\text{iyon}} = 61 \times \log\left(\frac{C_e}{C_i}\right)$$



Şekil 14-2: Aksiyon potansiyeli boyunca izlenen iyon akımları. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

negatif yapar. Bu oluştuğunda, yeni EK'ya ulaşılana kadar membran depolarize olur. Bu nedenle, ekstraselüler K^+ konsantrasyonu ve içe doğru düzeltici kanal fonksiyonu istirahatteki kalp hücrelerinin membran potansiyelini belirleyen ana faktörlerdir. Nernst denkleminin uygulanması için gerekli duruma çoğu non-*pacemaker* hücrelerde istirahat boyunca (kullanılan K^+ konsantrasyonu) ve fırlama fazındaki sürede (kullanılan Na^+ konsantrasyonu) yaklaşırlar. Permeabilite hem K^+ hem de Na^+ için önemli ise Nernst denklemi membran potansiyeli için iyi bir belirleyici değildir; **Goldman-Hodgkin-Katz Denklemi** kullanılabilir.

$$E_{mem} = 61 \times \log \left(\frac{P_K \times K_e + P_{Na} \times Na_e}{P_K \times K_i + P_{Na} \times Na_i} \right)$$

Pacemaker hücrelerde (normal veya ektopik), spontan depolarizasyon (*pacemaker* potansiyel) diastol boyunca oluşur (Faz 4, Şekil 14-1). Bu depolarizasyon *pacemaker* hücrelerde özel hiperpolarizasyon-aktif iyon kanalları (If, Ih olarak da isimlendirilir) ile depolarize edici akımların kademeli artışı ile sonuçlanır. Değişen ekstraselüler K^+ etkisi non-*pacemaker* hücrelerden daha kompleksdir. Çünkü K^+ permeabilite etkisi *pacemaker*larda daha önemlidir. *Pacemaker*larda (özellikle ektopik) ekstraselüler K^+ 'daki artış *pacemaker*'ı yavaşlatır veya durdurur. Buna karşın, hipokalemi sıkça ektopik *pacemaker*'ları kolaylaştırır.

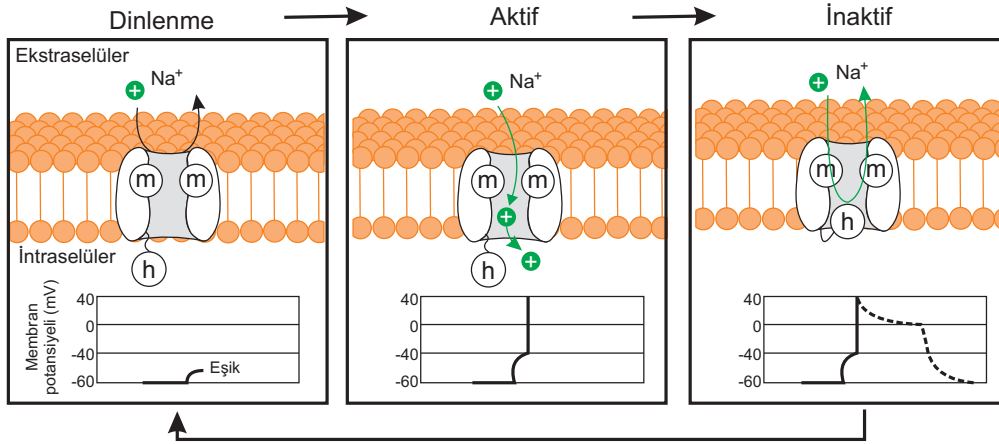
Potasyumun Etkisi

Kalp aksiyon potansiyel süresi, *pacemaker* hızı ve

aritmiler üzerinde serum K^+ 'daki değişikliklerin etkisi paradoksiktir. Kalpte, serum K^+ değişimleri elektrokimyasal sürükleyici güçteki basit değişimlerden bağımsız, değişen K^+ iletimi (artan ekstraselüler K^+ iletimini artırır) ilave etkisine sahiptir ve bu etki predominanttır. Sonuç olarak, **hiperkaleminin** gerçek gözlenen etkisi azalan aksiyon potansiyeli süresi, yavaşlamış iletim, azalan *pacemaker* hızı ve azalan *pacemaker* aritmojenesisini kapsar. Buna karşın **hipokalemi** uzayan aksiyon potansiyeli süresi, artan *pacemaker* hızı ve artan *pacemaker* aritmojenesisini içerir. Ayrıca, ektopik *pacemaker* hücreleri kapsayan *pacemaker* hızı ve aritmilerin, sinoatriyal hücreler ile karşılaştırıldığında serum K^+ konsantrasyonundaki değişimlere daha duyarlı olduğu görülür. Kalp üzerinde serum K^+ 'sinin bu etkileri aksiyon potansiyelinin uzaması ve torsades de pointes'e neden olmasının yanında, hipokalemi süresince potasyum kanal bloke edici antiaritmik ilaçlara (kinidin veya sotalol) olan duyarlılık artışına katkı sağlar.

Aktif Hücre Membranı

Normal atriyum, Pürkinje ve ventriküler hücrelerde, aksiyon potansiyeli yükselmesi (Faz 0) Na^+ akımına bağlıdır. Kalp Na^+ kanal proteini klonlamıştır ve bu kanal durumlarının üç farklı yapılanması günümüzde bilinmektedir (Şekil 14-3). Ayrıca, voltaja duyarlılık, por şekillenmesi ve inaktivasyon gibi spesifik davranışlar gösteren protein bölgeleri tanımlanmıştır. Bu bölgeler Şekil 14-3'te gösterilmiştir.



Şekil 14-3: Na⁺ kanalı. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Eşik voltaja ulaşılması depolarizan Na⁺ kanalının aktivasyon kapısının (m) açılmasıyla sonuçlanır (Şekil 14-3). Bu kanalların inaktivasyon kapısı (h) önceden kapalı ise kanallar açılır veya aktive olur ve Na⁺ permeabilitesi belirgin olarak artar. Ekstraselüler Na⁺ bu nedenle hücrenin elektrokimyasal gradiyentinin aşısına difüze olur ve membran potansiyeli çok hızlı bir şekilde Na⁺ denge potansiyeline, E_{Na} (Na_e=140 mmol/L ve Na_i=10 mmol/L olduğunda yaklaşık +70 mV) ulaşır. Bu yoğun Na⁺ akımı çok kısadır çünkü depolarizasyona bağlı m kapısının açılmasını hızla h kapısının kapanması ve sodyum kanallarının inaktivasyonu izler.

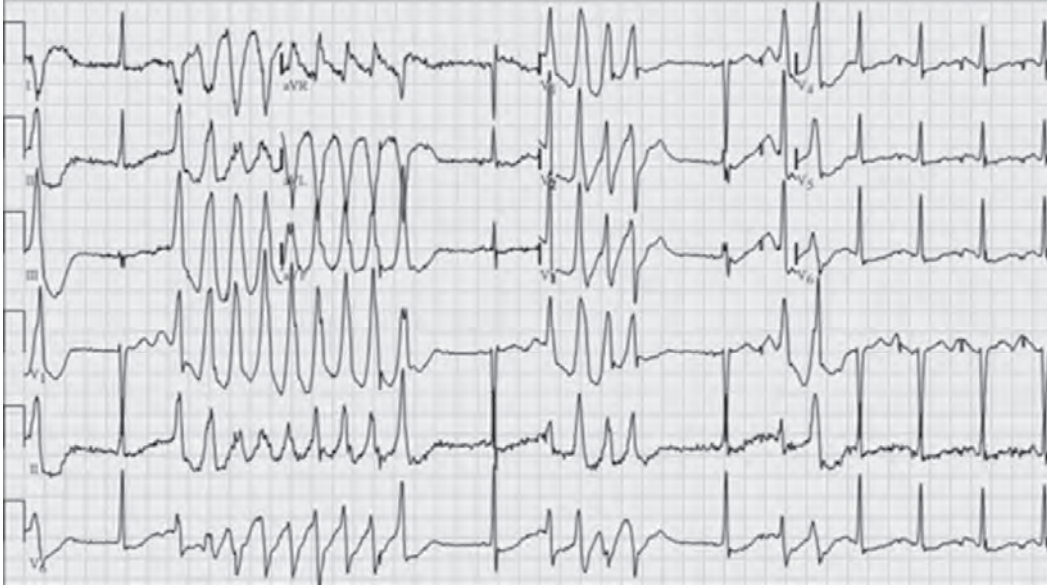
Çoğu Ca²⁺ kanalları Na⁺ kanalları gibi aktive ve inaktive olur, fakat kalbin Ca²⁺ kanallarının (L tipi) çoğu tiplerinde geçiş daha yavaş ve daha pozitif potansiyellerde gerçekleşir. Aksiyon potansiyeli Faz 1 ve 2, Na⁺ akımlarının çoğunun kapanması, Ca²⁺ akımlarının artması ve azalması ve repolarizan K⁺ akımının yavaş gelişimini yansıtır.

Aksiyon potansiyeli repolarizasyonu (Faz 3) sodyum ve Ca²⁺ kanal inaktivasyonu ve K⁺ permeabilitesi artışı anlamına gelir, membran potansiyeli tekrar K⁺ denge potansiyeline ulaşır. Faz 3 repolarizasyonda görev yapan ana K⁺ akımları hızlı aktive olan potasyum akımları (I_{kr}) ve yavaş aktive olan potasyum akımlarını (I_{ks}) kapsar. Bu iki potasyum akımı bazen I_k olarak da birlikte anılır. I_{kr} ve I_{ks}'den başka, ayrı potasyum

akımları sinoatriyal nodal hücrelerde repolarizasyonu kontrol edebilir. Bu, I_{kr} veya I_{ks}'yi bloke eden bazı ilaçların Pürkinje ve ventrikülde repolarizasyonu uzatırken, neden sinoatriyal nodal repolarizasyon üzerinde çok az etkiye sahip olduklarını açıklar.

Kalp Aritmilerinin Moleküler ve Genetik Temeli

Günümüzde konjenital ve sonradan gelişmiş çoğu aritmilerin moleküler temelini açıklamak mümkündür. Buna en iyi örnek QT aralığının uzadığı (özellikle taşikardi öncesinde), senkop ve ani ölümlle ilişkili olan torsades de pointes olarak bilinen polimorfik ventriküler taşikardidir (Şekil 14-4). Bu durum en azından bazı ventriküler hücrelerde aksiyon potansiyelinin uzamasını işaret eder (Şekil 14-1). Bu etki teorik olarak aksiyon potansiyelinin plato fazı boyunca içe doğru akım artışından veya azalan dışa doğru akımdan kaynaklanabilir. Gerçekte, son yapılan moleküler genetik çalışmalarda 13 tip konjenital uzun QT (LQT) sendromu tanımlanmış, iyon kanalları ile ilgili 300 farklı mutasyon tespit edilmiştir. K⁺ kanal genlerindeki fonksiyon kaybına sebep olan mutasyonlar dışa doğru repolarize edici akımda azalmalara sebep olur. Uzun QT sendromlarından altı tip 1, 2, 5, 6 ve 7 de K⁺ kanal fonksiyonları etkilenmiştir (Tablo 14-1). LQT1 ve LQT5 de yavaş gecikmiş düzeltici potasyum kanalını (I_{ks}) etkileyen KCNQ1 ve KCNE1 gen mutasyonları, LQT2 ve LQT6'da hızlı gecikmiş düzeltici potasyum akımını (I_{kr}) düzenleyen KCNH2 ve KCNE2 gen mutasyonları

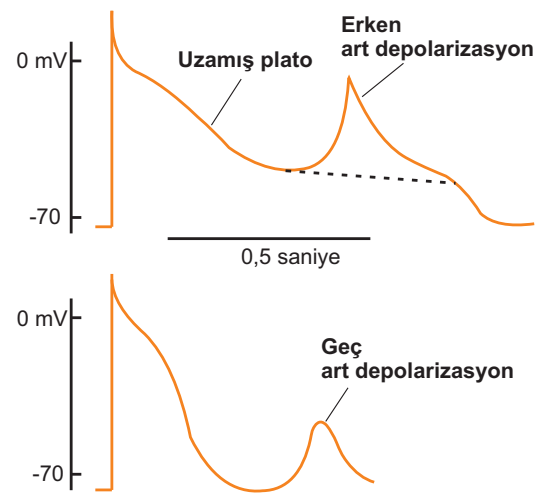


Şekil 14-4: Uzun QT'si olan bir kadında ortaya çıkan ve ventriküler ekstrasistolün (R on T) ortaya çıkardığı, sinüs ritmine dönen tekrarlayan polimorfik taşikardili bir hastanın EKG örneği.

vardır. KCNJ2 geni mutasyonu, içe doğru düzeltici potasyum akımını (IKir) etkileyip LQT7 alt tipine sebep olur. Buna karşın, Na⁺ kanal geni (SCN5A) veya kalsiyum kanal genindeki (CACNA1c) mutasyonlar içe doğru plato akımında artışlara neden olur ve sırasıyla LQT alt tip 3 ve 8'den sorumlu tutulmuştur.

Moleküler genetik çalışmalar konjenital ve sonradan oluşmuş torsades de pointes olaylarının niçin benzer olduğunu ortaya koymuştur. Potasyum kanalı IKr birçok ilaç (ör. kinidin, sotalol) veya torsades de pointes oluşturan elektrolit anormallikleri (hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi) ile bloke edilir veya modifiye edilir. Bu nedenle, LQT sendromlarının farklı şekillerinin moleküler mekanizmasının açığa çıkarılması bazı spesifik tedavilerin geliştirilme ihtimallerini arttırmıştır. Örneğin, sodyum kanal blokeri meksiletinin konjenital LQT alt tip 3 sendromunun klinik bulgularını düzelttiği ileri sürülmüştür. Torsades de pointes erken artçı depolarizasyon ortaya çıkaran başlatıcı yükselmeden kaynaklanır (Şekil 14-5). Bu nedenle, tedavide hipokaleminin düzeltilmesi, başlatıcı yükselmenin eliminasyonu (β-blokerler veya magnezyum kullanılarak) veya aksiyon potansiyelinin kısaltılması (izoprotorenol veya pacemaker ile kalp hızı artırılarak) hedeflenir. Ani ölümle ilişkili başka aritmi

potansiyeli taşıyan birkaç kanal daha tespit edilmiştir. Kısa QT sendromu olarak bilinen patolojide üç farklı K⁺ kanal geninde (KCNH2, KCNQ1 ve KCNJ2) mutasyon olduğu belirlenmiştir (Tablo 14-1). Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi, stres veya duyguların neden olduğu senkopla karakterize bir hastalık olup, hücre içi Ca²⁺ homeostazisini kontrol eden



Şekil 14-5: Tetiklenmiş aktiviteye sebebiyet veren artçı depolarizasyonlar. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Tablo 14-1: Uzun QT sendromları ve bazı genetik kanal bozuklukları yapan defektli genler ve ilişkili iyon kanalları

Tip	Etkilenen Kromozom	Hasarlı Gen	Etkilenen İyon Kanalı veya Proteinler	Fonksiyonel Etki
LQT-1	11	KCQN1	I	↓
LQT-2	7	KCNH2 (HERG)	I	↓
LQT-3	3	SCN5A	I	↑
LQT-4	4	Ankrin-B ¹		↓
LQT-5	21	KCNE1 (minK)	I	↓
LQT-6	21	KCNE2 (MiRP1)	I	↓
LQT-7 ²	17	KCNJ2	I	↓
LQT-8 ³	12	CACNA1c	I	↑
SQT-1	7	KCNH2	I	↑
SQT-2	11	KCNQ1	I	↑
SQT-3	17	KCNJ2	I	↑
CPVT-1 ⁴	1	hRyR2	Riyanodin reseptörü	↑
CPVT-2	1	CASQ2	Kalsekuestrin	↓
Hasta Sinüs Sendromu	15 ya da 3	HCN4 veya SCN5A ⁵		↓
Brugada Sendromu	3	SCN5A	I	↓
PCCD	3	SCN5A	I	↓
Ailevi Atriyal Fibrilasyon	11	KCNQ1	I	↑

¹Ankrinler Na⁺ kanalları, Na⁺-K⁺ ATPaz, Na⁺,Ca²⁺ Değiş-tokuş ve Ca²⁺ kanallarını içeren birçok transport proteini ile ilişkili hücre içi proteinlerdir.

²Andersen sendromu olarak bilinir.

³Timothy sendromu olarak bilinir; otizmi içeren multiple organ disfonksiyonu

⁴CPVT, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi: riyanodin, Ca²⁺ salan kanal veya Ca²⁺ı tamponize eden protein kalsekuestrin, adrenerejik stimülasyon boyunca sarkoplazmik retikulumdan artmış Ca²⁺ sızıntısı veya güçlenmiş Ca²⁺ salımına sebep olup aritmojenezi tetikleyebilir.

⁵HCN4, SA nodal hücrelerdeki pacemaker akımını kodlar; sodyum kanal geni mutasyonları (SCN5A) ileti bozukluğuna sebebiyet verir.

LQT, long QT syndrome (uzun QT sendromu); PCCD, progressive cardiac conduction disorder (progresif kardiyak ileti bozukluğu); SQT, short QT syndrome (uzun QT sendromu).

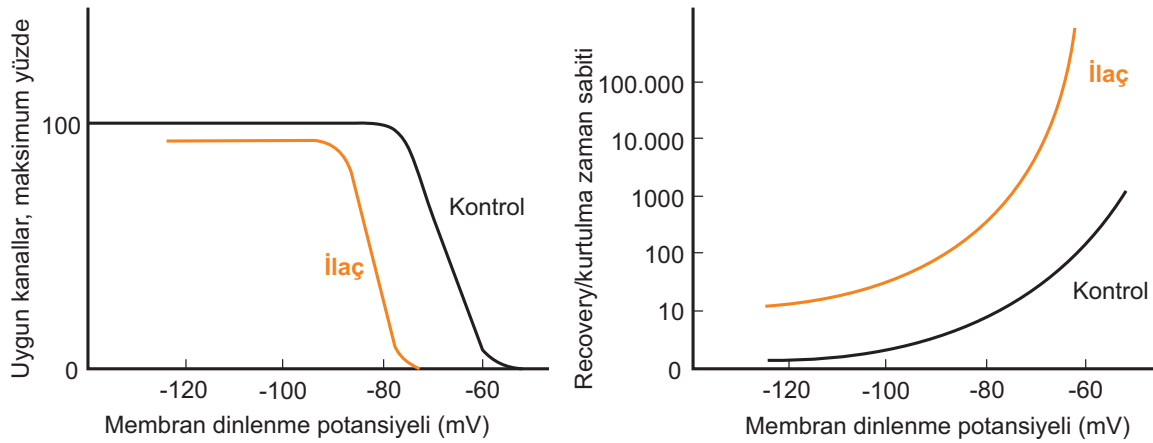
Tablo, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

sarkoplazmik retikulumdaki iki farklı proteinin genetik mutasyonlarından kaynaklanır. Kalıcı bazen de aralıklı ST segment yükselmesinin izlendiği istirahat veya uyku sırasındaki ventriküler fibrilasyonla karakterize olan **Brugada sendromu** SCN5A, Na⁺ kanal genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Yine, iki farklı iyon kanalı genlerindeki mutasyonlar hasta sinüs sendromunun konjenital formu ile ilişkili bulunmuştur. Ailevi atriyal fibrilasyon en azından bir formu kısa QT sendromuna da neden olan KCNQ1, K⁺ kanal genindeki mutasyonla ilişkilendirilmiştir.

Aksiyon Potansiyeli Üzerinde İstirahat Potansiyelinin Etkisi

Antiaritmik ilaçların etkileri ve aritmilerin fizyopatolojisinde anahtar faktör hücrenin istirahat potansiyeli ile aksiyon potansiyeli arasındaki ilişkidir (Şekil 14-6). İstirahat membranı -80 mV olduğunda Na⁺ kanalları inaktivedir. -75 ve -55 mv aralığında ise birkaç Na⁺ kanalı açıktır. Pik Na⁺ permeabilitesindeki önemli azalmanın sonucu; maksimum fırlama hızı, aksiyon potansiyeli yüksekliği, eksitabilite ve iletim hızındaki azalmayı içerir.

Aksiyon potansiyelinin plato fazı süresince, çoğu



Şekil 14-6: Membran dinlenme potansiyeli. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Na^+ kanalı inaktiftir. Repolarizasyon üzerine, h kapısı yeniden açılarak inaktivasyondan kurtulur (Şekil 14-3) ve hücreyi tekrar eksitasyona hazır duruma getirir. Dış uyarılara cevap verilemeyen Faz 0 ile Faz 3'teki Na^+ kanallarının tekrardan düzelme zamanı **refrakter periyottur**. Refrakterlikteki değişimlerde bazı aritmilerin jenezisi veya süpresyonu önemli olabilir. Daha az negatif istirahat potansiyelinin diğer önemli etkisi bu düzelme zamanını uzatmasıdır (Şekil 14-6). Düzelme zamanının uzaması etkili refrakter periyottaki artışı yansıtır.

Kısa, ani depolarize edici uyarı önemli sayıda inaktif kapılar kapanmadan önce aktivasyon kapılarının büyük kısmının açılmasına neden olur. Hiperkalemi, Na^+ pompası blokajı veya iskemik hasarla istirahat potansiyelinin yavaş azalması (depolarizasyonu) aksiyon potansiyelinin yükselmesi (fırlaması) boyunca deprese Na^+ akımlarıyla sonuçlanır. İstirahat potansiyelinin -55 mV'den pozitif düzeylere depolarizasyonu Na^+ akımlarını durdurur çünkü tüm Na^+ kanalları inaktiftir. Ancak, böyle şiddetli depolarize olan hücrelerin Ca^{2+} permeabilitesini arttıran veya K^+ permeabilitesini azaltan durumlarda özel aksiyon potansiyellerini desteklediği keşfedilmiştir. Bu yavaş cevaplar (yavaş fırlama hızı ve yavaş iletim) Ca^{2+} 'nın içe doğru akışına bağlıdır ve sinoatriyal ve atrioventrikülerde normal elektriksel aktiviteyi oluşturur. Çünkü bu dokular -50 ve -70 mV arasında normal istirahat potansiyeline sahiptirler. Yavaş cevaplar bazı aritmilerde önemlidir.

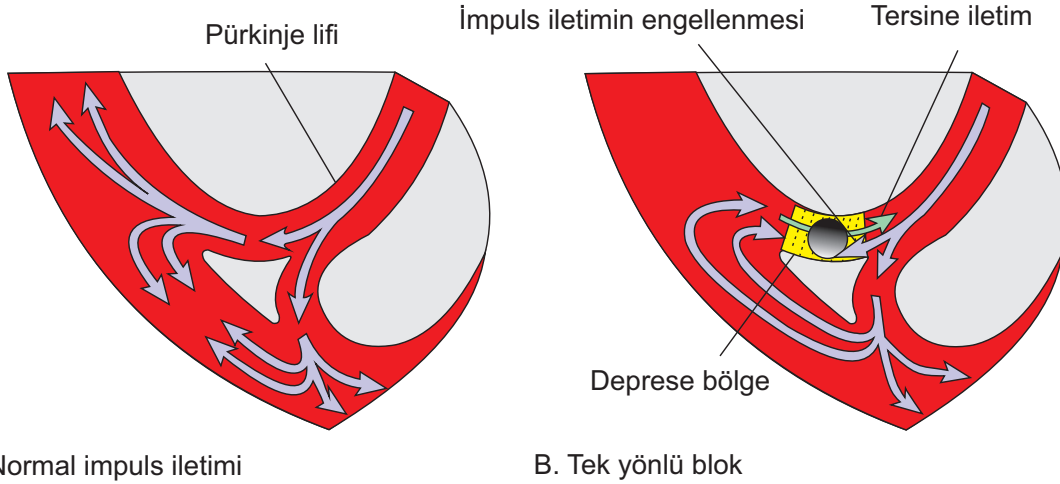
Moleküler biyoloji ve elektrofizyolojinin modern teknikleri ile Ca^{2+} ve K^+ kanallarının birçok alt tipleri belirlenmiştir. Bu alt tiplerin farklı ilaç etkilerine duyarlılıkları da farklı olup gelecekte bu özel kanal alt tiplerini hedefleyen ilaçların geliştirilmesi yüksek olasılıktır.

ARİTMİLERİN MEKANİZMALARI

İskemi, hipoksi, asidoz veya alkaloz, elektrolit anormallikleri, aşırı katekolamine maruz kalma, otonomik etkinlik, ilaç toksisitesi (ör. dijital veya antiaritmik ilaçlar), kalp liflerinin aşırı gerginliği veya hastalıklı doku gibi birçok faktör aritmileri artırabilir veya şiddetlendirir. Fakat tüm aritmiler **impuls iletimi** veya **impuls üretimindeki** bozukluklar veya her ikisiyle birlikte meydana gelir.

İmpuls Üretim Bozuklukları

Pacemaker hücrelerin depolarizasyonları arasındaki aralık aksiyon potansiyel süresi ve diyastolik aralığın süresinin toplamıdır. Bu sürelerin kısalması *pacemaker* hızında artışla sonuçlanır. İkisinden daha da önemlisi, diyastolik aralığın Faz 4 eğimi (*pacemaker* potansiyel) ile belirlenmesidir. Vagal aktivasyon ve β -reseptör bloke edici ajanlar Faz 4 eğimini azaltarak normal *pacemaker* hızını yavaşlatırlar (asetilkolin de maksimum diyastolik potansiyeli daha negatif yapar). *Pacemaker* boşalımının hızlanmasını kolaylaştıran hipokalemi, β -adrenoseptör uyarı, pozitif kronotropik ilaçlar, lif gerginliği, asidoz ve hasarlı akımlar parsiyel



Şekil: 14-7: Re-entry aritmi. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

depolarizasyona neden olan Faz 4 depolarizasyon eğim artışına neden olur.

Latent *pacemaker*lar (bazı Pürkinje lifleri gibi, normal şartlar altında Faz 4 depolarizasyonu yavaş olan hücreler) yukarıdaki mekanizmaların etkisiyle özellikle hızlanma eğilimi gösterip normal *pacemaker*ların yerini alabilirler. Yine normal atriyal ve ventriküler miyositler özellikle hipokalemi varlığında, uygun şartlar altında (membran potansiyelinin daha pozitif olduğu durumlar) depolarize olarak tekrarlayan *pacemaker* aktivitesi gösterebilir (artmış otomatisme).

Artçı depolarizasyonlar (Şekil 14-5) Faz 2 ve 3 (erken afterdepolarizasyon, EAD) veya Faz 4'ü (gecikmiş afterdepolarizasyon, GAD) kesintiye uğratan depolarizasyonlardır ve tetiklenmiş aktivite olarak isimlendirilen duruma sebebiyet verirler. GAD'ler EAD'lere göre daha negatif bir membran potansiyelinde oluşurlar. Her artçı depolarizasyon eşik potansiyele ulaşmayabilir. Eşik potansiyele ulaşma durumunda yeni artçı depolarizasyonlara yol açıp kendini devam ettirme özelliğine sahiptir. EAD oluşumunda aksiyon potansiyelinin uzaması kritiktir. Aksiyon potansiyeli uzadığında faz-2 dönemindeki Ca^{2+} kanallarından hücre içine Ca^{2+} girişi artmakta, artan hücre içi Ca^{2+} sarkoplazmik retikulumda birikerek, sarkoplazmik retikulumdan spontan Ca^{2+} salımına neden olmaktadır. Artan hücre içi serbest Ca^{2+} 'yı elektrojenik Na^+/Ca^{2+} değiştirici pompayı

aktive ederek kardiyomiyosit membran potansiyelini depolarize edip EAD oluşumuna neden olmaktadır. Yavaş kalp hızı, hipokalemi ve sınıf 1A ve 3 antiaritmik ilaç kullanımı EAD oluşumunu kolaylaştıran etkenlerdir. Edinsel ve doğumsal uzun QT varlığında torsades de pointes türü polimorfik ventrikül taşikardilerinin EAD'ler ile oluştuğu kabul edilmektedir. GAD'ler diğer taraftan intraselüler Ca^{2+} arttığında sıkça oluşur. Bunların dijital intoksikasyonu (artmış hücre içi Na^+), katekolaminler ve miyokardiyal iskemiyle ilişkili bazı aritmilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Netice itibariyle uyarı şekillenmesindeki bozukluklar; artmış otomatisme ve tetiklenmiş aktivite yolları ile aritmileri oluşturur.

İmpuls İletim Bozukluğu

Şiddetli deprese olmuş iletim AV blok veya iletim yolağı bloğu gibi basit blokajla sonuçlanır. Atriyoventriküler iletimde parasempatik kontrol önemli olduğundan, düşük dereceli atriyoventriküler blok bazen atropinle düzelebilir. İletimin diğer genel anormallikleri bir uyarının tekrar girdiği ve birden daha fazla kalp bölgesini uyardığı re-entrydir (Şekil 14-7).

Re-entry uyarı yolağı çok küçük bölgeleri, AV nodül içi veya etrafını, atriyum veya ventrikül duvarlarının büyük kısmını etkileyebilir. Re-entrynin bazı şekilleri anatomik olarak tespit edilir; örneğin, Wolff-Parkinson-White sendromunda, re-entry halkası atriyal dokular, atri-

yoventriküler nodül, ventrikül doku ve yardımcı AV iletim (bypass) den oluşur. Diğer durumlarda (ör. atriyal ve ventriküler fibrilasyon), kalp dokusunun içinde birçok re-entry dolaşım halkası rastgele yolaklarla kalpte dolaşabilir. Ayrıca, dolaşan uyarı kalbin geri kalanına yayılabilen uyarılar oluşturur. Aritmi bir veya birkaç atım veya sürekli taşikardi şeklinde belirebilir.

Re-entry, elektrofizyolojik inhomojenite, tek yönlü ileti bloku, alternatif yolda yavaş ileti ve başlangıçta bloke olan yolda reeksitasyon ve loop oluşumu şeklinde gelişir (Şekil 14-7). Genelde hasar veya iskemi sonucu bazı kritik düzeylerde deprese olan iletime re-entrynin bağlı olması önemlidir. İletim hızı çok yavaşsa, tek yönlü bloktan daha çok iki yönlü blok oluşur; re-entry impuls çok zayıf ise, iletim başarısız olur veya impulsun gelecek düzenli impulsla çatışması çok gecikir. Diğer taraftan, iletim çok hızlı ise, tek yönlü bloktan daha çok iki yönlü iletim oluşacaktır. Tek yönlü blok mevcutsa, impuls çok hızlı bir şekilde engel etrafında dolaşırsa, hâlâ refrakter olan dokuya ulaşacaktır. İletimin yavaşlaması sodyum akımı depresyonu, Ca^{2+} akımı depresyonu (bu özellikle AV nodülde) veya her ikisine bağlı olabilir. Re-entryi azaltan ilaçlar deprese iletimi yavaşlatarak (Na^+ veya Ca^{2+} akımlarını bloke ederek) ve iki yönlü blok yaparak etkili olurlar. Teorik olarak, hızlanan iletim (Na^+ veya Ca^{2+} akımları artırarak) de etkili olabilirler fakat sadece olağan olmayan şartlarda yapılabilir, piyasada mevcut hiçbir ilaç bu şekilde etkili değildir. Refrakter periyodun uzatılması (veya kısaltılması) daha az re-entry oluşmasını sağlar. Blok bölgesine yakın dokudaki refrakter periyodun daha uzaması dokunun hâlâ refrakter olma şansını daha fazla artırır (alternatif olarak depresyon bölgesinde refrakter periyodun daha kısaltılması tek yönlü bloğun oluşması daha da azalacaktır). Bu nedenle, refrakterliğin artan yayılımı re-entry için bir katkıdır ve ilaçlar bu yayılmayı azaltarak aritmileri süprese edebilirler.

ARİTMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Aritmiler anormal *pacemaker* aktivite veya anormal impuls yayılması ile meydana gelir. Bu nedenle, aritmilerin tedavi amacı ektopek *pacemaker* aktivitesini azaltmak ve re-entry dolaşımdaki iletim veya refrakter-

liği değiştirmektir. Bu amaçla günümüzde uygulanan ana mekanizmalar (1) sodyum kanalı blokajı, (2) kalpteki sempatik otonomik etki blokajı, (3) etkili refrakter periyodun uzatılması ve (4) kalsiyum kanal blokajıdır.

Antiaritmik ilaçlar SA düğümünden daha fazla ektopek *pacemaker*ların otomatisitesini azaltırlar. Bunlar aynı zamanda iletimi ve eksitabiliteyi azaltır ve normal olarak polarize dokudan daha fazla, depolarize dokuda refrakter periyodu uzatırlar. Bu başlıca depolarize dokularda Na^+ ve Ca^{2+} kanallarının selektif olarak bloke edilmesiyle sağlanır (Şekil 14-8). Tedavide yararlı Ca^{2+} kanalı blok edici ilaçlar aktif kanallara (ör. Faz 0 boyunca) veya inaktif kanallara (ör. Faz 2 boyunca) kolayca bağlanırlar fakat istirahattaki kanallara bağlanmaz veya çok az bağlanırlar. Bu nedenle, bu ilaçlar hızlı taşikardi olduğunda (her ünite zamanda birçok kanal aktivasyon ve inaktivasyon) veya istirahat potansiyelinde önemli kayıp (istirahat boyunca birçok inaktif kanal) olduğunda elektriksel aktiviteyi bloke ederler. Bu tip ilaç etkisi **kullanıma bağlı** veya **duruma bağlı** olarak ifade edilir; inaktif durumda veya sıkça kullanılan kanallar bloke edilmeye daha duyarlıdırlar. Kronik olarak depolarize olan miyokarttaki kanallar (ör. -75 mV'den daha pozitif istirahat potansiyeline sahip) çok yavaş bir şekilde bloktan kurtulur (Şekil 14-4).

Anormal otomatisiteli hücrelerde, bu ilaçların çoğu ya sodyum ya da kalsiyum kanallarını bloke ederek Faz 4 depolarizasyon eğimini azaltır, bu yüzden Na^+ (veya Ca^{2+}) permeabilitesinin K^+ permeabilitesine oranı azalır. Sonuç olarak, Faz 4 boyunca membran potansiyelini potasyum denge potansiyeline yaklaştırarak stabilize eder. β -adrenoseptör bloke edici ilaçlar kalpte norepinefrinin pozitif kronotropik etkisini bloke ederek Faz 4 eğimini indirekt olarak azaltırlar.

İletim depresyonuna bağlı olan, re-entry aritmilerde, çoğu antiaritmik ilaç iki mekanizmanın bir veya ikisiyle iletimi yavaşlatırlar: (1) eksitator atımların yayılması için gerekli olan ortamda bloke edilmemiş olan kanalların sayısını kararlı bir şekilde azaltılarak, (2) etkili refrakter periyodu uzatılarak (Şekil 14-4). Sonuç olarak, erken ekstrasistollerin ortaya çıkımı azaltılır ve ekstrasistolün yayılması yavaşlatılıp iki yönlü iletim bloğu meydana getirilir.

Bu mekanizmalarla, antiaritmik ilaçlar kalbin nor-

Tablo 14-2: Antiaritmik ilaçların membran etkileri

İlaçlar	Sodyum Kanal Blokağı		Refrakter Periyot		Kalsiyum Kanal Blokağı	Pacemaker Aktivite Üzerine Etki	Sempatolitik Aktivite
	Normal Hücre	Depolarize Hücre	Normal Hücre	Depolarize Hücre			
Adenozin	0	0	0	0	+	0	+
Amiodaron	+	+++	↑↑	↑↑	+	↓↓	+
Diltiazem	0	0	0	0	+++	↓↓	0
Dizopiramiit	+	+++	↑	↑↑	+	↓	0
Dofetil	0	0	↑	?	0	0	0
Dronedaron	+	+	-	-	+	-	+
Esmolol	0	+	0	-	0	↓↓	+++
Flekainit	+	+++	0	↑	0	↓↓	0
İbutilit	0	0		?	0	0	0
Lidokain	0	+++	↓	↑↑	0	↓↓	0
Meksiletin	0	+++	0	↑↑	0	↓↓	0
Prokainamiit	+	+++	↑	↑↑↑	0	↓	+
Propafenon	+	++	+	↑↑	+	↓↓	+
Propranolol	0	++	↓	↑↑	0	↓↓	+++
Kinidin	+	++	↑	↑↑	0	↓↓	+
Sotalol	0	0	↑↑	↑↑↑	0	↓↓	++
Verapamil	0	+	0	↑	+++	↓↓	+
Vernakalant	+	+	+	+	-	0	-

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

malde polarize kısımlarında elektriksel aktiviteyi minimal etkilerken, depolarize hücrelerde oluşan ektoptik otomatisite ve anormal iletimi süprese edebilir. Doz arttığında bu ilaçlar çoğu zaman normal dokulardaki iletimi de deprese eder. Sonuçta ilacın neden olduğu aritmiler meydana gelir. Ayrıca, tedavinin başlangıcında terapötik (antiaritmik) olan ilaç konsantrasyonu, kalp hızının yavaşlaması-artması, asidoz, hipokalemi veya iskemi ile “proaritmik” (aritmogenik) olabilir.

Antiaritmik ilaçlar etkilerine göre dört grupta incelenir:

1. Sınıf 1 etki, Na^+ kanalı blokajıdır. Bu etkinin alt grupları aksiyon potansiyel süresi (APS) ve sodyum kanalı blokajı kinetiği etkilerini yansıtır. Sınıf 1A etkili ilaçlar APS’yi uzatır ve orta kinetik ile kanaldan ayrılır; sınıf 1B etkili ilaçlar kalbin bazı dokularında APS’yi kısaltır ve hızlı kinetik ile kanaldan ayrılır ve sınıf 1C etkili ilaçlar APS üzerinde minimal etkiye sahiptirler ve yavaş kinetik ile kanaldan ayrılır.

2. Sınıf 2 etki, sempatolitikdir. Bu etkili ilaçlar kalp-

te β -adrenerjik aktiviteyi azaltırlar.

3. Sınıf 3 etki, aksiyon potansiyel süresinin uzaması şeklinde olur. Bu etkili ilaçların çoğu gecikmiş düzeltici potasyum akımı, I_{Kr} ’nin hızlı parçasını bloke ederler.

4. Sınıf 4 etki, kalp Ca^{2+} akımının blokajıdır. Bu etki aksiyon potansiyel yükselmesinin (fırlaması) Ca^{2+} ’a bağlı olduğu, örneğin, SA ve AV nodüllerinin neden olduğu iletimi yavaşlatır.

Verilen ilaç birkaç grup etkiye sahip olabilir (Tablo 14-2 ve 14-3). Örnek, **amiodaron** tüm dört grup etkiye de sahiptir. İlaçlar genelde etkili oldukları gruplara göre tartışılmıştır. Adenozin ve magnezyum gibi bazı antiaritmik ilaçlar bu şemaya uymazlar ve ayrı bir şekilde tartışılmıştır.

Sodyum Kanal Bloke Edici İlaçlar (Sınıf 1)

Lokal anestezik etkili ilaçlar sodyum kanallarını bloke ederler ve Na^+ akımını, I_{Na} azaltırlar. Bu antiaritmik ilaçlar en eski gruptur ve hâlâ yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Tablo 14-3: Antiarritmik ilaçların klinik farmakolojik özellikleri

İlaç	SA Nodül Hızı Üzerinde Etki	AV Nodal Refrakter Periyot Üzerinde Etki	PR Aralığı	QRS Süresi	QT Aralığı	Aritmideki Yararlılığı		Yarı Ömür
						SV	Ventriküler	
Adenozin	↓↑	↑↑↑	↑↑↑	0		++++	?	<10 sn.
Amiodaron	↓↓ ¹	↑↑	Değişken	↑	↑↑↑↑	+++	+++	6 hafta
Diltiazem	↑↓	↑↑	↑	0	0	+++	-	4-8 saat
Dizopiramiit	↑↓ ^{1,2}	↑↓ ²	↓↑ ²	↑↑	↑↑	+	+++	7-8 saat
Dofetil	↓ (?)	0	0	0	↑↑	++	-	7 saat
Dronedaron					↑	+++++	--	24 saat
Esmolol	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+	+	10 dak
Flekainit	-, ↓	↑	↑	↑↑↑	0	+ ³	++++	20 saat
İbutilit	↓ (?)	0	0	0	↑↑	++ ⁴		6 saat
Lidokain	-	-	0	0	0	- ⁴	+++	1-2 saat
Meksiletin	-	-	0	0	0	-	+++	12 saat
Prokainamit	↓ ¹	↑↓ ²	↑↓ ²	↑↑	↑↑	+	+++	3-4 saat
Propafenon	0, ↓	↑	↑	+++	0	+	+++	5-7 saat
Propranolol	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+	+	5 saat
Kinidin	↑↑ ^{1,2}	↓↑ ²	↑↓ ²	↑↑	↑↑	+	+++	6 saat
Sotalol	↓↓	↑↑	↑↑	0	↑↑↑	+++	+++	7 saat
Verapamil	↓↓	↑↑	↑↑	0	0	+++	-	7 saat
Vernakalant		↑	↑			+++	-	2 saat

Kısaltmalar: SV, Supraventriküler.

¹Hastalıklı sinüs düğümlerini deprese edebilir.

²Antikolinerjik etki ve direkt depresan etki.

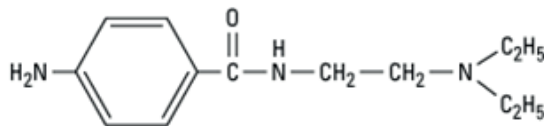
³Özellikle Wolf-Parkinson White Sendromu.

⁴Digitallerin neden olduğu atriyal aritmilerde etkili olabilir.

⁵Aktif metabolitleri çok dozlu uzun yarı-ömürlüdür.

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Prokainamit (1A): Na⁺ kanalını bloke ederek, prokainamit aksiyon potansiyel yükselmesini yavaşlatır, iletim yavaşlar ve EKG'nin QRS süresi uzar. İlaç potasyum kanallarının nonspesifik blokajı ile aksiyon potansiyel süresini de uzatır. Prokainamit anormal ek-topik *pacemaker* aktivitesinin süprese edilmesinde kinidinden daha az etkilidir. Ancak depolarize hücrelerde sodyum kanallarının bloke edilmesinde daha etkilidir.



Prokainamit

Prokainamit hafif şekilde ilacın neden olduğu vagal blokajla tamamlanan SA ve AV nodüller üzerinde direkt depresan etkiye sahiptir.

Prokainamit gangliyon bloke edici özelliklere sahiptir. Bu etki perifer vasküler rezistansı azaltır ve özellikle İV kullanımla hipotansiyona neden olabilir. Fakat terapötik konsantrasyonlarda perifer vasküler etkileri kinidinden daha az belirgindir. Hipotansiyon genelde aşırı hızlı prokainamit infüzyonu veya şiddetli sol ventrikül fonksiyonu bulunduğu anda görülür.

Prokainamitin kardiyotoksik etkileri aşırı aksiyon potansiyel uzaması, QT aralığı uzaması ve torsades de pointes aritmi ve senkop oluşumunu kapsar. İletimde

aşırı yavaşlama da oluşabilir. Yeni aritmiler artış gösterebilir.

Uzun süre prokainamit tedavisinin en rahatsız edici yan tesirleri **lupus eritematozus** benzeri sendromdur ve genelde artralji ve artritten oluşur. Bazı hastalarda, plevrit, perikardit veya parankimal pulmoner hastalık da oluşur. Renal lupus nadir olarak prokainamitle meydana gelir. Uzun süre tedavi, serolojik anormallikler (ör. artan antinükleer antikor titresi) tüm hastalarda nadir de olsa görülebilir ve semptomların yokluğunda tedavinin sonlandırılması gerekmez. Uzun süre prokainamit tedavisi gören hastaların üçte birinde reverzibil lupus sendromları gelişir.

Diğer yan tesirleri bulantı ve ishal (olayların yaklaşık %10), kızarıklık, ateş, hepatit (%5) ve agranülostitoz (yaklaşık %0,2) içerir.

Prokainamit İV ve İM olarak güvenle verilebilir ve oral olarak iyi absorbe edilir. Metaboliti (N-asetilprokainamit, NAPA) sınıf 3 aktiviteye sahiptir. NAPA'nın aşırı birikmesi özellikle renal yetmezlikli hastalarda prokainamit tedavisi boyunca torsades de pointes'te görülür. Bazı bireylerde hızla prokainamit asetile olur ve NAPA yüksek düzeylerde oluşur. Lupus sendrom bu hastalarda daha az görülür.

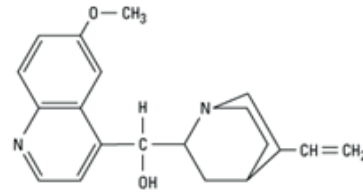
Prokainamit NAPA'ya karaciğerde metabolize edilir ve renal eliminasyonla atılır. Yarı ömrü 3-4 saattir. Prokainamit dozu renal yetmezlikli hastalarda azaltılır. Kalp yetmezliği ile ortak azalan dağılım hacmi ve renal klerens de dozu azaltmayı gerektirir. Bu nedenle, özellikle renal ve dolaşım bozukluğu olan hastalarda, prokainamit ve NAPA'nın plazma düzeylerini ölçmek önemlidir.

Hızlı etki gerektirdiğinde prokainamit, 12 mg/kg kadar İV yükleme dozu 0,3 mg/kg/dk. veya daha yavaş verilebilir. Bu dozu plazma düzeylerinin dikkatli izlenmesi ile 2,5 mg/dk. idame dozu izler. NAPA'nın yarı-ömrü prokainamitten daha uzundur ve bu nedenle daha yavaş birikir. Prokainamitin Gİ veya kardiyak toksisite riski 20 mcg/mL'den daha fazla NAPA konsantrasyonları veya 8 mcg/mL'den daha fazla plazma konsantrasyonlarında artar. Ventriküler aritmileri kontrol etmek için, 2,5 g/gün total prokainamit dozu genelde gerekir.

Prokainamit çoğu atriyal ve ventriküler aritmilere

karşı etkilidir. Fakat çoğu hekim lupusla ilişkili etkilerin oluşumu ve sık doz tekrarı gerektirdiğinden dolayı uzun süreli tedaviden sakınır. Prokainamit akut miyokart enfarktüsü ile ortak devam eden ventriküler aritmilerin tedavisi için koroner yoğun bakımda ikinci veya üçüncü seçilecek (lidokain veya amiodarondan sonra) ilaçtır.

Kinidin (1A): Prokainamit benzeri etkiye sahip kinidin, sodyum kanalı blokajı ile aksiyon potansiyeli yükselmesi ve iletimini yavaşlatır, EKG'de QRS süresi uzar. İlaç birkaç potasyum kanalının blokajı ile de aksiyon potansiyel süresini uzatır. Toksik kardiyak etkileri aşırı QT aralığı uzaması ve torsades de pointes aritmilere neden olmasını kapsar. Kinidinin toksik konsantrasyonları aşırı sodyum kanalı blokajı ile tüm kalpte yavaşlayan iletimle meydana gelir. Dolaylı antikolinerjik etkisi vagal tonu azaltıp paradoks AV nod ileti hızlanmasına sebep olabilir. Bu sebeple bazı aritmilerde AV nodal iletiyi baskılayan β blokerler ile kullanılması tavsiye edilir.

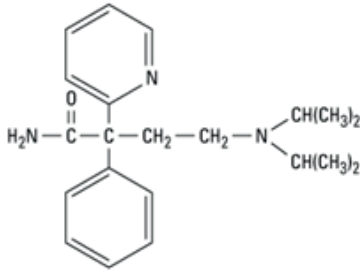


Kinidin

İshal, bulantı ve kusma gibi Gİ yan tesirler hastaların üçte biri ile yarısında görülür. Baş ağrısı, baş dönmesi ve kulak çınlaması (**çinkonizm**) sendromu toksik ilaç konsantrasyonlarında görülür. **Trombositopeni**, hepatit, anjiyonöritik ödem ve ateşi kapsayan immüno-lojik ve idiyosenkratik reaksiyonlar nadir olarak meydana gelir.

Kinidin GİS'ten kolayca absorbe edilir ve karaciğer metabolizması ile elimine edilir. Kardiyak ve kardiyak dışı yan tesirleri ve daha iyi tolere edilen antiaritmik ilaçların piyasada bulunmasından dolayı günümüzde nadir olarak kullanılır.

Dizopiramit (1A): Dizopiramitin etkileri prokainamit ve kinidininkine benzer. Kardiyak antikolinerjik etkiler kinidininkinden daha belirgindir. Bu nedenle, atriyal flutter veya fibrilasyon tedavisinde atriyoventriküler iletimi yavaşlatan bir ilaç dizopiramite eklenmelidir.



Dizopiromit

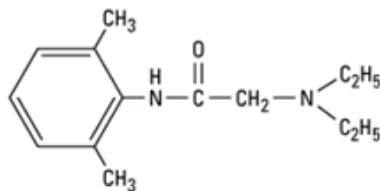
Dizopiramitin toksik konsantrasyonları kinidinde bahsedilen elektrofizyolojik bozuklukların tümünü artırır. Negatif inotropik etkilerinin sonucu olarak, dizopiromit ABD’de birinci seçenek ilaç olarak aritmi tedavisinde kullanılmaz. Kalp yetmezliği olan hastalarda dizopiromit kullanılmamalıdır. Günümüzde tek endikasyonu bradikardinin indüklediği atriyal fibrilasyondur.

Dizopiramitin güçlü antikolinergik etkisi yan etkilerin büyük kısmından sorumludur; **idrar retansiyonu, ağız kuruluğu, bulanık görme, konstipasyon** gibi. Bu etkiler çoğu zaman ilaç tedavisinin sonlandırılmasını gerektirir.

ABD’de, dizopiramitin sadece oral kullanım için preparatları bulunmaktadır. Dizopiramitin oral dozu günde üç kez 150 mg dır. Fakat 1 g/gün’e kadar kullanılmaktadır. Renal bozukluklu hastalarda, doz azaltılmalıdır. Kalp yetmezliğini artırma tehlikesinden dolayı yükleme dozları tavsiye edilmez.

Dizopiramitin farklı supraventriküler aritmilere de etkili olduğu gösterildiği hâlde, ABD’de sadece ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılmasına müsaade edilmiştir.

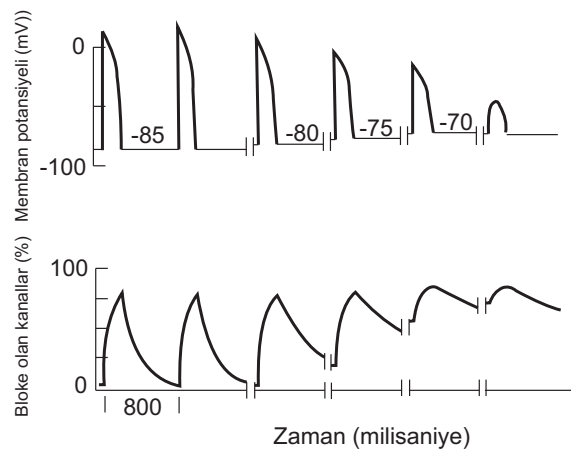
Lidokain (1B): Lidokain düşük toksisite insidensine ve akut miyokardiyal enfarktüsle ilgili aritmilerde yüksek derecede etkinliğe sahiptir. Sadece İV yolla kullanılır.



Lidokain

Lidokain hem açık hem de inaktive kardiyak sodyum kanallarını bloke eder (Şekil 14-8). Bloktan kuruluş son derece hızlıdır, dolayısıyla büyük etkisini depolarize (örn. iskemik) ve hızlı uyarılma potansiyeline sahip olan dokularda gösterir. Lidokainin atriyal aritmilerde kullanımı uygun değildir, çünkü atriyal aksiyon potansiyeli çok kısadır ve Na⁺ kanalı uzun diastolik (düzelme) süreye göre kısa süreliğine inaktive durumda kalır. Lidokain, Pürkinje liflerini hiperpolarize ederek ortaya çıkardığı artmış iletim hızı ile re-entry’i inhibe edebilir. Lidokain ayrıca Faz 4 eğimini azaltarak, uyarılma eşiğini etkileyerek otomatisiteyi azaltır. Aksiyon potansiyeli süresi genelde etkilenmez veya kısalmır (kısa aksiyon potansiyeli geç kardiyak aksiyon potansiyeli boyunca birkaç Na⁺ kanalı blokajından kaynaklanıyor olabilir). Lidokain genelde PR veya QRS süresi üzerine bir etkiye sahip değildir. QT süresi genelde değişmez veya hafifçe kısalmır.

Lidokain kullanılan sodyum kanal blokerlerinin en az kardiyotoksik olanlarından biridir. Sinoatriyal nod fonksiyonlarında azalma ve bozulan iletimin kötüleşmesini içeren proaritmik etkiler ve ventriküler aritmiler lidokain kullanımı ile nadiren meydana gelir. Yüksek dozlarda, özellikle kalp yetmezliği olanlarda, lidokain kısmen miyokardiyal kontraktileti deprese ederek hipotansiyona neden olabilir.



Şekil 14-8: Lidokain tarafından Na⁺ kanalının blokajı. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

Diğer lokal anesteziklerdeki gibi, lidokainin en genel yan tesirleri pareteziler, tremor, santral kaynaklı bulantı, hafif baş ağrısı, işitme bozukluğu, peltek konuşma ve konvülsiyonlar gibi nörolojik bulgulardır. Bunlar ilaç bolus şeklinde çok hızlı enjekte edildiğinde, genelde yaşlı hastalarda oluşur. Etkiler dozla ilişkilidir ve kısa ömürlüdür; İV diyazepamı cevap verir. Genelde, plazma düzeyleri 9 mcg/mL üzerinde olduğunda lidokainin ciddi yan tesirleri belirginleşir.

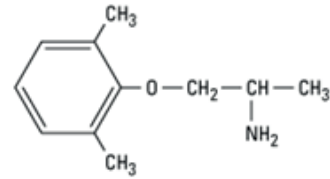
Yaygın ilk geçiş karaciğer metabolizmasından dolayı, oral verilen lidokainin sadece %3'ü plazmada görülür. Bu nedenle, lidokain parenteral verilmelidir. Lidokain 1-2 saatlik yarı ömre sahiptir. Lidokainin etkisi santral kompartman etkin kan konsantrasyonunun sağlanması ile görülür. Bu nedenle tek doz bolus İV uygulaması ilacın santral kompartmandaki konsantrasyonunun hızla düşmesi ve aritmi süpresyonu etkisinin hızla azalması ile sonuçlanır. İlacın dağılımla ilgili konsantrasyon azalmasının üstesinden gelinmesi için idame infüzyonu gereklidir. 20-30 dk. boyunca 3-4 mg/kg bolusu takiben 1-4 mg/dk. idame hızında uygulanır. Lidokain plazma düzeylerinin belirlenmesi infüzyon hızının ayarlanmasından daha önemlidir. Mİ veya diğer akut hastalıklı bazı hastalar için daha yüksek dozlar gerekebilir.

Kalp yetmezlikli hastalarda lidokainin dağılım hacmi ve total vücut klerensi azalabilir. Bu nedenle hem yükleme hem de idame doz azaltılmalıdır. Karaciğer hastalığı olanlarda, plazma klerensi belirgin olarak azalır ve dağılım hacmi artar; bu durumda eliminasyon yarı-ömrü üç katı veya daha fazla artabilir. Karaciğer hastalığında, idame doz azaltılmalıdır fakat normal yükleme dozu verilebilir. Eliminasyon yarı-ömrü kararlı duruma göre belirlenir. Bu nedenle, kararlı durum konsantrasyonunu normal ve kalp yetmezliği olan hastalarda 8-10 saatte sağlandığı hâlde, karaciğer yetmezliği olan hastalarda 24-36 saat gerekir. Karaciğer kan akışını azaltan ilaçlar (ör. propranolol, simetidin) lidokain klerensini azaltır ve infüzyon hızı azaltılmazsa toksisite artar. 24 saatten fazla süren infüzyonlar ile klerens düşer ve plazma konsantrasyonu artar. Renal hastalık lidokain dispozyonu üzerinde ana etkiye sahip değildir.

Lidokain özellikle akut koroner sendrom zeminindeki nabızlı ventriküler taşikardide ve takiben ge-

lişebilecek ventriküler fibrilasyonun önlenmesinde seçilecek ilaçtır. Akut miyokart enfarktüsli hastalarda lidokainin geçmişte rutin olarak aritmi profilaksisi için kullanılması muhtemelen asistol insidansını artırarak, total mortalite artışı ile sonuçlanmıştır. Kalp yetmezlikli hastalarda kullanımı tavsiye edilen bir antiaritmik ajan değildir.

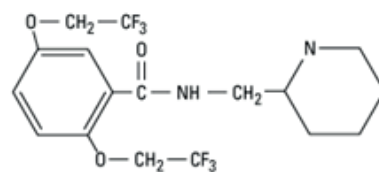
Meksiletin (1B): Meksiletin oral kullanılan lidokain analogudur. Elektrofizyolojik ve antiaritmik etkileri lidokaine benzer (antikonvülzan fenitoin de benzer elektrofizyolojik etkiler gösterir ve antiaritmik olarak da kullanılır). Meksiletin ventriküler aritmi tedavisinde kullanılır. Eliminasyon yarı-ömrü 8-20 saattir ve günde 2-3 kez verilir. Meksiletinin normal günlük dozu 600-1200 mg/gün'dür. Doz ilişkili yan tesirler sıkça terapötik dozlarda görülür. Bunlar özellikle tremor, bulanık görme ve letarjiyi içeren nörolojik belirtilerdir. Bulantı da genel yan tesirdir.



Meksiletin

Meksiletin özellikle diyabetik nöropati ve sinir hasarına bağlı, kronik ağrının giderilmesinde de önemli etkiye sahiptir. Olağan dozu oral olarak 450-750 mg/gün'dür.

Flekainit (1C): Flekainit yavaş bloke olmamış kinetikli potasyum ve sodyum kanallarının güçlü bloke ridir (bazı potasyum kanalları bloke olduğu hâlde, aksiyon potansiyel veya QT aralığı uzamaz). Günümüzde supraventriküler aritmilere sahip olan hastalarda kullanılır. Antimuskarinik etkilere sahip değildir.



Flekainit

Flekainit prematüre ventriküler kontraksiyonların süprese edilmesinde çok etkilidir. Fakat normal dozları önceden Mİ geçirmiş ventriküler taşiaritmili hastalara ve ventriküler ektopililere verildiğinde aritminin şiddetlenmesine neden olabilir. Bu durum erken sonlanan *Cardiac Arrhythmia Suppression Çalışması*'nda (CAST) belirgin olarak görülmüş, flekainit ve benzeri grup 1C ilaç alan hastalarda mortalite oranını bir veya iki kat artırmıştır. Flekainit iyi absorbe edilir ve yaklaşık 20 saatlik yarı-ömre sahiptir. Eliminasyon hem karaciğer metabolizması hem de böbrekler yolu ile olur. Flekainitin genel dozu günde iki kez 100-200 mg'dır.

Propafenon (1C): Propafenonun bazı yapısal özellikleri propranolola benzer ve zayıf β -bloke edici aktiviteye sahiptir. Etki spektrumu kinidininkine benzer fakat aksiyon potansiyeli süresini uzatmaz. Sodyum kanal bloke edici kinetiği flekainitinkine benzer. Hızlı cevabın olduğu dokulardaki iletimi yavaşlatır. Atriyal fibrilasyonu içeren supraventriküler aritmilerin tedavisi ve önlenmesinde seçkin bir ilaçtır, ventriküler aritmiler üzerine etkisi sınırlı olmasına rağmen hayatı tehdit edici ventriküler aritmi tedavisinde onayı vardır. Propafenon iyi absorbe edilir ve hem karaciğer hem de renal yolla atılır, 5-7 saatlik yarılanma ömrüne sahiptir. Karaciğer CYP2D6 aktivite kaybının ilaç metabolizmasını oldukça etkilediği ve Kafkas ırkları ve Afrikalılarda bu durumun %7 oranında izlendiği unutulmamalıdır. CYP2D6 aktivitesi kinidin ve fluoksetin tarafından bloke edilir. Propafenonun genel günlük dozu üçe bölünmüş dozlarda 450-900 mg'dır. Propafenon paroksizmal atriyal fibrilasyon akut tedavisinde oral olarak cepte ilaç tedavisi şeklinde kullanım endikasyonu vardır. Bu durumda 600 mg propafenon oral olarak tek defaya mahsus alınır. Ancak öncesinde bir β bloker alınması da gerekir, etkisi 2-6 saatte izlenir. Propafenon kullanımı ile ilgili yan tesirler atriyal flutterde ventrikül cevabın hızlanması veya re-entran ventriküler taşikardilerin kötüleşmesi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %40'ın altında olduğu hastalarda kalp yetmezliğinin dekompanse hale gelmesi, sinüs bradikardisi ve bronkospazmı içerir. Ayrıca kardiyak depolarizasyonu uzatmasına bağlı QRS genişlemesi ve iletim anormallikleri izlenebilir. Bunların yanında ağızda

metalik tat ve konstipasyon en sık ekstrakardiyak yan tesirleridir. Karaciğer yetmezliği olanlarda standart dozun %20-30'u kullanılır. Renal yetmezlikte doz azaltımı gerekip gerekmediği tam net değildir. CAST'da miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda aynı gruptan (1C) flekainit ile mortalite artışı gösterildiğinden ve sol ventrikül hipertrofisi varlığında artmış proaritmik etkileri ve kalp yetmezliğinde negatif inotropik etkilerinden dolayı koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği varlığında alt grup 1C ilaçlar propafenon ve flekainit kullanılmamalıdır.

Morisizin (1C): Morisizin, ventriküler aritmi tedavisinde kullanılan antiaritmik fenotiyazin türevidir. Aksiyon potansiyeli süresini uzatmayan nispeten güçlü sodyum kanal blokeridir. Morisizin artık ABD'de kullanılmamaktadır.

Beta-Adrenerjik Bloke Edici İlaçlar (Sınıf 2)

Propranolol ve benzeri ilaçlar β -reseptör bloke edici etkili ve direkt membran stabilize edici etkileri ile antiaritmik özelliklere sahiptir. Diğer bölümde anlatıldığı gibi, bu ilaçların bazıları kardiyak β_1 reseptörler için selektiviteye sahiptir; bazıları intrinsik sempatomimetik aktivite gösterir, bazıları belirgin direkt membran stabilize edici etkilere sahiptir ve bazıları da kardiyak aksiyon potansiyelini uzatırlar. Bu ilaçların antiaritmik etkilerine β -bloke edici ve direkt membran stabilize edici etkilerinin katkısı tam olarak bilinmemektedir. Membran üzerine etkisi (lokal anestezi etkisi), sodyum kanal blokajı ve membranın cevap verebilme yetisi üzerine olan depresan etkilerinden kaynaklanır. Ancak bu etki için β reseptör blokajında tercih edilen ilaç konsantrasyonlarından çok daha fazlası gerekir. Beta blokerler iyi tolere edildiği hâlde, ventriküler ektopik depolarizasyonların süpresyonu için etkinliği sodyum kanal blokerlerinkinden daha düşüktür. Fakat bu ilaçların AMİ'den kurtulan hastalarda yeniden enfarktüs oluşumunu ve ani ölümleri önlediği bilinmektedir.

Esmolol intraoperatif ve diğer akut aritmiler için antiaritmik ilaç olarak İV kullanılan kısa etkili β blokerdir.

Sotalol aksiyon potansiyelini uzatan nonselektif β -bloke edici ilaçtır.

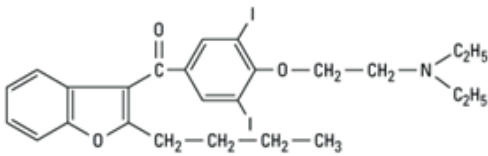
Etkili Refrakter Periyodu Uzatarak Aksiyon Potansiyelini Uzatın İlaçlar (Sınıf 3)

Bu ilaçlar kalp kasında potasyum kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyelleri uzatırlar. Bu ilaçların çoğu aksiyon potansiyelinin uzamasına neden olduğundan torsades de pointes riskinde artışa sebep olduklarından tedavide rezerv kullanım olarak değerlendirilmesi önerilir.

Gruptaki ilaçların çoğu QT uzamasını sağladığı hâlde, torsades de pointes'e neden olacak düşük proaritmik potansiyelindeki ilaçlar olarak düşünülürler. Ayrıca, son çalışmalar QT uzamasının ilacın neden olduğu torsades de pointesin en iyi belirleyicisi olmadığını ileri sürmüştür. QT uzamasına ilaveten diğer önemli faktörler; aksiyon potansiyel stabilitesi, triangulasyon gelişmesi, rezerv kullanıma bağımlı olması ve repolarizasyon heterojenitesini kapsar.

Amiodaron: ABD'de, amiodaron ciddi ventriküler aritmileri tedavi etmek için, oral ve İV kullanılmaktadır. Fakat ilaç atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler aritmilerin tedavisi için de yüksek oranda etkilidir. Geniş antiaritmik etki spektrumu sonucu olarak, farklı aritmiler için çok yaygın olarak kullanılır. Amiodaron ender farmakokinetiğe ve önemli ekstrakardiyak yan tesirlere sahiptir. Yapısal olarak tiroit hormon analogu olan amiodaronun bazı antiaritmik etkileri ve toksisitesi tiroit hormon reseptörleri ile olan potansiyel etkileşimine bağlanmaktadır.

İyot atomu eksik olan analogu dronedaron ile ilgili çalışmalar, özellikle de atriyal fibrilasyon çalışmaları devam etmektedir.



Amiodaron

Amiodaron IKr blokajı ile aksiyon potansiyel süresini (ve QT aralığını) belirgin olarak uzatır. Kronik verilmesi, IKs'yi de bloke eder. Sınıf 3 ilaç olarak gruplandırılmasına rağmen, amiodaron önemli ölçüde inaktif sodyum kanallarını da bloke eder. Aksiyon potansiyeli uzatıcı etkisi bu etkiyi güçlendirir. Amiodaron

zayıf antiadrenerjik ve kalsiyum kanal bloke edici etkilere de sahiptir. Bu etkilerin sonucunda kronik dönemde EKG'de PR, QT, QRS uzaması ve sinüs bradikardisi sıkça izlenir. Amiodaron tüm kardiyak dokularda refrakterliği uzatır, bu durumun Na⁺ kanal blokajı, K⁺ kanal blokajına bağlı gecikmiş repolarizasyon ve hücre-hücre etkileşim inhibisyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Geniş spektrumlu etkileri, yüksek orandaki etkinliğine ve QT aralığı uzamasına rağmen torsades de pointes insidansının düşük olmasına neden olur.

Hipotansiyon, amiodaron İV formunda sıkıtır ve ilacın yaptığı vazodilatasyona ve miyokardiyal performans depresyonuna bağlıdır. Kontraktilite depresyonu ilacın uzun süre oral kullanımında da görülebilir, ancak pek nadirdir. Uzun dönem amiodaron tedavisi alanlarda %14-18 tiroit hormon anormalliği izlenir. Ancak bu durum kullanılan ilacın dozu ile yakından ilişkilidir. 150-330 mg/gün dozunda bildirilen oran %3,7'dir. Tiroit fonksiyonu tedavi başlamadan önce değerlendirilmelidir ve periyodik olarak izlenmelidir. Amiodaron, tip 1 5'-deiodinaz enzimini inhibe ederek T4'ün periferik olarak T3'e dönüşümünü azaltır. Neticede T4 ve reverse T3 düzeyi yükselirken T3 düzeyi %20-25 oranında azalır. Ayrıca amiodaron T4 ve T3'ün periferik dokulara girişini de azaltır. Amiodaron tedavisine başlandıktan 1-4 ay sonra T4 düzeyleri bazal değerle karşılaştırıldığında %40 oranında artsa da ilerleyen dönemde bu artış bir miktar azalır. Bu durum hipertiroidi olarak kabul edilmemelidir. Tip 2 5'-deiyodinaz enzim aktivitesi inhibisyonu pituitier glanddan TSH salımı artışına sebep olur.

Hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizmle sonuçlanabilecek amiodaron kullanımı öncesi tiroit fonksiyonları kontrol edilmeli ve periyodik olarak izlenmelidir.

Amiodaron önceden sinüs veya atriyoventriküler nodal hastalığı olanlarda kalp bloğu ve semptomatik bradikardi meydana getirebilir. İlaç kalp (plazmadakinin 10-50 katı fazla), akciğer, karaciğer ve cildi kapsayan birçok dokuda birikir ve gözyaşında konsantre olur. Dozla ilişkili pulmoner toksisite en önemli yan tesirdir. 200 mg/gün veya daha az dozlarda fatal pulmoner fibrozis hastaların %1'inde gözlemlenir. Anormal kara-

ciğer fonksiyon testleri ve hepatit amiodaron tedavisi boyunca gelişebilir ve düzenli olarak izlenmelidir. Cilt depoları fotodermatit ile sonuçlanır ve güneşe maruz kalan bölgelerde gri-mavi cilt renk değişimleri meydana gelir. Birkaç hafta tedaviden sonra, asemptomatik korneal mikropozitler amiodaron tedavisi gören hastalarda bulunur. İlacın kesilmesi genelde gerekmez. Nadir olarak, optik nörit körlüğe kadar götürebilir.

Amiodaron %35-65 biyoyararlanım ile değişken bir şekilde absorbe edilir. Karaciğerde metabolize olur ve metaboliti, desetilamiodaron biyoaktifdir. Eliminasyon yarı ömrü karmaşıktır. 3-10 gün ile birkaç hafta arasında değişir. İlaç kesildikten sonra, etkiler 1-3 ay sürer. Ölçülebilir doku düzeyleri kesildikten 1 yıl sonraya kadar görülebilir. 10 g total yükleme dozu genelde 0,8-1,2 g günlük dozlarla sağlanır. İdame dozu günlük olarak 100-400 mg'dır. Farmakolojik etkiler İV yüklemeden hemen sonra sağlanır. QT-uzatıcı etkisi bu yolla verildiğinde en fazla oluşur. Bradikardi ve atriyoventriküler blok önemli olabilir.

Amiodaron birçok önemli ilaç etkileşimlerine sahiptir ve ilaçlar ilaç bağladığında ve doz ayarlandığında alınmalıdır. Amiodaron karaciğer sitokrom CYP3A4 için substrattır ve düzeyleri histamin H2 bloker simetidin gibi, bu enzimi inhibe eden ilaçlarla artar. Rifampin gibi CYP3A4 enzimini indükleyen ilaçlar birlikte verildiğinde amiodaron konsantrasyonunu azaltır. Amiodaron diğer karaciğer sitokrom metabolize edici enzimleri inhibe eder ve digoksin ve varfarin gibi, bu enzimler için substrat olan ilaçların yüksek düzeyleri ile sonuçlanır.

Amiodaronun düşük dozları (100-200 mg/gün) atriyal fibrilasyonlu hastalarda normal sinüs ritminin sürdürülmesinde etkilidir. İlaç nüks eden ventiküler taşikardinin önlenmesinde etkilidir. Koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği olan hastalarda mortalite artışı oluşturmaz. Bazı merkezlerde amiodaron intrakardiyak defibrilatörü olan hastalarda şoklama sıklığını azaltmak için yardımcı amaçlı ventiküler taşikardide kullanılır. İlaç defibrilasyon eşiğini artırır. Aynı zamanda atriyal fibrilasyonda elektriksel kardiyoversiyon öncesi kardiyoversiyon başarısını artırmak için premedikasyon olarak da kullanılabilir.

Dronedaron: Dronedaron amiodaronun yapısal analogudur ve iyot atomlarından yoksundur. İlacın yarı ömrünü değiştirmek ve tiroksin metabolizması üzerinde ana ilacın etkisini önlemeye yönelik çalışmalar sonucu elde edilmiştir. Dronedaron Ikr, Iks, I_{Ca}, I_{Na} ve β-adrenoseptörleri bloke eden amiodaron gibi birçok etki gösterir. İlaç 24 saat yarılanma ömrüne sahiptir ve günde iki kez verilir. Tiroit ve pulmoner toksisitesi göstermez.

Dronedaronun paroksizmal veya kalıcı atriyal fibrilasyonlu hastada atriyal fibrilasyonun yeniden görülmeye sıklığını azaltıcı etkisi vardır. 12 aylık bir takip çalışmasında atriyal fibrilasyona tekrar rastlanma süresini 2 kat uzatmış, ventrikül hızını 12-15 vuru/dk. azaltmıştır. Ancak yapısal kalp hastalığı varlığında mortalite artırıcı etkisi nedeniyle gözden düşmüştür. Atriyal fibrilasyonda medikal kardiyoversiyonda kullanım endikasyonu yoktur.

Vernakalant: Tek iyon kanalını hedef alan yüksek oranda spesifik ilaçların sınırlı başarısı ve amiodaron gibi birçok iyon kanalı blokerlerinin yüksek etkinliği, birden fazla kanalı bloke eden antiarritmik ilaç geliştirmeye olan eğilimi arttırmıştır. Vernakalant atriyal fibrilasyon için geliştirilen çok yönlü kanal blokeridir.

Vernakalant atriyal etkili refrakter periyodu uzatır ve atriyoventriküler nodal iletimi yavaşlatır. Ventriküler etkili refrakter periyodu değiştirmez. 1800 mg/gün maksimal klinik dozlarda vernakalant EKG'de QT aralığını değiştirmez. Genel olarak IKur, IACH ve Ito'yu bloke eder. Bu akımlar atriyal repolarizasyonda anahtar rol oynar ve blokaj atriyal etkili refrakter periyot uzamasına neden olur. İlaç Ikr'nin daha az güçlü blokeridir ve sonuç olarak, ventrikülde daha az aksiyon potansiyel uzaması meydana gelir. Vernakalant sodyum kanalının hıza bağımlı blokajına da neden olur. Blokajdan kurtulma hızlıdır ve blokaj hızlı bölgelerde veya daha az negatif membran potansiyelinde gözlemlenir. Vernakalant kalp hızı üzerinde etkiye sahip değildir.

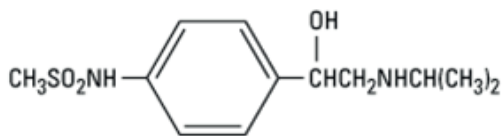
Vernakalantın yan tesirleri tat bozukluğu, hapsirme, parestezi, öksürük ve hipotansiyonu içerir.

Vernakalantla ilgili farmakokinetik veriler sınırlıdır. İV verildikten sonra, ilaç 2 saat yarı ömrü ile

CYP2D6 ile karaciğerde metabolize edilir. Fakat 900 mg günde iki kez oral olarak uygulama ile sabit kan düzeyi 12 saat aralıkta gözlenir. Oral ilaçlı klinik çalışmalar günde iki kez uygulanır.

IV vernakalant atriyal fibrilasyonun hastaların %50'sinde normal sinüs ritmine dönüştürülmesinde etkilidir. Vernakalant yakın tarihte Avrupa İlaç Ajansı tarafından kısa süre önce başlayan (cerrahi dışı atriyal fibrilasyonda ≤ 7 gün, cerrahi atriyal fibrilasyonda ≤ 3 gün) atriyal fibrilasyonun sinüs ritmine döndürülmesinde kullanım endikasyonu almıştır. AVRO çalışmasında yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyonun hızlı olarak sinüs ritmine döndürülmesinde amiodaron ile karşılaştırılmış ve daha etkin bulunmuştur. Başlangıç dozu 3 mg/kg 10 dk. IV infüzyon şeklindedir, daha sonra 15 dk. gözlem ve gerekirse 2 mg/kg bir 10 dk. daha infüzyon şeklindedir. Kan basıncı sistolik 100 mmHg'nin altında olanlara, fonksiyonel sınıfın sınıf 3-4 olduğu kalp yetmezliği hastalarında, ciddi aort darlığı olanlarda, son 30 gün içerisinde akut koroner sendrom geçirenlerde ve belirgin QT uzaması olanlarda kullanımı kontrendikasyon teşkil eder. Stabil koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve fonksiyonel sınıfın 1-2 olduğu kalp yetmezlikli hastalarda vernakalant kullanılabilir. Henüz ülkemizde kullanıma giren bir ilaç değildir.

Sotalol: Hem β -adrenerjik reseptör bloke edici (sınıf 2) hem de aksiyon potansiyel uzatıcı (sınıf 3) etkilere sahiptir. İlaç D-ve L-izomerlerinin karışımından oluşur. Tüm β -adrenerjik bloke edici aktivite L-izomerinde bulunur; D-ve L- izomerler aksiyon potansiyeli uzatıcı etki gösterir. D-sotalol deneysel çalışma SWORD'da düşük ejeksiyon fraksiyonlu enfarktüs sonrası hastalarda mortalite artışına sebep olmuştur. Sotalolün, <160 mg/gün dozlarında sınıf 3 etkisi oldukça azalır. β -adrenerjik bloke edici etki kardiyoselektif değildir ve aksiyon potansiyel uzaması için gerekli dozların altında maksimumdur.



Sotalol

Sotalol yaklaşık %100 biyoyararlanım ile oral ola-

rak iyi absorbe edilir. Karaciğerde metabolize olmaz ve plazma proteinlerine bağlanmaz. Yaklaşık 12 saat yarı-ömrü ile değişmemiş şekilde böbreklerden atılır. Nispeten basit farmakokinetiğinden dolayı, sotalol birkaç direkt ilaç etkileşimi gösterir. En önemli kardiyak yan tesiri farmakolojik etki genişliğidir. Yorgunluk %20, bradikardi %13, oranlarında gözlenir. 320 mg/gün dozunda torsades de pointes %0,3 oranındadır. En yüksek tavsiye edilen günlük dozlarda %6 arasında torsades de pointese sebep olur. Reküren ventriküler taşikardilerde ve ventriküler fibrilasyonda günlük 320-480 mg'lık dozları tercih edilir. Belirgin kalp yetmezlikli hastalarda sotalol tedavisi boyunca sol ventrikül fonksiyonunun ilave depresyonu görülür. QT intervali uzamasına yol açan ilaçlar ile birlikte kullanımı kontrendikasyon teşkil eder.

Sotalol hayatı tehdit eden ventriküler aritmilerin tedavisi ve atriyal fibrilasyonlu hastalarda sinüs ritminin idamesi için kullanılır. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda medikal kardiyoversiyon maksatlı kullanılmaz. Amiodarondan daha az etkili olmasına rağmen özellikle amiodaron toksisitesinden korkulduğunda tercih edilecek ilaçtır. Pediatrik gruplarda supraventriküler ve ventriküler aritmilerin tedavisinde de kullanılmaktadır. Sotalolün kardiyak defibrilasyon eşliğini azaltıcı etkisi vardır.

Dofetil: Metilsülfonamid türevidir ve sınıf 3 aksiyon potansiyeli ve QT uzatıcı etkiye sahiptir. Dofetil gecikmiş düzeltici potasyum akımı, IKr'nin hızlı komponentini doza bağlı olarak bloke eder ve bu etki hipokalsemide artar. Dofetil diğer ilgili potasyum kanalları ve sodyum kanalının blokajını meydana getirmez. Blokajdan kurtuluş yavaştır ve blokajın derecesi uyarı frekansına çok az bağımlılık gösterir. Negatif inotropik etkisi yoktur hatta hafif pozitif inotropik etkisi vardır. Bir miktar negatif kronotropik etkisi vardır.

Sadece oral olarak verilir. Dofetilitin biyoyararlanımı %100'dür. Verapamil bağırsak kan akımını artırarak pik plazma dofetilit konsantrasyonlarını artırır. Oral dozun %80'i böbrekler ile değişmeden atılır; geri kalanı inaktif metabolit olarak idrarda elimine edilir. Renal katyon salgılayıcı mekanizma inhibitörleri, örneğin simetidin dofetilitin yarı ömrünü uzatır. QT uzatıcı etkiler ve ventriküler proarritmi riski direkt

olarak plazma konsantrasyonu ile ilişkili olduğundan, dofetilid dozu tahmin edilirken kreatinin klerensi esas alınmalıdır. Dofetilitle tedavi QTc (hız-düzgün QT aralığı) ve serum elektrolitlerinin temel ölçümünden sonra hastanede başlatılmalıdır. 450 ms > (intraventriküler iletim gecikmesinin bulunmasında 500 ms) QTc esası, 50dk. <bradikardi ve hipokalemi durumlarında kullanımı kontrendikedir.

Dofetilitin atriyal fibrilasyonlu hastalarda normal sinüs idamesi için kullanımına müsaade edilmiştir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda ritmin, normal sinüse ritmine çevrilmesinde de etkilidir (bu etki atriyal flutterde daha belirgindir).

İbutilit: Gecikmiş düzeltici potasyum akımının hızlı komponentinin (Ikr) inhibisyonu ve yavaş sodyum akımını selektif hızlandırma ile repolarizasyonu uzatan metansülfonamit türevidir. Bilinen negatif inotropik etkisi yoktur. Yavaş içe doğru sodyum akımının aktivasyonu aksiyon potansiyeli uzamasının ilave mekanizması olarak da katkı sağlar. İV verildikten sonra, ibutilit karaciğerde metabolize olur. Metabolitler böbrekle atılır. Eliminasyon yarı-ömrü ortalama 6 saattir.

İV ibutilit atriyal flutter ve atriyal fibrilasyonun normal sinüs ritmine akut dönüşümü için kullanılır. Etkinliği bu ritim bozukluklarında en az amiodaron kadardır. Bu ilaç kullanıldığında atriyal fibrilasyonun sonlanması ortalama 30 dak.dan öncedir. İlaç atriyal flutterde atriyal fibrilasyondan daha etkilidir. En önemli yan tesiri aşırı QT aralığı uzaması ve torsades de pointes'tir. Hastalar ibutilit infüzyonundan sonra 3-4 saat veya QT aralığı normal değerine dönene kadar takip edilmelidirler.

Kalsiyum Kanal Bloke Edici İlaçlar (Sınıf 4)

Verapamilin prototip olduğu bu ilaçlar diğer konularda daha detaylı anlatılmıştır. Verapamil ve diltiazem antiaritmik etkilere de sahiptirler. Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin, amlodipin) antiaritmik etki göstermezler ve aritmiyi artırır.

Verapamil: AV nodun, depolarizasyonun Ca^{2+} 'a bağlı olduğu üst ve orta bölgelerindeki aksiyon potansiyelini inhibe eder. Böylece, verapamil çoğu paroksizmal supraventriküler taşikardiden (SVT) sorumlu re-entry devresinin bir bacağına inhibe eder. AV nodun

etkili refrakter periyodunu uzatır ve AV blok artar. Ayrıca atriyal fibrilasyon ve atriyal flutterdaki ventrikül cevabını baskılar. Verapamil genelde direkt etkisiyle sinoatriyal nodülü yavaşlatır. Fakat hipotansif etkisi bazen sinoatriyal nodül hızının küçük refleks artışıyla sonuçlanır. Verapamil normalde bazı nadir ventriküler taşikardi tipleri hariç ventriküler aritmi tedavisinde kullanılmaz hatta zararlı etkileri olabilir. Negatif inotropik etkisi belirgindir. İstirahatta kalp hızı üzerine orta derecede azaltıcı etkisi vardır.

Verapamil hipertansiyonda ve periferel vazospastik bozukluklarda yararlı olan periferel vazodilatasyona neden olabilir. Koroner vazodilatör etkisi de vardır.

Verapamilin kardiyotoksik etkileri dozla ilişkilidir. Genel hata supraventriküler taşikardi olarak yanlış teşhis edilmiş ventriküler taşikardili hastalarda İV verapamil uygulanmasıdır. Bu durumda, hipotansiyon ve ventriküler fibrilasyon oluşabilir. Verapamil negatif inotropik etkileri sistolik disfonksiyonlu kalplerde klinik yararlılığını sınırlar. Verapamil atriyoventriküler nodal bozukluğu olan hastalarda veya yüksek dozda kullanıldığında atriyoventriküler blok meydana getirebilir. Bu blok atropin veya β -reseptör stimulan tedavi ile giderilebilir.

Ekstrakardiyak yan tesirler arasında konstipasyon, halsizlik, sinirlilik ve perifer ödemi sayılabilir.

Oral verapamilin etkisi yaklaşık 2 saatte başlar ve yarı ömrü yaklaşık olarak 7 saattir. Yaygın olarak karaciğerde metabolize edilir; oral verildikten sonra, biyoyararlanımı yaklaşık %20'dir. Sitokrom 3A4'ü de içeren sitokrom P-450 sisteminin çoklu komponentlerinin rol oynadığı yüksek bir karaciğer ilk geçiş metabolizması vardır. Bu durum ketokonazol ve bazı statinler (atorvastatin, simvastatin ve lovastatin) ile olan etkileşimi açıklar. Ana bileşik ve aktif hepatik metabolit norverapamil %75 böbreklerden, %25 GI sistemden atılır. Verapamil karaciğer disfonksiyonlu hastalarda ve ileri renal yetmezliği olanlarda dikkatli verilmelidir.

Kalp yetmezliği veya sinoatriyal veya atriyoventriküler nodal hastalığı olmayan erişkin hastalarda, parenteral verapamil, İV adenosin ilk seçenek ilaç olduğu hâlde, supraventriküler taşikardiyi sonlandırmak için kullanılabilir. Verapamil dozu 2-5 dk. içerisinde 5

mg İV bolus şeklindedir, ihtiyaç duyulursa ikinci bir 2-5 mg bolus enjeksiyonu yapılabilir. %90-95 oranında SVT'yi sinüs ritmine çevirir. Bundan sonra, 5-10 mg dozlar her 4-6 saatte bir verilebilir veya 0,4 mcg/kg/dk. sabit infüzyonu kullanılabilir.

Etkili oral dozu İV dozdan daha yüksektir çünkü ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve günlük doz 120-640 mg arası değişir ve 3-4 doza bölünerek verilir.

SVT, verapamil için ana aritmi endikasyonudur. Adenozin veya verapamil diğer ilaçlara (propranolol, digoksin, propafenon, vazokonstriktör ilaçlar ve kardiyoversion) aritminin sonlandırılmasında tercih edilir. Verapamil atriyal fibrilasyon ve flutterde ventriküler hızı azaltır. Nadir olarak atriyal flutter ve fibrilasyonu sinüs ritme dönüştürür. Verapamil bazen ventriküler aritmilerde de yararlıdır. Fakat sürekli ventriküler taşikardi hastalarda İV verapamil hemodinamik kolapasa neden olabilir. Bu nedenle supraventriküler-ventriküler ayırımı yapılamayan taşikardilerde oldukça dikkatli olmak gerekir.

Diltiazem: Atriyal fibrilasyonda hız kontrolünü içeren, supraventriküler aritmilerin tedavisinde verapamile benzer etki gösterir. Diltiazemin İV şekli son endikasyonu için piyasada bulunmaktadır ve nispeten sık olmayan şekilde hipotansiyon veya bradiaritmilere neden olur.

Çeşitli Antiaritmik İlaçlar

Aritmi tedavisi için kullanılan bazı ilaçlar sınıf 1-4'e uymaz. Bunlar dijitaler, adenozin, magnezyum ve potasyumu kapsar.

Adenozin: Tüm vücutta doğal olarak oluşan bir nükleozittir. Kandaki yarı ömrü 10 sn.den daha azdır. Kardiyak dokuda adenozin Gi-proteinleri ile eşleşen tip 1 reseptörüne bağlanır, bu yolun aktivasyonu düzeltici potasyum kanallarının açılmasına ve hücrenin hiperpolarize olmasına sebebiyet verir. Gi protein aktivasyonu L tipi kalsiyum kanallarının inhibe olması ile sonuçlanan sAMP düzeyinde azalmaya neden olur. Yani kardiyak etki mekanizmasından içe doğru düzeltici K^+ akımı aktivasyonu ve Ca^{2+} akımı inhibisyonu sorumludur. Kardiyak sinoatriyal noda lokalize *pace-maker* hücrelerde A1 reseptörlerinin uyarılması *pace-maker* akımı (If) inhibe eder ve Faz 4 aksiyon potansi-

yeli eğimini azaltır. Sonuçta spontane ateşleme hızını yavaşlatır (negatif kronotropik etki). L tipi kalsiyum kanal blokajı ileti hızının (özellikle AV nodda) yavaşlamasına neden olur (negatif dromotropik etki).

Tip 2A (A2A) reseptörleri daha çok vasküler düz kaslarda bulunur ve Gs protein ile eşleşir. Bu G protein aktivasyonu adenilil siklazı stimüle eder ve sAMP artışına sebebiyet verir. Sonuçta KATP kanal stimülasyonu ortaya çıkar ve düz kas hücrelerinin hiperpolarizasyonu ile relaksasyon oluşur. Artan sAMP ayrıca miyozin hafif zincir kinaz inhibisyonu (azalmış miyozin fosforilasyonu ve kontraktıl güç) ile de düz kas relaksasyonuna neden olur. Düz kas relaksasyonundan sorumlu bir diğer mekanizma da hücre içine Ca^{2+} akışının bloke olmasıdır. Tüm bu düz kaslar üzerine olan etkileri ile koroner ve periferel vazodilatasyon, hipotansiyona sebebiyet verir.

Bolus doz olarak verildiğinde, adenozin direkt olarak atriyoventriküler nodal iletimi inhibe eder ve atriyoventriküler nodal refrakter periyodu uzatır. Fakat sinoatriyal nodülde daha az etkiye sahiptir. Adenozin yüksek efikasitesi (%90-95) ve çok kısa etki süresinden dolayı, paroksizmal SVT'nin sinüs ritme hızlı dönüşümü için günümüzde ilk seçilecek ilaçtır. Genelde 6 mg bolus dozlarda verilir, gerektiğinde 12 mg uygulanır. İlaç teofilin ve kafein gibi adenozin reseptör blokerlerinin bulunmasında daha az etkilidir ve etkileri dipiridamol gibi adenozin gerilim inhibitörleri ile artar. Supraventriküler-ventriküler taşikardi ayırımının yapılamadığı durumlarda etki süresinin kısa olması nedeniyle kullanılabilir. Bazen 2:1 yanıtı atriyal flutter'de ritm sinüs taşikardisi ile karışabilir. Eğer doğru tanıyı koymada zorlanılıyor ve karotis masajı AV nod ileti hızını yavaşlatmıyorsa altta yatan ritmi ortaya koyma adına adenozin kullanılabilir.

Adenozin hastaların yaklaşık %20'sinde kızarıklığa neden olur ve %10'unda nefes alma sıklığı veya göğüs-te yanma meydana gelir. Yüksek dereceli atriyoventriküler blok oluşması görülür. Fakat çok kısa sürer. Atriyal fibrilasyon oluşabilir. Daha az görülen toksisitesi baş ağrısı, hipotansiyon, bulantı ve parestezileri içerir.

Potasyum: Kalp hücre membranı iç ve dışında K^+ iyon konsantrasyonunun önemi bu bölümün başında

tartışılmıştır. **Hipokalemi** erken ve gecikmiş afterdepolarizasyon riski artışı ve özellikle dijital mevcudiyetinde ektopik *pacemaker* aktiviteyle sonuçlanır. **Hiperkalemi** ektopik *pacemaker*ları (şiddetli hiperkalemi SA nodülü süprese etmek için gerekir) deprese eder ve iletimi yavaşlatır. Hem yetmezlik hem de aşırı K^+ aritmojenik olduğundan, K^+ tedavisi vücuttaki K^+ gradiyenti havuzunun normalleştirilmesine yöneliktir. Hiperkaleminin kardiyak yan tesirleri görüldüğünde bu durumu düzeltmek için Ca^{2+} glukonat kullanılmalıdır.

ATRIYAL FİBRİLASYONDA ANTİARİTMİK VE ANTİKOAGÜLAN İLAÇ KULLANIMI

Atriyal fibrilasyon klinikte en yaygın görülen aritmilerdir. Genel toplum sıklığı %1-2 kadardır. Yaşla ilişkili olan bu ritim bozukluğu 80 yaş üstü popülasyonun %5-15'ini etkiler. 40-50 yaşlarında sıklığı < %0,5'dir.

AF aşağıdaki karakteristik özelliklere sahip bir kardiyak aritmi olarak tanımlanmaktadır:

(1) EKG'de "mutlak olarak" düzensiz RR aralıkları göstermektedir (dolayısıyla, AF bazen mutlak aritmi olarak bilinmektedir) yani, tekrarlayıcı bir patern izlemeyen RR aralıkları.

(2) EKG'de belirgin bir P dalgası bulunmamaktadır. Görünürde düzenli olan bazı atriyal elektriksel aktiviteler en çok V1'de olmak üzere bazı EKG derivasyonlarında görülebilir.

(3) Atriyal siklus uzunluğu (gözle görünür olduğunda) yani, iki atriyum aktivasyonu arasındaki aralık çoğunlukla değişkendir ve < 200 msn.dir (>300 atım/dk.).

İleri yaşın yanı sıra hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kapak hastalıkları ve hipertiroidizm atriyal fibrilasyonun en sık sebepleri olarak geçmektedir. Bazen altta yatan bir sebep bulunmadan genç hastalarda izlenebilir. Kısa QT sendromu ve alkol tüketimi genç hastalarda atriyal fibrilasyon etiyolojisi olarak araştırılmalıdır.

Atriyal fibrilasyon 3 temel patolojiye sebebiyet verir.

1- Atriyumlar düzenli ve etkin kontraksiyon yeteneklerini kaybettikleri için kardiyak outputa olan aktif

katkıları ortadan kalkar, bu durum diyastol sonu basıncın arttığı yaşlılarda ve sol ventrikül hipertrofisi olan kişilerde önemlidir.

2- Yüksek atriyum hızı eğer AV nod fonksiyonları iyi ise yüksek ventrikül hızı anlamına geleceğinden ilerleyen süreçte taşikardinin indüklediği sistolik kalp yetmezliğine sebebiyet verir. Ayrıca yüksek ventrikül hızı olan hastalarda diyastol süresi kısılacağından sol atriyum ventriküle rahat boşalamaz. Bu durum pulmoner venöz hipertansiyona ve diyastolik kalp yetmezliğine yol açar. Kalp hızı kontrolü bu tür hastalarda sistolik ve diyastolik fonksiyonların düzelmesine katkı sağlar.

3- Atriyumlardaki kontraksiyon kaybı atriyumda staza ve neticede atriyal tromboembolilere yol açar. Bu durum atriyal fibrilasyonun en çok korkulan komplikasyonlarından biridir. Tromboemboli yönünden paroksizmal AF ile persistan AF arasında fark yoktur.

Atriyal fibrilasyonda hastaları tromboemboliden korumak için antikoagülan tedavi başlanır. Ancak bu antikoagülan tedaviyi herkese değil de tromboemboli için risk faktörlerinin olduğu kişilere başlamak doğru bir yaklaşımdır. AF'li hastaların hangilerinin antikoagülan tedaviden fayda göreceklarını belirleme adına bir takım risk faktörlerinden faydalanılmaktadır. 2010 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin yayınladığı AF kılavuzuna göre bu risk faktörleri ve değerlendirilmesinde **CHA2DS2-VASc** skoru kullanılmaktadır (Tablo 14-4). Aşağıdaki tabloda da gösterildiği gibi bu skorda her harf bir hastalığı veya durumu belirtmektedir. Bu skorlama sistemine göre en fazla skor toplamda 9'dur. Yaşın>75 olması 2, >65 olması 1 puan, daha önce TIA veya inme geçirmiş olması yine 2 puan diğer durum ya da hastalıklar 1 puandır. Toplam skorun> 2 olması mutlak surette antikoagülan tedaviyi gerektirir. Skor eğer 0 ise antikoagülan veya antiplatelet tedaviye gerek yoktur. Skorun 1 olduğu hastalarda (kadın cinsiyetten kaynaklanan sadece 1 puanı olanlar harici) antiplatelet (aspirin) ya da tercihen antikoagülan tedavi başlanmalıdır.

AF'li hastalarda bozuk kalp ritmi ile ilgili 2 tip tedavi stratejisi vardır:

1-Ritmin sinüs ritmine çevrilmesi (ritm kontrol stratejisi)

Tablo 14-4: Atriyal fibrilasyonda antitrombotik/antikoagülan tedaviye risk esaslı yaklaşım

(a) Non-valvüler AF’de İnme ve Tromboembolizm Risk Faktörleri		
Majör Risk Faktörleri	Klinik Açından Önemli Majör Olmayan Risk Faktörleri	
İnme, GİA veya sistemik emboli öyküsü Yaş>75	Kalp yetersizliği vey aorta ile ağır derecede LV sistolik işlev bozukluğu Hipertansiyon- <i>diabetes mellitus</i> Kadın cinsiyeti- 65-74 arası yaş Damar hastalığı	
(b) CHA ₂ DS ₂ -VASc kısaltması ile, puanlama esaslı skorlama sistemi olarak ifade edilen risk faktörü-temelli yaklaşım		
Majör Risk Faktörleri		Skor
Konjestif kalp yetmezliği/LV işlev bozukluğu		1
Hipertansiyon		1
Yaş>75		2
Diabetes mellitus		1
İnme/GİA/Tromboemboli		2
Damar hastalığı		1
Yaş 65-74		1
Cinsiyet kategorisi (yani, kadın cinsiyeti)		1
Maksimum Skor		9
(c) CHA2DS2-VASc skoruna göre düzeltilmiş inme oranı		
CHA2DS2-VASc skoru	Hastalar (n=7329)	Düzeltilmiş inme skoru (%/yıl)
0	1	%0
1	422	%1,3
2	1230	%2,2
3	1730	%3,2
4	1718	%4,0
5	1159	%6,7
6	679	%9,8
7	294	%9,6
8	82	%6,7
9	14	%15,2
Tablo, Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., ... & Hindricks, G. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European journal of cardio-thoracic surgery, 50(5), e1-e88 makalesinden uyarlanmıştır.		

2- Kalp hızının kontrolü (hız kontrol stratejisi) (Tablo 14-5, Tablo 14-6).

Bu iki tedavi stratejisinin birbirlerine mortalite, kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış ve kalp yetmezliği fonksiyonel sınıfı ve yaşam kalitesi olarak üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak hız kontrol stratejisine rağmen hasta AF yönünden hâlâ semptomatik ise bu durumda ritm stratejisine geçiş tavsiye edilmektedir. Yine genç hastalarda ritm kontrol stratejisi biraz daha önde tutulmaktadır.

Kronik antikoagülan uygulanan AF’li hastalarda kalp hızı kontrolü eğer hastanın istirahat kalp hızı >110/dk. ise tavsiye edilir. Ritm kontrolü yerine hız kontrolünün tercih edildiği hastalarda AF ile ilişkili semptomlar var ise daha düşük kalp hızları tedavide hedeflenir (<80/dk.). Kalp hızını kontrol altına almak için kullanılacak ilaçlar eğer sistolik kalp yetmezliği yok ise kalsiyum kanal blokerleri (verapamil ve diltiazem) ve β blokerlerdir (atenolol, bisoprolol, metoprolol gibi). Eğer sistolik kalp yetmezliği var ise digoksin, amiodaron ve β blokerler hız kontrol maksatlı olarak

Tablo 14-5: AF'de kalp hızı kontrolünde kullanılan İV ilaçlar

İlaç	Yükleme Dozu	Etki Başlangıcı	İdame Doz	Yan Tesir
Diltiazem	0,25 mg/kg 2 dk. üzerinde (İV)	2-7 dk.	5-15 mg/saat infüzyonu	Hipotansiyon, Kalp Bloğu, Kalp yetmezliği
Esmolol	0,5 mg/kg İV 1 dk. üzerinde	1 dk.	0,05-0,2 mg/kg 1 dk.	Hipotansiyon, Kalp bloğu, Bradikardi, Astım, Kalp yetmezliği
Metoprolol	2,5-5 mg/kg İV bolus, 3 doza kadar 2 dk. süreyle	5 dk.	5 mg İV 6 saatte bir	Hipotansiyon, Kalp bloğu, Bradikardi, Astım, Kalp yetmezliği
Verapamil	0,075-0,15 mg/kg İV 2 dk. süreyle	3-5 dk.	5-10 mg İV günde bir kez	Hipotansiyon, Kalp Bloğu, Kalp yetmezliği
Digoksin	0,25 mg İV 2 saat, 1,5 mg'a kadar	2 saat	0,125-0,25 mg/gün	Dijital toksisitesi, Kalp Bloğu, Bradikardi

Tablo, January, C. T., Wann, L. S., Calkins, H., Chen, L. Y., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., ... & Heidenreich, P. A., (2019). 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the american college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society. *Journal of the College of Cardiology*, 25873 makalesinden uyarlanmıştır.

kullanılabilir.

Antikoagülan tedavide klasik olarak varfarin kullanılmakta iken; 2010 yılından itibaren varfarine yeni oral antikoagülanlar eklenmiştir. Ancak bu yeni oral antikoagülanlar kullanılırken AF sebebinin kapak hastalığı olmaması çok önemlidir. Bu hastalarda kullanım endikasyonu yoktur.

Yeni Oral Antikoagülanlar:

1- Faktör II (Trombin) direkt inhibitörü olan dabigatran (renal yetmezlikte kullanımı tavsiye edilmez, günde 2x 110 veya 2x150 mg/gün)

2- Faktör Xa inhibitörleri apiksaban ve rivaroksaban (renal yetmezlikte kullanımı tavsiye edilmez, apiksaban 2x5 mg/gün, rivaroksaban 1x20 mg/gün)

Ritm kontrolü için hem direkt kardiyoversiyon hem de farmakolojik kardiyoversiyon uygundur. Trombüs varlığında veya 48 saatten daha uzun AF'de kardiyoversiyondan önce 3-4 hafta varfarin uygulanmalıdır. Antikoagülasyona kardiyoversiyondan sonra en az bir ay süre ile *de novo* trombüs şekillenmesini önlemek için devam edilir. Kardiyoversiyondan sonra, antiarritmik ilaçlar sinüs ritmini idame etmek için çoğu zaman kullanılmaya devam edilir. Farmakolojik kardiyoversiyonda tavsiye edilen ilaçlar amiodaron, dizopirami, propafenon, flekainit, ibutilit ve vernakalant'dır. 48 saatten fazla süren AF'li hastada atriyal trombüs meydana gelebilir. Antiarritmik ilaçlardan propafenon ve flekainit kalp hastalığı olmayan veya minimal olan

hastalarda tercih edilir. Koroner kalp hastalığı olanlarda sotalol, sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda amiodaron sinüs ritminin idamesinde tercih edilir. Amiodaron diğer antiarritmik ilaçlardan daha etkili olarak sinüs ritmi idamesi sağlar. Amiodaron kalp yetmezliği olan hastalarda ilk basamak tedavi olarak kullanılmamalıdır. Ancak etkisi ortalama 10-12 saatte ortaya çıkar. Dronedaron ve propafenon atriyal fibrilasyonda sinüs ritminin idamesinde bazı şartların olması kaydı ile kullanılmaktadır.

ANTIARRİTMİK İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Antiarritmik ilaçların terapötik indeksi dar olduğundan fayda ve zarar oranına göre değerlendirilmelidir.

Tedaviden Önce Değerlendirme

Antiarritmik tedaviye başlamadan önce birkaç önemli tespit yapılmalıdır.

1. Nedenin Eliminasyonu: Mümkün olduğu kadar artırıcı faktörler belirlenmeli ve elimine edilmelidir. Bu sadece hipoksi ve elektrolit anormallikleri (özellikle hipokalemi veya hipomagnezemi) gibi internal homeostazis anormalliklerini değil, ayrıca hipertirodizm veya kalp hastalıkları gibi hastalık durumlarının belirlenmesi ve tedavisini de kapsamalıdır. Tedavi edilebilen veya reverzibil olan miyokardiyal iskemi veya akut kardiyak dilatasyon gibi başlatıcı faktörlerden bu anormal substratı ayırmak önemlidir.

Tablo 14-6: AF'de kalp hızı kontrolünde kullanılan oral ilaçlar			
İlaç	Yükleme Dozu	İdame Doz	Yan Tesirleri
Digoksin	0,25 mg PO 1,5 mg'a kadar	0,125-0,375 mg/gün	Dijital toksisitesi, kalp bloğu, bradikardi
Diltiazem (Uzun Süre Salıverilen)	-	120-360 mg/gün	Hipotansiyon, kalp bloğu, kalp yetmezliği
Metoprolol	-	25-100 mg/gün	Hipotansiyon, kalp bloğu, bradikardi, astım, kalp yetmezliği
Propranolol (Uzun Süre Salıverilen)	-	80-240 mg/gün	Hipotansiyon, kalp bloğu, bradikardi, astım, kalp yetmezliği
Verapamil (Yavaş Salıverilen)	-	120-360 mg/gün	Hipotansiyon, kalp bloğu, kalp yetmezliği, digoksin etkileşim
Amiodaron	800 mg/gün 1 hafta, 600 mg/gün 1 hafta, 400 mg/gün 4-6 hafta	200 mg/gün	Pulmoner toksite, ciltte renk değişikliği, hipotiroidizm, hipertiroidizm, korneal depozit, optik nöropati, varfarin etkileşim, proarritmi (QT uzaması)

Tablo, January, C. T., Wann, L. S., Calkins, H., Chen, L. Y., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., ... & Heidenreich, P. A., (2019). 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the american college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society. Journal of the College of Cardiology, 25873 makalesinden uyarlanmıştır.

2. Kesin Teşhis: Kesin aritmi teşhisi konulmalıdır. Örneğin, SVT olarak hatalı teşhis edilen ventriküler taşikardili hastalarda verapamilin yanlış kullanılması tehlikeli hipotansiyon ve kalp durmasına yol açabilir.

3. Temel Şartın Tespiti: Belirlenen kalp hastalığı hastada özellikle aritmi için ilaç seçiminde önemlidir. Anahtar soru, kalp yapısal olarak anormal midir? Birkaç antiaritmik ilaç konjestif kalp yetmezliği veya iskemik kalp hastalığı olan hastalarda güvenlidir. Diğer taraftan, bazı ilaçlar bazı hastalık durumlarında özellikle iskemik kalp hastalığı olanlarda sınıf 1C grubu ilaçlar proarritmi riski taşırlar. Birkaç metot hastalığın esasının belirlenmesi için günümüzde kullanılmaktadır. Bunlar uzun süre izlenme, hedef aritmeyi yeniden meydana getiren elektrofizyolojik çalışmalar veya Treadmill egzersizle hedef aritmilerin yeniden oluşturulmasını kapsar.

4. Tedavi Gerekli midir? Sadece aritmilerin belirlenmesi tedavi gerektirmeyebilir. Akılcı tedavi için mükemmel bir karar alınması gerektiği kalp aritmi süpresyon çalışması (CAST) tarafından ispatlanmıştır.

Yararlar ve Riskler

Antiaritmik tedavinin yararlarını gerçek olarak tespit etmek güçtür. İki tip yarar düşünülebilir: Palpitasyon, senkop veya kalp durması gibi aritmi ile ilgili semptomların azaltılması veya asemptomatik hastalarda uzun süre mortalitenin azaltılması. Burada tartışılan ilaçlar arasında, sadece β blokerler nispeten asemptomatik hastalarda mortalitenin azalması ile ilgilidir.

Antiaritmik tedavi beraberinde az da olsa risk taşır. Bazı olaylarda yan tesir riski yüksek dozlar veya plazma konsantrasyonlarıyla açıkça ilişkilidir. Örnekler lidokainin neden olduğu tremor veya kinidinin neden olduğu çinkonizmi kapsar. Diğer olaylarda yan tesirler yüksek plazma konsantrasyonlarıyla ilişkili değildir (ör. prokainamitin neden olduğu agranulositoz).

Antiaritmik ilaçlarla aritmi oluşumunun birkaç spesifik sendromu fizyopatolojik mekanizması ve risk faktörleri tanımlanmıştır. En azından kısmen repolarizasyonu yavaşlatarak ve kardiyak aksiyon potansiyelini uzatarak etkili olan, kinidin, sotalol, ibutilit ve dofetilid gibi ilaçlar belirgin QT uzaması ve torsades

de pointes ile sonuçlanabilir. Torsades de pointes için tedavi aritminin bilinmesi, verilen ilacın kesilmesi, hipokaleminin düzeltilmesi, kalp hızını artıracak (pacing veya izoproterenol) uygulamaların yapılmasını gerektirir. İV magnezyumun normal magnezyum düzeyli hastalarda bile etkili olduğu görülür. Flekainit veya yüksek doz kinidin gibi iletimi belirgin olarak yavaşlatan ilaçlar re-entry aritmi sıklığı artışı, muhtemelen re-entry dolaşımı mevcut olan önceden miyokardiyal enfarktüs geçirmiş olan hastalarda ventriküler taşikardi ile sonuçlanır. Tedavi uygulanan ilacın kesilmesi, tanınması ve İV sodyumdan ibarettir.

Antiaritmik Tedavi Uygulanması

Klinik durumun acilliği ilacın başlangıçta verilmesi yolu ve hızını belirler. Acil ilaç etkisi gerektiğinde, İV yol tercih edilir. Terapötik ilaç düzeyleri birkaç İV bolus enjeksiyonla sağlanır. İlaç tedavisinin aritmi süprese edildiğinde ve toksisitesi görülmediğinde etkili olduğu düşünülebilir. Buna karşın, ilaç tedavisinin aritmi süprese edilmediğinde, toksisite oluşmazsa etkisiz olduğu düşünülmemelidir.

Plazma ilaç konsantrasyonlarının izlenmesi anti-aritmik tedaviye pek pratik olmasa da yardımcı olur. Plazma ilaç konsantrasyonları düşük ilaç dozunda çok yüksek konsantrasyonlarda veya yüksek dozda düşük konsantrasyonlar ile sonuçlanan ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi yanında uzun süreli tedavi boyunca belirlenecek şikâyetler açısından da önemlidir.

Nonfarmakolojik Tedavi

Birçok aritmi sebebi olan re-entry halkası dolaşımının kesilerek aritmik odağın elimine edilmesi uzun süredir uygulanagelen bir tedavi yöntemidir. Bu işlem için radyofrekans kateter ablasyonu veya kriyoablasyon (soğuk uygulaması) yöntemleri kullanılmaktadır.

Ayrıca cerrahi ablasyon yöntemi de vardır. Ablatif tedaviler günümüzde AV re-entry, AV nodal re-entry, atriyal fibrilasyon/flutter ve bazı ventriküler aritmilerin tedavilerinde her geçen gün artan sayıda başarı ile uygulanabilmektedir. Son çalışmalar paroksizmal ve kalıcı atriyal fibrilasyonun pulmoner venlerin ağzından kaynaklandığını göstermektedir. Atriyal fibrilasyonun her iki şekli de radyofrekans kateter uygulaması/kriyoablasyon veya cerrahi müdahalelerin birlikte uygulanması ile pulmoner venleri elektriksel olarak izole ederek tedavi edilebilmektedir.

Nonfarmakolojik tedavinin diğer bir şekli ventriküler fibrilasyon ve ventrikül taşikardisi gibi fatal aritmileri otomatik olarak tespit edip elektrik şoklaması ile tedavi eden **implante edilebilir intrakardiyak kardiyovertör-defibrilatörlerdir (İCD)**. İCD'ler daha önce ventrikül taşikardisi nedeniyle tedavi edilmiş ve ani kardiyak ölümden kurtulan kişilere sekonder koruma amaçlı takılabileceği gibi, ciddi kardiyak aritmi ve ani kardiyak ölüm riskinin olduğu (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%35 olan hastalar, hipertrofik kardiyomyopati, uzun QT sendromları, Brugada sendromu vb.) hastalara da takılmaktadır. Nonfarmakolojik aritmi tedavilerinin giderek artması, bilinen teknolojilerdeki ilerlemeler ve piyasada mevcut ilaçlarla uzun süre tedavinin tehlikelerindeki artışı yansıtır.

KAYNAKLAR

- Al-Khatib, S. M., Stevenson, W. G., Ackerman, M. J., Bryant, W. J., Callans, D. J., Curtis, A. B., ... & Gillis, A. M. (2018). 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(14), e91-e220.
- Andrade, J. G., Macle, L., Nattel, S., Verma, A., & Cairns, J. (2017). Contemporary atrial fibrillation management: a comparison of the current AHA/ACC/HRS, CCS, and ESC guidelines. *Canadian Journal of Cardiology*, 33(8), 965-976.
- Angelini, M., Pezhouman, A., Chang, M. G., Savalli, N., Calmettes, G., Pantazis, A., ... & Olcese, R. (2018). L-type calcium channel gating modifiers as a new class of antiarrhythmic drugs. *Biophysical Journal*, 114(3), 623a.
- Bullock, S., & Manias, E. (2013). *Fundamentals of pharmacology*. Pearson Higher Education AU.
- Clark, M. A., Finkel, R. S., Rey, J. A., & Whalen, K. (Eds.). (2012). *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
- Frommeyer, G., Puckhaber, D., Ellermann, C., Decherer, D. G., Kochhäuser, S., Leitz, P., ... & Eckardt, L. (2017). Interactions of digitalis and class-III antiarrhythmic drugs: Amiodarone versus dronedarone. *International journal of cardiology*, 228, 74-79.
- Gardner, R. T., Ripplinger, C. M., Myles, R. C., & Habecker, B. A. (2016). Molecular mechanisms of sympathetic remodeling and arrhythmias. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 9(2), e001359.
- Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
- Hanley, C. M., Robinson, V. M., & Kowey, P. R. (2016). Status of antiarrhythmic drug development for atrial fibrillation: new drugs and new molecular mechanisms. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 9(3), e002479.
- Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2009). *Pharmacology: lippincott illustrated reviews*.
- Hyman, M. C., Mustin, D., Supple, G., Schaller, R. D., Santangeli, P., Arkles, J., ... & Epstein, A. E. (2018). Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart rhythm*, 15(2), 159-163.
- January, C. T., Wann, L. S., Calkins, H., Chen, L. Y., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., ... & Heidenreich, P. A., (2019). 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the american college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society. *Journal of the College of Cardiology*, 25873.
- Ji, Y., Takanari, H., Qile, M., Nalos, L., Houtman, M. J., Romunde, F. L., ... & van der Heyden, M. A. (2017). Class III antiarrhythmic drugs amiodarone and dronedarone impair KIR 2.1 backward trafficking. *Journal of cellular and molecular medicine*, 21(10), 2514-2523.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
- Kusumoto, F. M., Bailey, K. R., Chaouki, A. S., Deshmukh, A. J., Gautam, S., Kim, R. J., ... & Sorajja, D. (2018). Systematic review for the 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(14), 1653-1676.
- Lafuente-Lafuente, C., Valembois, L., Bergmann, J. F., & Belmin, J. (2015). Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- Lei, M., Wu, L., Terrar, D. A., & Huang, C. L. H. (2018). Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs. *Circulation*, 138(17), 1879-1896.
- Page, R. L., Joglar, J. A., Caldwell, M. A., Calkins, H., Conti, J. B., Deal, B. J., ... & Indik, J. H. (2016). 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(13), e27-e115.
- Panchal, A. R., Berg, K. M., Kudenchuk, P. J., Del Rios, M., Hirsch, K. G., Link, M. S., ... & Hazinski, M. F. (2018). 2018 American Heart Association Focused update on advanced cardiovascular life support use of antiarrhythmic drugs during and immediately after cardiac arrest: an update to the American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*, 138(23), e740-e749.
- Șterbuleac, D., & Maniu, C. L. (2018). Computer Simulations Reveal a Novel Blocking Mode of the hERG Ion Channel by the Antiarrhythmic Agent Clofilium. *Molecular informatics*, 37(6-7), 1700142.
- Waks, J. W., & Zimetbaum, P. (2017). Antiarrhythmic drug therapy for rhythm control in atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 22(1), 3-19.
- Whalen, K. (2018). *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins.

HİPERTANSİYONUN FİZYOPATOFARMAKOLOJİSİ

15

Hipertansiyon arteriyel kan basıncı (KB) artışıyla karakterize bir hastalıktır. Kan basıncı organ perfüzyonu için gerekli olduğu halde hipertansiyonun kardiyovasküler hastalıkların (KVH) gelişmesi ve buna bağlı morbidite ve mortalite için en önemli risk faktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda yüksek KB'li hastalarda antihipertansif ilaç tedavisinin KVH riskini ve ölüm olaylarını azalttığı gösterilmiştir. Hipertansiyon tedavisi ile kardiyovasküler olaylara bağlı morbidite ve mortalite azalır.

ETİYOLOJİSİ

Nedeni belirlenemeyen hipertansiyon olayları **esansiyel** veya **primer hipertansiyon**, spesifik nedeni belirlenenler ise **sekonder hipertansiyon** olarak isimlendirilir. Hipertansiyon olaylarının yaklaşık %90'ı primer hipertansiyon iken %10'u sekonder hipertansiyondur. Renal arter daralması, aort darlığı, feokromasitoma, Cushing hastalığı ve primer hiperaldosteronizmi içeren sekonder hipertansiyon nedenleri Tablo 15-1'de verilmiştir.

Çoğu olayda kalp debisi normal olsa bile, kan basıncı artışı arterlerde kan akışına karşı rezistansa bağlı olarak gerçekleşir. Bununla birlikte artan kan basıncının birçok faktörün kombinasyonu şeklinde ortaya çıktığı görülür. Hipertansiyonun gelişmesinde genetik faktörler, psikolojik stres, çevre ve diyet faktörleri (tuz alımının artışı, K^+ ve Ca^{2+} alımının azalması) katkı sağlamaktadır.

Esansiyel hipertansiyonun yaklaşık %30'unun genetik nedenlere bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Birkaç gendeki mutasyon, hipertansiyonun etiyolojisinde yer alabilir. Anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim, β_2 adrenoreseptör ve α -addusinle (bir hücre proteini) ilgili genlerin fonksiyonlarındaki bozuklukların esansiyel hipertansiyon nedenlerine katkı sağladığı görülür.

FİZYOPATOLOJİSİ

Sistemik Kan Basıncının Düzenlenmesi

Arteriyel kan basıncı (AKB) milimetre cıva (mmHg) olarak ölçülen arteriyel lümen içi basınçtır. Sistolik (SB) ve diyastolik (DB) basınç olmak üzere iki AKB değeri bulunmaktadır. SB kalp kontraksiyonu süresince aort kapağı açık iken sağlanan pik değeri gösterir. DB ise aort kapağı kapalı iken sol ventrikül kontraksiyonundan sonra sağlanır. SB ile DB arasındaki fark nabız basıncı olarak isimlendirilir ve arteriyel duvar geriliminin ölçüsüdür. Ortalama arteriyel basınç (OAB) tüm kalp siklusundaki ortalama basınçtır. Kalp siklus süresinin üçte ikisi diyastolde üçte biri ise sistolde geçer. Bu nedenle OAB aşağıdaki denkleme göre hesaplanır:

$$OAB = (SB \times 1/3) + (DB \times 2/3)$$

veya

$$OAB = DB + 1/3 (SB - DB)$$

AKB kan akışı ile buna olan direnç arasındaki etkiyle oluşur. Arteriyel kan basıncı, kalp debisi (KD) ve sistemik vasküler rezistans (SVR) ile belirlenir:

$$AKB = KD \times SVR$$

SB'nin ana belirleyicisi KD, DB'nin ise SVR'dir. KD sırasıyla atım hacmi, kalp hızı ve venöz kapasitansın bir fonksiyonudur. Normal fizyolojik şartlarda AKB kalp ritmine, otonom sinir sistemi tonusuna, humoral mekanizmalara bağlı olarak gün içinde dalgalanma gösterir. KB uyku boyunca en düşük değerdedir, bunu uyanmadan birkaç saat önce ani yükselme izler, gün ortasında ise en yüksek değere ulaşır. KB fiziksel aktivite veya duygusal stres ile akut olarak artar.

AKB fizyolojik reflekslerle düzenlenmesine bağlı olarak oldukça dar sınırlar içinde sürdürülür. Bu refleksler hem kısa hem de uzun süreli kontrol mekanizmaları olarak AKB ve kardiyovasküler

Tablo 15-1: Hipertansiyonun sekonder nedenleri			
Hastalıklar		İlaçlarla ilgili özel durumlar	
Kronik böbrek hastalığı	Paratiroid hastalığı	β bloker veya santral etkili α agonistlerin birdenbire kesilmesi	
Cushing sendromu	Feokromositoma	Feokromositoma tedavisinde ilk kez α blokersiz β bloker kullanımı	
Aort koarktasyonu	Primer hiperaldosteronizm	Monoamin oksidaz inhibitörlerinin tiramin içeren gıdalar ve bazı ilaçlarla birlikte kullanımı	
Obstrüktif uyku apnesi	Renovasküler hastalık	Aşırı alkol kullanımı	
Tiroit hastalığı		Gıda maddelerinin aşırı tüketimi	
İlaçlar		Sodyum	Meyan kökü
Amfetaminler	Eritropoezi stimüle eden ajanlar	Uyuşturucular	
Antivasküler endotelin büyüme faktör ajanlar	Östrojen içeren oral kontraseptifler	Kokain ve kokain yoksunluğu	Anabolik steroidler
Kortikosteroidler	NSAİİ'ler	Metamfetamin	Ergot içeren bitkisel ürünler
Kalsinörin inhibitörleri	Testosteron	Efedra alkaloidleri (örneğin Ma huang), "bitkisel ekstazi", diğer analoglar	Sarı kantaron (St. John's worth)
Dekonjestanlar	Diğerleri: desvenlafaksin, venlafaksin, bupropion		
Ergot alkaloidleri			
Tablo, DiPiro, Joseph T., et al. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education, (2020) kitabından uyarlanmıştır.			

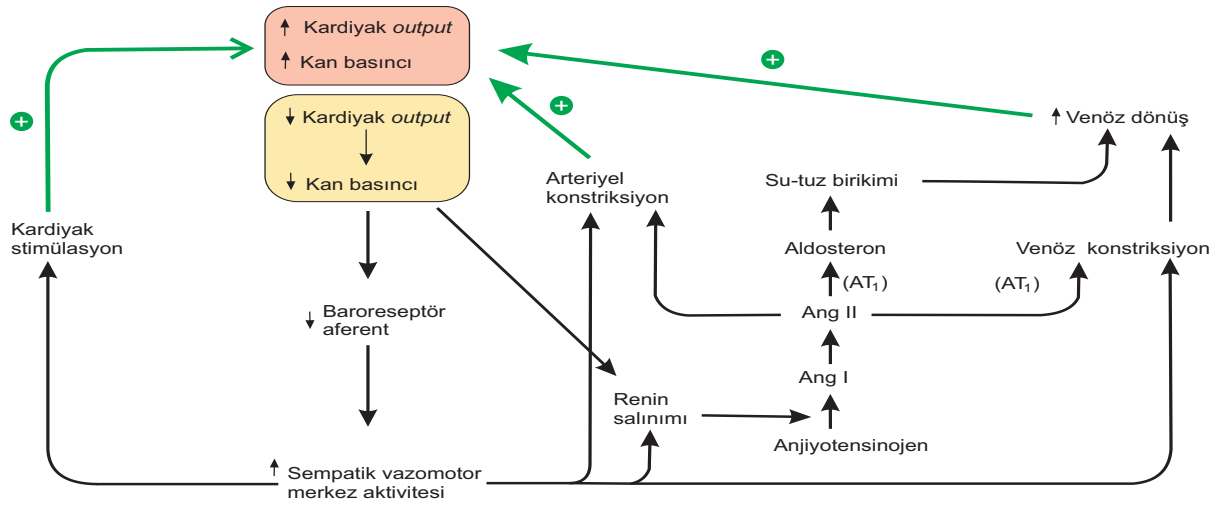
fonksiyonda akut ve kronik değişikliklerle başlar. AKB'yi düzenleyici sistemler **otonom sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve damar endotelinden salınan lokal kimyasal mediyatörleri** içerir (Şekil 15-1).

Otonom sinir sistemi birkaç yolla AKB'yi düzenler: (1) Kalpte sempatik sinir sistemi miyokardiyal kontraktileti ve kalp hızını arttırmak için β -adrenoreseptörleri etkileyerek KD ve AKB artışına, parasempatik sinir sistemi ise kalp hızını azaltmak için muskarinik reseptörleri etkileyerek KD ve AKB azalışına sebep olur. (2) Arteriyel damarlarda sempatik sinir stimülasyonu postsinaptik α_1 -adrenoreseptörlerin uyarılması ile arteriyollerin vazokonstriksiyonuna neden olur. Bu, AKB'yi arttırmanın yanında kalbin ardyükünü de arttırır. KD, β_1 -adrenoreseptörlerin kardiyak kontraktileti arttırmasıyla sürdürülür. (3) Venöz damarlarda postsinaptik α_1 -adrenoreseptörlerin sempatik uyarılması venlerin kontraksiyonuna neden olur. Bu, kalbe venöz dönüşü (önyük) arttırır, KD ve AKB'yi yükseltir.

Otonom sinir sistemi normalde AKB'nin akut düzenlenmesinden sorumludur. Sistemik KB'deki değişim aorta ve karotis arterlerdeki baroreseptörler (gerilim reseptörler) ile belirlenir. KB arttığında baroreseptörlerin gerilimi kardiyovasküler sisteme otonomik akışı kontrol eden medulladaki düzenleyici bölge olan nucleus tractus solitarius (NTS) affarent sinir impulsları arttırır. Affarent impulslardaki artış rostral ventrolateral medullanın (RVLM) sempatik sinir sistemi aktivitesini inhibe eder ve vagal nukleus (VN) ile parasempatik sinir sistemi aktivitesini arttırır, KB normale döner. KB düştüğünde ise tersi oluşur (Şekil 15-2).

KB azalmasında daha yavaş kompensatuvar mekanizma böbreğin jukstaglomerular bölgesinden **renin salıverilmesi**yle başlatılır. Renin salıverilmesine yol açan ana uyarılar azalan renal perfüzyon, distal renal tübülde azalan sodyum konsantrasyonu ve β_1 -adrenoreseptör uyarısıdır (Şekil 15-3)

Renin dolaşımdaki substratı anjiyotensinojen üzerinde etkili olan ve decapeptit anjiyotensin I'in salıverilme-



Şekil 15-1: Kan basıncının düzenlenmesi. Görsel, Waller, Derek G., Anthony Sampson, and Andrew Hitchings. *Medical pharmacology and therapeutics*. Elsevier Health Sciences, (2021) kitabından uyarlanmıştır.

sini sağlayan bir proteazdır. Anjiyotensin I, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) ile oktapeptit anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II üretiminde ADE'nin rol almadığı birkaç ilave enzimatik yolak (ör. şimaz) da vardır. AngII spesifik AT1 ve AT2 reseptörlerle farklı dokularda etkili olur. AT1 reseptörü böbrek, beyin, miyokard, perifer damarlar ve adrenal bezde bulunur. Bu reseptörler kardiyovasküler ve renal fonksiyon için önemli olan çoğu cevaba aracılık eder. AT2 reseptör adrenal medulla, uterus ve beyinde bulunur. AT2 reseptörlerin uyarılması KB düzenlenmesini etkilemez. Anjiyotensin II, AT2 reseptörde AT1 reseptör üzerindeki bazı etkilerine zıt olan ilave etkilere sahiptir (Şekil 15-4).

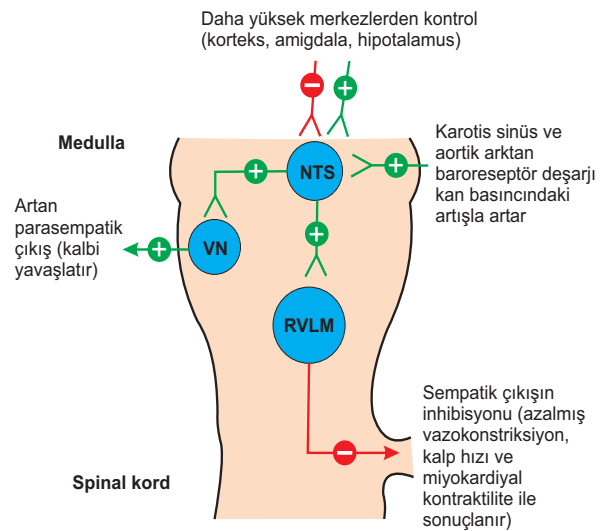
AT1 reseptörü üzerindeki etki vazokonstriksiyonla sonuçlanır ve santral sempatik akışın uyarılması ve nöradrenalinin (NA) presinaptik nöronal salıverilmesini kolaylaştırarak sempatik sinir tonusunu artırır. Anjiyotensin II adrenal korteksten aldosteron salıverilmesini sağlayarak distal tübülde K⁺ kaybına ve su-tuz retansiyonuna yol açar. Bu nedenle anjiyotensin II ve aldosteron vazokonstriksiyon ve dolaşan kan hacmini artırarak KB'yi artırır.

Vasküler tonus ve kan hacminin kontrol edilmesinde rol alan ilave mekanizmalar natriüretik peptitler, antidiüretik hormon, prostaglandinler, bradikinin, nitrik oksid (NO), endotelin ve adenozin gibi hormonlar ve metabolitleri kapsar.

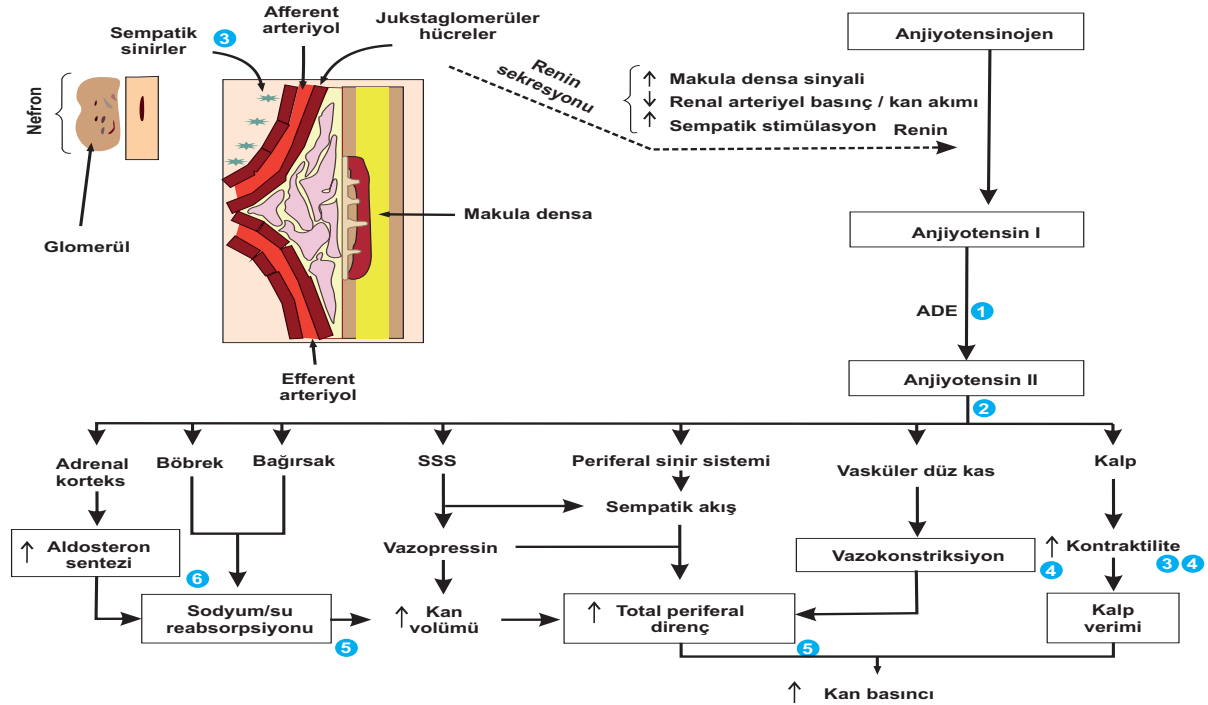
Hipertansiyona Katkı Sağlayan Mekanizmalar

Birçok fizyolojik faktör KB'yi kontrol eder ve bu faktörlerin anormaliteleri esansiyel hipertansiyonun oluşumuna katkı sağlar. Bunlar **humoral (RAA sistemi, natriüretik hormon)** ve **nöral mekanizmalar, periferel otoregülatuar unsurlar, damar endotelial mekanizmalar ve elektrolitleri (sodyum, kalsiyum)** kapsar.

Humoral Mekanizmalar



Şekil 15-2: Santral sinir sisteminde kan basıncının düzenlenmesi. Görsel, Waller, Derek G., Anthony Sampson, and Andrew Hitchings. *Medical pharmacology and therapeutics*. Elsevier Health Sciences, (2021) kitabından uyarlanmıştır.



Şekil 15-3: RAAS fizyopatofarmakolojisi. (1) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, (2) Anjiyotensin reseptör blokerleri, (3) Beta blokerler, (4) Kalsiyum kanal blokerleri, (5) Diüretikler, (6) Aldosteron reseptör antagonistleri. *Görsel, DiPiro, Joseph T., et al. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education, (2020) kitabından uyarlanmıştır.*

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi, natriüretik hormon ve hiperinsülinemiye kapsayan birkaç humoral anormalite esansiyel hipertansiyon gelişmesinde rol oynar.

Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonuyla dolaşımdaki düzeyleri yükselen anjiyotensin II, pressör ve hacim üzerindeki etkileri ile SVR ve KB'yi artırır. Aldosteron **miyokardiyal fibrozis ve vasküler disfonksiyona yol açan doku remodelingini hızlandırarak** diğer kardiyovasküler hastalıkların (ör. kalp yetmezliği, miyokardiyal enfarktüs, renal hastalık) fizyopatolojisinde zararlı etkiye de sahiptir

Kalp ve beyin lokal RAAS içerir. Kalpte, anjiyotensin II anjiyotensin I konvertaz (insan şimaz) ile oluşur. Bu enzim ADE inhibitörleri ile bloke edilmez. Miyokardiyal RAAS aktivasyonu kardiyak kontraktileti ve kalp hipertrofisini uyarır. Beyinde, anjiyotensin II hipotalamus ve hipofiz hormonlarının üretimini ve salıverilmesini düzenler ve medulla oblongatadan sempatik akışı artırır.

RAAS aktivasyonuna yol açan vücuttaki herhangi

bir bozukluk kronik hipertansiyonu açıklayabilir.

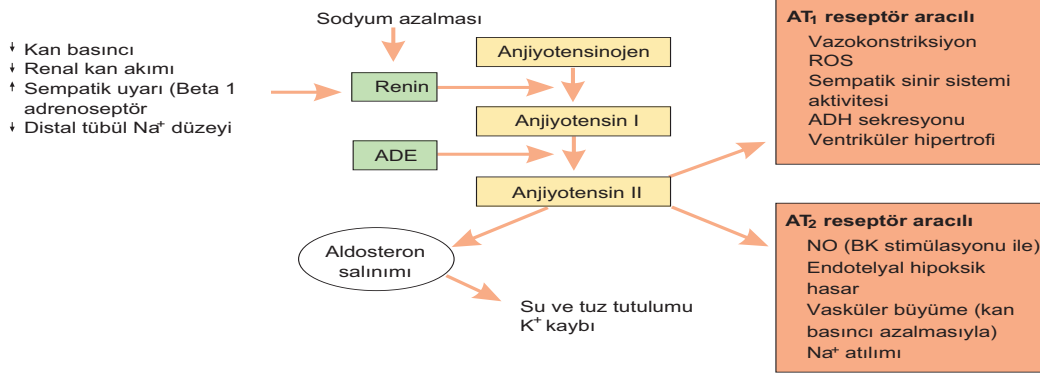
Natriüretik peptitler böbrek toplayıcı kanalların lümenine bakan yüzündeki reseptörlerini (NPR) aktive ederek hücre içi sGMP konsantrasyonunu arttırırlar. Artan sGMP düzeyleri sodyum kanallarını (CNGC) ve Na-K-ATPaz'ı inhibe ederek sodyum ve suyun idrarla atılımını arttırır. Bu peptitler ayrıca arteriyoler düz kas hücrelerinde sodyumun Na-K-ATPaz ile hücre dışına aktif transportunu bloke ederek intraselüler sodyum konsantrasyonunu dolayısıyla da vasküler tonus ve KB'yi arttırabilirler (Şekil 15-5).

Nöral Mekanizmalar

KB düzenlenmesinde rol alan otonomik sinir lifleri, adrenerjik reseptörler, baroreseptörler ve santral sinir sistemi yapılarının herhangi birinde meydana gelen bozukluk kronik olarak KB'yi arttırabilir. Bu yapıların birindeki bozukluk diğerlerinin normal fonksiyonunu etkiler. Bu nedenle ortaya çıkan kümülatif anormaliteler esansiyel hipertansiyon gelişimine yol açabilir.

Perifer Otoregülatuvar Unsurlar

Renal veya doku otoregülatuvar sistemlerdeki



Şekil 15-4: Anjiyotensin II üretimi ve reseptör aracılı etkileri. Görsel, Waller, Derek G., Anthony Sampson, and Andrew Hitchings. *Medical pharmacology and therapeutics*. Elsevier Health Sciences, (2021) kitabından uyarlanmıştır.

anormallikler hipertansiyona neden olur. Böbrekler genelde basınç-volüm adaptif mekanizma ile normal KB'yi sürdürür. KB düştüğünde böbrekler sodyum ve su retansiyonunu artırarak plazma hacmini ve KB'yi artırırken KB arttığında renal sodyum ve su atılımı artırarak plazma hacmi ve kalp debisi azaltılır.

Dokuların oksijenasyonu lokal otoregülatuar sistemlerle sürdürür. Doku oksijen talebi normalin altına düştüğünde lokal arteriyoller yataklar nisbeten vazokonstriksiyonda kalır. Fakat artan metabolik talep arteriyoller vazodilatasyon meydana getirerek kan akışı ve oksijen sunumunu artırır ve sistemik vasküler rezistans düşer.

Renal adaptif mekanizmalardaki intrinsik bozukluklar, KB normal olduğunda bile, plazma hacim genişlemesi ve perifer dokulara kan akışında artışa yol açar. Dokularda artan kan akışını baskılamak için vazokonstriksiyon gerçekleşir. Bu etki SVR artışıyla sonuçlanır, devam ederse arteriyol duvarlarının kalınlaşmasına ve lümende daralmaya neden olur. SVR artışı esansiyel hipertansiyonda en önemli fizyopatolojik olaydır.

Damar Endotelial Mekanizmalar

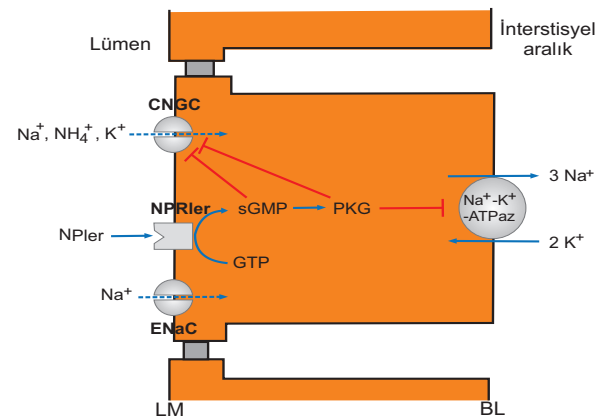
Damar endoteli, damar tonusu ve KB düzenlenmesinde önemli rol oynar. Düzenleyici fonksiyonlar endotel hücrelerden sentezlenen vazoaktif maddeler tarafından gerçekleştirilir. Vazodilatör maddelerin (ör. nitrik oksid, prostasiklin, bradikinin) lokal sentezindeki eksiklik veya vazokonstriktör maddelerin (ör. anjiyotensin II ve endotelin I) aşırılığı esansiyel hipertansiyon, ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıklara

katkı sağlar. Hipertansiyonlu hastalarda, endotel tarafından sentezlenen ve çok güçlü bir vazodilatör olan nitrik oksit eksikliği sık görülür.

Elektrolitler

Yüksek sodyum içeren diyetin inme ve hipertansiyon riskini artırdığı ve hipertansiyon hastalarında diyet sodyum kısıtlamasının KB'yi düşürdüğü gösterilmiştir. Buna karşın çok düşük düzeyde sodyum içeren diyet de RAA sisteminin aktivasyonuna neden olarak hipertansiyona yol açar. Aşırı sodyumun hipertansiyona yol açtığı gerçek mekanizma bilinmemektedir bununla birlikte sodyuma bağlı kan hacmi artışının etkili olduğu düşünülmektedir.

Kalsiyum ve potasyumdaki değişiklikler de hipertansiyonun patogeneğinde önemli rol oynayabilir. Di-



Şekil 15-5: Natriüretik peptitlerin etki mekanizmaları. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

Tablo 15-2: 2019 Türkiye Hipertansiyon Uzlaş Raporu'na göre erişkinlerde hipertansiyon sınıflandırılması

Sınıflandırma	Kan basıncı (mmHg)	
	Sistolik	Diastolik
Normal	<120	<80
Artmış	120-139	80-89
Hipertansiyon, evre 1	140-159	90-99
Hipertansiyon, evre 2	≥160	≥100
Hipertansif kriz	>180	>110

yet kalsiyum eksikliği sonucunda intraselüler ve ekstraselüler kalsiyum arasındaki dengenin bozulması ve intraselüler kalsiyum konsantrasyonunda artışa bağlı olarak vasküler düz kas tonusu artabilir. Diyetle potasyum alımı sodyumun kan basıncı üzerindeki etkisini azaltabilir. Potasyumdaki azalma ise SVR'yi arttırabilir fakat serum potasyum düzeylerindeki küçük değişikliklerin klinik önemi açık değildir. Değişen kalsiyum ve potasyum düzeyleri hipertansiyon gelişiminde rol oynarken bu elektrolitlerin takviyesiyle kardiyovasküler risk azalmasını gösteren veriler çok sınırlıdır.

HİPERTANSİYONUN SONUÇLARI

Epidemiyolojik veriler KB ile kardiyovasküler olaylar arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Hipertansiyonla ilişkili komplikasyon riskleri (ör. inme, miyokardiyal enfarktüs, angina, kalp yetmezliği, renal yetmezlik) direkt olarak KB düzeyi ile ilişkilidir. Normal KB 115/75 mmHg olarak kabul edildiğinde kardiyovasküler hastalık riski her 20/10 mmHg artış ile iki katına çıkar.

SB artışı, 50 yaş ve üzeri erişkinlerde DB artışından daha fazla kardiyovasküler hastalık oluşum riskine sahiptir. SB artmış (ör. ≥140mmHg) ve DB değişmemiş (ör. <80mmHg) olan hastaların izole sistolik hipertansiyona sahip olduğu düşünülür. İzole sistolik hipertansiyonun arteriyel damarlarda yaşa bağlı fizyopatolojik değişiklikler sonucu olduğu kabul edilir. Bu değişiklikler arteriyel damar uyumunu azaltır ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinde artışa yol açar.

Normal nabız basıncının artışı yaşlı hastalarda aterosklerotik hastalık varlığını gösterir ve arteriyel sert-

liğin artışı anlamına gelir. İzole sistolik hipertansiyonlularda görülen yüksek nabız basınç değerleri direkt olarak kardiyovasküler mortalite riski ile ilişkilidir.

Hipertansiyon kalpte ve dolaşımında ilerleyici yapısal değişiklikler meydana getirir. Hipertansiyonun ana komplikasyonları serebral hemoraji, tromboembolik inme, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, periferik arter hastalığıdır. Hipertansiyona bağlı iskemik komplikasyonlar hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus ve sigara kullanımı ile daha fazla görülür. Hipertansiyonun klinik komplikasyonları ve kardiyovasküler etkileri “hedef organ hasarı” olarak ifade edilir.

Hipertansiyona bağlı olarak arteriyel dolaşımın çoğu kısımlarında ateromatöz plaklar ve intraserebral kan damarlarında mikroanevrizmalar gelişir. Hipertansiyonun devam etmesi sol ventrikülde basınç yükselmesine ve sol ventrikül hipertrofisine (LVH) neden olur. LVH ani ölüme yol açan aritmiler, ejeksiyon fraksiyonu düşmüş (HFrEF) veya korunmuş (HFpEF) kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı için risk faktörüdür.

TEDAVİ

Hipertansiyonlu hastaların antihipertansif ilaçlarla tedavisi önemli klinik yarar sağlar. Hipertansiyon tedavisinin amacı kardiyovasküler ve renal hastalıklara bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır.

Günümüzde normal kan basıncı <120/80 mmHg olarak ifade edilmektedir. Tablo 15-2’de kan basıncı değerlerine göre erişkinlerde hipertansiyon sınıflandırması verilmiştir.

Hipertansiyon teşhisi en az iki ayrı ölçümle yapılmalıdır. Bazen doktor tarafından ölçüm yapılırken kan basıncı yükselebilir. Bu fenomen beyaz önlük veya muayenehane hipertansiyonu olarak ifade edilir. Bu durumun etkisinin varlığını belirlemede 2 yöntem önemlidir. Bunlar evde kan basıncı ölçümü ve ambulator kan basıncı monitörizasyonudur (tansiyon holter). KB klinikte normal, evde yüksek olduğunda ise gizli hipertansiyon fenomeni vardır. Bu durum sürekli hipertansiyonla benzer komplikasyon riskine sahiptir.

Hipertansiyon tedavisi nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavi olarak uygulanır.

Nonfarmakolojik Tedavi

Hipertansiyonlu hastaların tümünde hayat tarzı değişiklikleri yapılmalıdır. Bu değişiklikler SB'de azalma sağlayabilir ve KB artışının ilerlemesini önler.

Kilo kaybı kan basıncının kontrolünde yarar sağlar. Vücut ağırlığının %5 azaltılması obez hastalarda önemli ölçüde KB'yi düşürür. Meyve ve sebzeden zengin, doymuş yağın ve sodyumun azaltıldığı diyetin KB'yi düşürdüğü görülmüştür. Sodyum alımının 2-2.4 g/gün (5-6 g/gün NaCl) düzeyine düşürülmesi önerilmektedir. Potasyumun meyve ve sebzelerle ortalama 4.7 g/gün olmak üzere 3.5-5 g/gün olarak alınması renal fonksiyonu normal olan hastalarda koruma sağlar. Alkol alımı hipertansiyona sebep olur veya kötüleştirir.

Fiziksel aktivitenin (özellikle aerobik aktivitenin) KB'yi düşürdüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte özellikle hipertansiyonla ilişkili ikincil hastalığı olan kişilerin egzersiz programına başlamadan önce hekimlerine danışmaları gerekmektedir. Aerobik fiziksel aktivite 90-150 dk/hafta olarak uygulanabilir.

Sigara içenlerde sigaranın bırakılması KB'yi kontrol etmede faydalıdır. Sigara, ayrıca, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür.

Farmakolojik Tedavi

ADEİ (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri), ARB (anjiyotensin reseptör blokerleri), KKB (kalsiyum kanal blokerleri) ve diüretikler hipertansiyonlu hastalarda ilk hat antihipertansif ilaçlardır. B-blokerler kardiyovasküler olayları azaltmadıklarından ilk hat antihipertansif olarak düşünülmezler. Spesifik komorbiditeye sahip hipertansiyonlu hastalarda kullanılacak antihipertansif ilaç ikili yarar göz önüne alınarak seçilmelidir. Örneğin diyabet hastalığına sahip hipertansiyonlu hastalarda ADEİ veya ARB seçilmelidir. Yaşlı hastalar antihipertansif ilaçlarla ortostatik hipotansiyon için yüksek riske sahiptirler. Bu hastalarda ortostatik hipotansiyon riskini azaltmak için antihipertansif ilaç tedavisine düşük dozlarla başlanmalıdır.

Antihipertansif ilaçlar kan basıncını düzenleyen normal mekanizmalar üzerinde etkilerini gösterirler. Bu ilaçların sınıflandırılması etki mekanizmaları veya etki yerlerine göre yapılır: (1) diüretikler, (2)

sempatolitik ilaçlar, (3) KKB, (4) ADEİ ve ARB, (5) vazodilatörler ve potasyum kanal açıcıları.

Diüretikler

Diüretikler Na^+ (natriürezis) ve su (diürezis) atılımını arttırarak kan hacmini azaltırlar. Kalbin önyükünü azalttıkları için kalp debisi de azalır ve kan basıncı düşer. Tedavi başlangıcında sistemik vasküler rezistans artar fakat 6-8 hafta sonra kalp debisi normale döner ve periferik vasküler rezistans azalır. Vazodilatasyonun ve buna bağlı SVR'nin düşmesinin mekanizması bilinmemektedir. Ancak ekstraselüler sodyum düzeyinin düşmesine paralel olarak damar düz kas hücresi içerisindeki sodyum konsantrasyonu azalır. Bu durum, damar düz kas hücre membranındaki sodyum- Ca^{2+} değiş tokuş mekanizmaları aracılığı ile intraselüler Ca^{2+} düzeylerinin azalmasına yol açar. Buna bağlı olarak damar düz kas hücrelerinin vazokonstriktör uyarılara (noradrenalin, adrenalin ve anjiyotensin gibi) karşı duyarlılığının azaldığı ve bu şekilde vazodilatasyon olduğu kabul edilmektedir. Sodyumun damar sertliği ve nöral reaktiviteyi arttırarak vasküler rezistansa katkı sağladığına inanılmaktadır.

Diüretikler çoğu hastada 10-15 mmHg düzeyinde kan basıncını düşürebilirler ve evre 1 hipertansiyon hastalarında tek başlarına uygun tedavi sağlayabilirler. Daha şiddetli hipertansiyonda diüretikler diğer antihipertansif ilaçlarla kombine şekilde kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda etkilidirler.

Plazma renin düzeyi düşük hipertansiyonlu hastalarda tek başlarına verildiklerinde KB'de belirgin azalma yaparlar. Yüksek renin düzeylerine sahip primer hipertansiyonlu hastalar (%20) ve renovasküler hipertansiyonlu hastalar diüretiklere daha düşük cevap verirler. Çünkü diüretikler plazma renin konsantrasyonunu arttırırlar.

Diüretiklerin kan basıncı üzerindeki yararlı etkileri 3-4 hafta kullanıldıktan sonra görülür. Ödemli hastalarda kıvrım diüretikler tercih edilir.

Diüretik ilaçların farmokokinetiği ve böbreklerdeki etki yerleri diüretik ilaçlar konusunda detaylıca bahsedilmiştir. **Tiyazit diüretikler** renal ve kardiyak fonk-

Tablo 15-3: Hipertansiyon tedavisinde kullanılan diüretiklerin dozları	
İlaç	Doz
Hidroklorotiyazit	12,5-25 mg/gün
Klortalidon	12,5-25 mg/gün
Klortiyazit	125-500 mg/gün
İndapamit	1,25-2,5 mg/gün
Metolazon	1,25-5 mg/gün
Furosemit	20-80 mg/gün

siyonları normal çoğu hipertansiyonlu hastada tercih edilir. Güçlü etkiye sahip **kıvrım diüretikler** (furosemit, bumetanit, torsemit); renal yetmezlikli, glomerüller filtrasyon hızı 30ml/dk. ve altında olan, Na^+ retansiyonunun belirgin olarak arttığı kalp yetmezliği veya sirozlu, şiddetli hipertansiyonlu hastalarda etkilidir. **K^+ tutucu diüretikler** (spironolakton, eplerenol) diğer diüretiklerin neden olduğu K^+ kaybını azaltmak ve etkilerini arttırmak amacıyla bu ilaçlarla birlikte kullanılırlar. Özellikle aldosteron reseptör antagonistleri kalp yetmezlikli hastalarda kalp fonksiyonu üzerinde önemli etkilere de sahiptir. Dirençli hipertansiyonda ilk seçenek, mevcut tedaviye eklenen spiranolaktondur (25-50 gün). Çünkü bu hastaların önemli bir kısmında (>%20) hiperaldosteronizm vardır. Tablo 15-3'de bazı diüretiklerin hipertansiyon tedavisinde kullanıldıkları dozları verilmiştir.

Sempatolitik İlaçlar

Bu gruptaki ilaçlar sempatik sinir sistemi üzerinde etkili olduğu bölgeye göre sınıflandırılırlar. Bu nöroanatomik sınıflandırma ilaçların kardiyovasküler etkilerindeki belirgin farklılığı açıklar.

Sempatolitik ilaç alt grupları farklı yan tesirlere sahiptirler. Santral sinir sistemi üzerinde etkileri ile kan basıncını düşüren ilaçlar sedasyon ve mental depresyona neden olur ve kâbus gibi uyku bozukluklarına yol açarlar. Otonom gangliyonlarda iletimi inhibe ederek etkili olan ilaçlar (gangliyon blokeri) parasempatik ve sempatik inhibisyona bağlı belirgin yan tesirler meydana getirirler. Sempatik sinir sisteminde norepinefrinin salıverilmesini azaltarak etkili olan ilaçlar cerrahi sem patektomiye benzer etkilere neden olurlar (ejekülasyon

inhibisyonu, postural hipotansiyon). Postsinaptik adrenerjik reseptörleri bloke eden ilaçlar ise bağlandıkları reseptöre bağlı selektif etki oluştururlar.

Sempatik fonksiyonları değiştirerek kan basıncını düşüren tüm ilaçlar adrenerjik sinirlere bağlı olmayan kompensatuvar mekanizmaların aktivasyonuna sebep olabilirler. Böbreklerden sodyum retansiyonu ve hacim artışı bu ilaçların tek başlarına kullanıldıklarında antihipertansif etkilerini sınırlar. Bunun için sempatolitik antihipertansif ilaçlar diüretiklerle birlikte kullanıldıklarında daha etkilidir.

I. Alfa-Adrenerjik Reseptör Blokerleri

Fenoksibenzamin ve **fentolamin** gibi selektif olmayan α -adrenerjik reseptör blokerleri ortostatik hipotansiyon oluşturmaları ve uzun süreli kullanıldıklarında hipertansif etkilerine karşı tolerans geliştiği için esansiyel hipertansiyonun rutin tedavisinde kullanılmazlar. Fenoksibenzamin α_1 reseptörlerine α_2 reseptörlerden daha fazla, fentolamin ise iki reseptöre de eşit düzeyde etkilidir. Bu ilaçlar refleks taşikardi yaparlar. Bu taşikardi meydana getirmiş oldukları hipotansiyona ve α_2 adrenerjik reseptörleri bloke ederek sinir ucundan noradrenalin salıverilmesini arttırmalarına bağlıdır.

Nonselektif ilaçlardan fentolamin ve fenoksibenzamin, feokromasitoma ve katekolamin aşırı salıverilmesine neden olan durumların teşhis ve tedavisinde yararlıdırlar.

Bu grupta hipertansiyon tedavisinde kullanılan **prazosin**, **terazosin** ve **doksazosin** arteriyol ve venüllerde selektif olarak α_1 reseptörünü bloke ederek antihipertansif etkilerini meydana getirirler. Bu ilaçlar **fentolamin** gibi nonselektif α -antagonistlerden daha az refleks taşikardi meydana getirirler. Selektif α_1 reseptör blokerleri norepinefrin salıverilmesini inhibe eden α_2 reseptörleri etkilemezler; buna karşın fentolamin presinaptik ve postsinaptik α -reseptörleri bloke eder, sempatik nöronların refleks aktivasyonuna neden olur, β reseptör üzerine mediyatörün daha fazla salınmasını sağlar ve sonuçta daha fazla kardiyak akselasyona neden olurlar.

Alfa₁ reseptörleri selektif olarak bloke eden ilaçlar ayakta iken yatar pozisyonundan daha fazla kan basıncını azaltırlar ve ortostatik hipotansiyon oluştururlar. Kal-

Tablo 15-4: Alfa₁ bloker ilaçların yarılanma ömürleri, endikasyonları ve dozları

İlaçlar	t _{1/2} (saat)	Endikasyonları	Dozları
Alfuzosin	3-5 saat	Benign prostat hiperplazisi	10 mg tablet, günde 1 defa
Doksazosin	20 saat	Hipertansiyon	16 mg maksimum günlük doz
		Benign prostat hiperplazisi	4-8 mg/gün
Prazosin	3 saat	Hipertansiyon	Başlangıç dozu: 1 mg kapsül günde 2-3 defa İdame dozu: 3-15 mg toplam doz 2-4 doza bölünerek Maksimum doz: 20 mg
		Hipertansif acil	10-20 mg/doz, 30 dk.'da bir tekrarlanabilir.
		Raynaud fenomeni	0,5-3 mg günde 2 defa
Silodosin	11-18 saat	Benign prostat hiperplazisi	8 mg/gün dozda kullanılır.
Tamsulosin	17-22 saat	Benign prostat hiperplazisi	0,4 mg/günlük doz, postprandiyal 30.dk.'da kullanılır. Tedaviye cevap vermeyenlerde 2 hafta sonra 0,8 mg/günlük doza geçilebilir.
Terazosin	9-12 saat	Hipertansiyon	Uyumadan önce 1 mg/doz ile başlanır. Kademeli olarak 20 mg/doz'a kadar artırılabilir.
		Benign prostat hiperplazisi	Uyumadan önce 1 mg/doz ile başlanır. Çoğu hastada 10 mg/doz yeterli cevap oluşturur. Lüzum halinde 20 mg/doz'a kadar artırılabilir.

bin hem önyükünü hem de ardyükünü azaltırlar. Benign prostat hiperplazisi varlığında HT için öncelikli tedavi seçeneğidir. Arteriyol ve venler üzerindeki etkileri sodyum nitroprusitinkine benzerdir.

Bu ilaçlar su ve tuz retansiyonuna neden olurlar. Bu nedenle diüretiklerle birlikte kullanılmalıdır. Su ve tuz tutucu etkileri meydana getirmiş oldukları vazodilasyona bağlı renin salınımı arttırmalarına bağlıdır. Beta blokerlerle birlikte kullanıldıklarında etkileri artar. Prostatik hiperplazi gibi mesane obstrüksiyonu semptomları olan hastalarda yararlı etkilere sahiptirler. Benign prostat hiperplazisi olan hastalarda ve periferik damar hastalıklarında (Raynaud sendromu) kullanılırlar.

Alfa₁ selektif bloke edici ilaçlar **ilk doz senkopu**na neden olurlar. Bu sebeple başlangıç dozları düşük tutulmalı ve gece yatarken verilmelidir. Böylece ortostatik hipotansiyon etkilerine karşı tolerans sağlanır. Tablo 15-4'de prazosin, terazosin, doksazosin gibi α_1 selektif blokerlerin yarılanma ömürleri, endikasyonları ve dozları verilmiştir.

II. Santral Etkili Sempatolitik İlaçlar

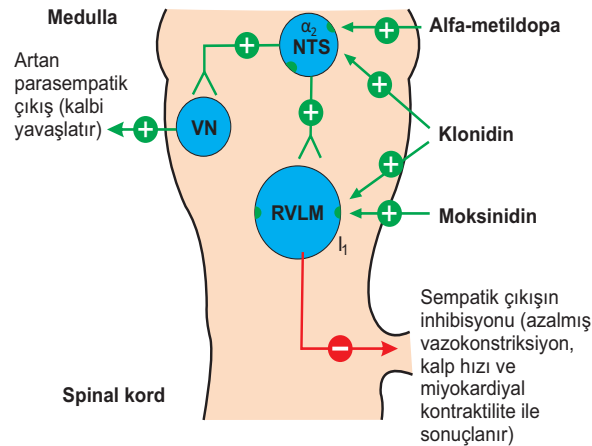
Santral etkili sempatolitik ilaçlar kardiyovasküler sisteme otonomik akışı kontrol eden medulladaki düzenleyici bölge olan **nucleus tractus solitari**ustaki

(NTS) α_2 (klonidin, α metil dopa) ve **rostral ventrolateral medullaki** (RVLM) imidazolin 1 (I₁) reseptörlerinin (klonidin, moksanidin) uyarılması ile santral sempatik çıkışı azaltarak etkili olurlar (Şekil 15-6). Bu ilaçlar sempatik sinirler üzerinde direkt etkili olan ilaçlar (α bloker veya gangliyon bloker) gibi postural hipotansiyona neden olmazlar.

Klonidinin santral sempatik inhibitör etkisi NTS'deki α_2 ve RVLM'deki imidazolin 1 reseptörlerini aktive etmesine bağlıdır (Şekil 15-6). Beyin sapındaki α_2 adrenoreseptörler periferdekilerin aksine presinaptik bölgede değil, postsinaptik bölgededir.

Klonidin sindirim kanalından iyi absorbe edilir ve pik plazma konsantrasyonları oral dozdan 3-5 saat sonra oluşur. Plazma proteinlerine %20-40 oranında bağlanır. Dozun yaklaşık %50'si karaciğerde metabolize edilir. Değişmemiş şekli ve metabolitleri idrarla atılır. Eliminasyon yarı ömrü 6-24 saat arasındadır ve renal yetmezlikli hastalarda 41 saate kadar çıkar. Klonidin plasentaya geçer ve sütle atılır.

Transdermal uygulandığında terapötik plazma konsantrasyonlarına 2-3 günde ulaşır ve oral dozla sağlanan plazma konsantrasyonlarına eşittir. Flaster çıkarıldıktan sonra terapötik plazma konsantrasyonla-



Şekil 15-6: Santral etkili sempatotolitik ilaçların etki yerleri.

Görsel, Waller, Derek G., Anthony Sampson, and Andrew Hitchings. *Medical pharmacology and therapeutics*. Elsevier Health Sciences, (2021) kitabından uyarlanmıştır

rı yaklaşık 8 saat devam eder ve birkaç gün içerisinde yavaşça azalır.

Hipertansiyon tedavisinde klonidin hidroklorür başlangıçta günde üç kez oral 50-100 mcg'dır. Doz 2-3 günde bir cevaba göre artırılır; genel idame dozu 300-1200 mcg/gün'dür fakat gerektiğinde 1800 mcg/gün'e kadar çıkabilir. Klonidin haftada bir kez uygulanan modifiye-saliverici preparatları veya günde 100-300 mcg ilaç salıveren transdermal preparatları bulunur.

Klonidin hidroklorür hipertansif krizlerde, genelde 150-3000 mcg dozlarda, 10-15 dakikadan az olmayan sürede yavaş İV infüzyonla verilir. Genelde etkisi 10 dk. içerisinde görülür fakat enjeksiyon hızlı yapılırsa geçici hipertansiyon hipotansiyona üstün gelir. Hipotansif etkisi uygulandıktan 30-60 dk. sonra maksimuma ulaşır. Etki süresi 3-7 saattir ve 750 mcg'a kadar 24 saat İV verilebilir. Acil durumlarda oral verildiğinde hızlı hipotansif etkiye ulaşamadığından, kan basıncı kontrol edilene kadar 100-200 mcg'lık başlangıç dozu-nu saat başı 50-100 mcg verilmesi izler (500-800 mcg).

Migren veya nökseden vasküler baş ağrısının profilaktik tedavisinde ve menapozal sıcak basmasında günde iki kez 50 mcg'lık dozu oral yolla verilebilir. Etki yetersizse günde iki kez 75 mcg'a çıkarılır.

Şiddetli kanser ağrısı kontrolünde klonidin hidroklorür 30 mcg/saat başlangıç dozunda opioidlerle birlikte devamlı epidural infüzyonla verilebilir.

Klonidin farklı anksiyete bozukluklarının tedavisinde araştırılmaktadır. Panik bozukluklarda ve anksiyete tedavisinde son basamak ilaç olarak yararlı olabileceği düşünülmektedir. Posttravmatik stres bozukluklarında da yararlı olabileceği bildirilmektedir.

Klonidinin sempatik inhibisyonu bağı kalp hızını azaltması sebebiyle atriyal fibrilasyon tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Klonidinin antidiyareik özelliklere sahip olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Klonidin enterositlerde α_2 adrenoreseptörleri uyararak sıvı ve elektrolit absorpsiyonunu artırır ve anyon salgılanmasını inhibe eder. Ayrıca bağırsak motilitesi ve rektal sfinkter tonusu değiştirebilir.

Klonidin, antipsikotik (nöroleptik) ilaçların neden olduğu akatizi ve tardif diskinezi semptomlarını gidebilir fakat sedasyon ve hipotansiyon etkileri kullanımını sınırlandırmaktadır.

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve Tourette sendromlu hastalarda metilfenidat gibi stimulanlarla birlikte kullanıldığında bu ilaçların tek başlarına kullanılmalarından daha etkili sonuçlar bildirilmiştir.

Menopozal semptomların tedavisinde hormon replasman tedavisi uygulanamayan hastalarda klonidin vazomotor semptomları önlemek için kullanılabilir.

Klonidin otonomik nöropatili ve glokomlu hipertansif hastalarda brimonidin ve betaksolol göz damlalarına bağlı ortostatik hipotansiyonda yararlı etkiler gösterir.

Klonidinin omurilikte α_2 adrenerjik reseptör agonist etkisiyle analjezi meydana getirdiği düşünülmektedir. Postoperatif ağrı, doğum ağrıları, kanser ağrısı, nöropatik ağrı gibi farklı ağrı türlerinde kullanılmaktadır. Özellikle, opioitler veya lokal anesteziklerle birlikte verildiğinde daha etkilidir. Epidural, intratekal, İV, İM ve transdermal şekilde kullanılabilir.

Klonidin santral katekolamin saliverilmesini süprese ettiğinden feokromasitoma teşhisinde kullanılır.

Klonidin; sedatif, anksiyolitik ve aneljezik etkilerinden dolayı preoperatif olarak verilmektedir. Preoperatif kullanımının çocuk ve kadınlarda postoperatif

kusma insidansını azalttığı gösterilmiştir. Klonidinin perioperatif strese bağlı sempatik aktivasyonu inhibe ederek kalbin oksijen tüketimini ve perioperatif miyokardiyal iskemi riskini azalttığı gösterilmiştir. Klonidin hipotalamustaki ısı merkezini etkileyerek postoperatif sıcaklık düşüşünün de kontrolünü sağlar.

Klonidin alkol ve opioit yoksunluk sendromunda da etkilidir. Sempatik hiperaktivite bu sendromun belirtilerinin oluşmasına katkı sağlar. Klonidin sempatik hiperaktiviteyi normale döndürebilir. Yoksunluk sendromlarının tedavisinde günde 3 kez 6 µg/kg dozunda verilir. Günümüzde klonidinden daha az hipotansiyona neden olan lopeksidin adlı klonidin benzeri ilaç tercih edilebilir. Lopeksidin oral yolla günde iki kez 0,2-1,2 mg verilir; 7-10 günlük uygulama genelde yeterlidir.

Metildopa (L-α-metil-3-4-dihidroksifenilalanin) hipertansiyon tedavisinde kullanılan santral etkili antihipertansif bir ilaçtır. L-dopa analogudur ve uygulandıktan sonra α-metildopamin ve α-metilnorepinefrine dönüşür. **α-Metilnorepinefrin** yalancı mediyatör olarak NTS'deki α₂ adrenerjik reseptörleri uyarır ve santral sempatolitik etkisini gösterir.

Metildopa oral verildiğinde aminoasit aktif transport sistemi ile absorbe edilir. Ortalama biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir ve bireyler arasında farklılık gösterir. Yaygın bir şekilde metabolize edilir. Değişmemiş şekli ve O-sülfat konjugatı idrarla atılır. Kan-beyin engelini geçer.

Metildopa evre 1 hipertansiyon tedavisinde genelde bir tiyazit diüretikle birlikte kullanılır. Oral yolla günde 1,5-2 g dozunda verilir. Etil esterlerinden hazırlanan enjeksiyonluk müstahzarları 250-1000 mg İV dozunda verildiğinde kan basıncında 4 saat sonra başlayan ve 10 saat kadar süren bir düşmeye neden olur.

Metildopa güvenliliği ve etkililiği yeterli düzeyde olduğundan gebelik hipertansiyonunda tercih edilir.

En sık görülen yan tesirleri ortostatik hipotansiyon, yorgunluk hissi, sedasyon ve erkek seksüel işlev bozukluğudur. Metildopanin hepatotoksik ve hematolojik yan tesirleri de bulunmaktadır. Metildopa tedavisine bağlı ödem ve tolerans gelişmesi tiyazit diüretikler kullanılarak azaltılabilir.

Metildopa yaşlılarda, karaciğer ve renal yetmezlikli hastalarda, Parkinsonlu hastalarda, hemolitik anemi veya depresyon hikayesi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Akut karaciğer hastalığı olan veya aktif depresyonlu hastalarda verilmemelidir. Feokromasitomali hastalarda tavsiye edilmemektedir.

İlk 6-12 haftalık tedavide, periyodik kan sayımları ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Metildopa akut porfiri nöbetlerine neden olabilir ve porfiryalı hastalarda kullanılmamalıdır.

Metildopanin hipotansif etkisi diüretikler, diğer antihipertansifler ve hipotansif etkili ilaçlarla potansiyelize olur. Sempatomimetikler ise hipotansif etkisini antagonize ederler.

Moksanidin, RVLM'de imidazolin 1 (I₁) reseptörlerini uyararak etki gösteren santral etkili bir antihipertansif ilaçtır. Moksanidinin diğer santral etkili ilaçlardan (klonidin ve metildopa) farkı presinaptik α₂ adrenoreseptörlere düşük afiniteye sahip olmasıdır. Moksanidin kısa yarı ömre (2-3 saat) fakat I₁ reseptörleri için yüksek afinitesini gösteren uzun etki süresine sahiptir. Yan tesirleri arasında ağız kuruluğu, bulantı, yorgunluk, baş ağrısı ve baş dönmesi bulunur.

Santral etkili sempatolitiklerden **guanabenz** ve **guanfazin** gibi ilaçların farmakolojik özellikleri otonom sinir sistemi farmakolojisi bölümünde detaylı bahsedilmiştir.

III. Beta Adrenerjik Reseptör Blokerleri

Beta blokerler antianjinal, antiaritmik ve antihipertansif ilaç olarak kullanılırlar. Bu ilaçlar nonselektif ve selektif beta blokerler olarak iki gruba ayrılır. **Nonselektif β blokerler** (ör. propranolol) kalp hücrelerinde bulunan β₁ adrenerjik reseptörleri ve düz kaslarda bulunan β₂ adrenerjik reseptörleri bloke ederler. **Selektif β blokerler** (ör. metoprolol, atenolol, bisoprolol) ise sadece β₁ reseptörleri bloke ederek kalpte negatif inotrop, kronotrop ve dromotrop etkilerini gösterirler. Nonselektif ve selektif β blokerler arasında antihipertansif etki yönünden klinik açıdan bir fark yoktur. Konjestif kalp yetmezliği varlığında nonselektif beta blokerler kullanılabilirken, ciddi KOAH ve astım hastalarında gerek selektif gerek

Tablo 15-5: Beta blokerlerin antihipertansif dozları.

İlaçlar	Normal Doz	Maksimum Doz
Asebutolol	200-800 mg/gün	1-2 g/gün
Atenolol	50-100 mg/gün	100 mg/gün
Betaksolol	10 mg/gün	20 mg/gün
Bisoprolol	5 mg/gün	20 mg/gün
Karteolol	2.5 mg/gün	10 mg/gün
Karvedilol	6.26-25 mg günde iki kez	100 mg/gün
Labetalol	100-600 mg günde iki kez	1200 mg/gün
Metoprolol	100-200 mg/gün	400 mg/gün
Nadolol	40 mg/gün	320 mg/gün
Penbutolol	20 mg/gün	-
Pindolol	5 mg/gün	60 mg/gün
Propranolol	120-160 mg/gün	-
Timolol	10-20 mg günde iki kez	60 mg/gün

nonselektif beta blokerler tercih edilmez. Nonselektif β adrenerejik reseptör blokerlerinin selektiflere göre dezavantajı venöz dönüşü artırarak diyastol sonu ventrikül içi basıncı artırmalarıdır. Nonselektif ilaçların kalp üzerindeki bu olumsuz etkisi nitratlarla azaltılır. Beta blokerlerin 1-2 hafta kullanılmalarına müteakiben vazodilatasyon ve SVR'de düşüş gözlenir. Bunun sebebi olarak jukstaglomerüler hücrelerdeki β_1 reseptörlerin blokajı ile renin salgılanmasının inhibisyonu ve baroreseptör duyarlılığını arttırmaları olarak düşünülür. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan β bloker ilaçların dozları Tablo 15-5'da verilmiştir.

Otonom sinir sistemi farmakolojisinde β blokerlerin farmakolojik özellikleri ve endikasyonları ile ilgili bilgiler detaylı olarak verilmiştir.

IV. Adrenerejik Nöron Blokerleri

Bu ilaçlar postgangliyonik sempatik nöronlarda noradrenalinin fizyolojik salıverilmesini önleyerek kan basıncını düşürürler.

Guanetidin, yüksek dozlarda belirgin sempatolitik etki meydana getirir. Sempatik sinir uçlarından norepinefrin salıverilmesini inhibe ederek sempatolitik etkisini gösterir. Norepinefrinin sinir hücrelerine transportunda görev yapan *NET uptake 1* ile hücre içine taşınır ve norepinefrinin biriktiği veziküllerde depolanır. Norepinefrinin yerini aldığı için norepinefrin depolarının kademeli azalmasına neden olur.

Guanetidin hipotansif etkisi için nöronal uptake gerekli olduğundan *NET uptake 1*'i bloke eden trisiklik antidepressanlar ve kokain gibi ilaçlarla birlikte alındığında antihipertansif etkisi görülmez.

Guanetidin yarı ömrü uzun olduğundan (5 gün) sempatolitik etkisi 1-2 haftada maksimuma ulaşır ve tedavi sonlandırıldıktan sonra bile uzun süre devam eder. Doz arttırımı için iki hafta beklenmelidir.

Guanetidin postural hipotansiyon, ishal ve ejakülasyon bozukluğunu içeren "farmakolojik sempatektomi" yan tesirlerini gösterir. Günümüzde hipertansiyon tedavisinde nadiren kullanılır. SSS'ye geçemediğinden SSS ile ilgili yan tesirleri ve etkileri görülmez.

Guanadrel, guanetidin benzeri bir ilaçtır. Santral sinir sistemine geçtiği için santral sinir sistemi ile ilgili yan tesirleri sık görülür. **Betanidin** ve **debrisokuin** de benzer nedenlerden dolayı kullanılmamaktadır.

Rezerpin, *Rauwolfia serpentina* bitki kökünden ekstrakte edilen antihipertansif etkili bir alkaloittir. Günümüzde, yan tesirlerinden dolayı nadiren kullanılır.

Rezerpin veziküler membranla ilgili transporter (VMAT) etkileyerek biyolojik aminlerin veziküllere alınmasını ve depo edilmesini bloke eder. Bu etki tüm vücutta oluşur ve hem santral hem de periferik nöronlarda norepinefrin, dopamin ve serotonin azalmasıyla sonuçlanır. Adrenal medullada bulunan kromafin hü-

Tablo 15-6: Gangliyon bloke edici ilaçların etki yerleri ve etkileri

	Etki yerleri	Etki
Sempatolitik Etki	Arteriyol	Dilatasyon, hipotansiyon
	Venler	Dilatasyon, venöz dönüş ve kalp debisinde azalma
	Ter bezleri	Anhidrozis
	Seks organları	Ejekülasyon güçlüğü
Parasempatolitik Etki	Kalp	Taşikardi
	İris	Midriyazis
	Siliyer kas	Siklopleji
	Gastrointestinal kanal	Tonus ve motilite azalması, konstipasyon
	Mesane	İdrar retansiyonu
	Salgı bezleri	Ağız kuruluğu
	Cinsiyet organları	Ereksiyon güçlüğü

relerde katekolaminlerin azalmasına neden olur. Düşük dozlarda kalp debisini ve total periferel rezistansı azaltarak kan basıncını düşürür.

Rezerpin, evre 1 hipertansiyon olgularında tiyazit grubu diüretiklerle birlikte kullanılır. Günde bir kez 0,05-0,25 mg dozunda oral olarak kullanılır. Tiyazitlerle birlikte kullanılmasının nedeni su ve tuz retansiyonu yapmalarıdır.

Rezerpinin en önemli yan tesiri ortostatik hipotansiyon yapmasıdır. Düşük dozlarda verildiğinde bu yan tesir azalır. Rezerpinin istenmeyen yan tesirlerinin çoğu beyin ve GİS üzerindeki etkileri sonucudur.

Rezerpin, yüksek dozlarda sedasyon, bitkinlik, kâbus ve şiddetli mental depresyon meydana getirir. Bu etkiler bazen düşük doz (0,25 mg/gün) alan hastalarda da görülebilir. Rezerpin düşük dozlarda nadiren corpus striatumda dopamin azalması sonucu Parkinson hastalığı benzeri ekstrapiramidal etkiler meydana getirir. Bu belirtiler uzun süren tedaviden sonra herhangi bir zamanda ortaya çıkarabilir. Mental depresyonlu hastalarda rezerpin kullanılmaz. İntihar eğilimini arttırdığından dolayı depresyon görüldüğünde ilaç tedavisi sonlandırılmalıdır.

Rezerpin hafif ishal ve gastrointestinal kramplara sebep olur ve mide asit sekresyonunu artırır. Peptik ülser hastalarında kontraendikedir.

Gangliyon Bloke Edici İlaçlar

Otonom gangliyonları bloke edenler hipertansiyon

tedavisinde kullanılmış ilk ilaç gruplarıdır. Bu grupta yer alan ilaçlar toksisitelerinden dolayı artık antihipertansif amaçla kullanılmamaktadır. Gangliyon blokerleri otonomik gangliyonlarda kompetitif nikotinik reseptör antagonistleri olup sempatolitik ve parasempatolitik etkiler gösterirler (Tablo 15-6).

Gangliyon blokerlerinin yan tesirleri farmakolojik etkilerine bağlı olarak sempatolitik (ortostatik hipotansiyon ve seksüel disfonksiyon) ve parasempatolitik (konstipasyon, idrar retansiyonu, bulanık görme, glom şiddetlenmesi, ağız kuruluğu) etkileri kapsar.

Trimetafan kamsilat, sempatik ve parasempatik gangliyonlarda sinir impuls iletimini inhibe eden bir gangliyon blokeridir. Trimetafan, sempatik blokajla periferel damarlarda direkt vazodilatasyona sebep olur. Cerrahi işlem sırasında gelişen hipertansiyonun kontrolü için de kullanılır ve 10-15 dk. içerisinde hipotansif etkisi meydana gelir. Trimetafan ayrıca hipertansif kriz tedavisinde kullanılmaktadır, özellikle pulmoner ödemli veya akut aortik anevrizmalı hastalarda kullanılabilir. Fakat günümüzde sodyum nitroprusit tercih edilir.

Trimetafanın İV infüzyon başlangıç hızı 1-4 mg/dk. olup kan basıncı düzeyine göre azaltılır. İzotonik glikoz solüsyonu içerisinde uygulanır.

Trimetafanın yan tesirleri başlıca gangliyon blokajına bağlıdır. Gastrointestinal motilitede azalma, konstipasyon, uzun süre kullanılması ile paralitik ileus, idrar retansiyonu, siklopleji, midriyazis, taşikardi,

Tablo 15-7: Kalsiyum kanal blokerlerinin antihipertansif dozları	
İlaç	Doz
Nondihidropiridinler	
Diltiazem	120-360 mg/gün
Verapamil	180-480 mg/gün
Dihidropiridinler	
Amlodipin	2,5-10 mg/gün
Felodipin	2,5-10 mg/gün
İsradipin	5-10 mg/gün
Nikardipin	620 mg/gün
Nifedipin	30-60 mg iki doz
Nizoldipin	10-60 mg/gün

anjinanın artışı, anoreksi, bulantı veya kusma gibi GİS rahatsızlıklara neden olabilir. 5 mg/dk'dan daha hızlı İV infüzyon solunum durması ile sonuçlanabilir. Diğer yan tesirleri, intraoküler basınç artışı, ağız kuruluğu, hipoglisemi, sıvı retansiyonu, halsizlik, ürtiker ve kaşıntıyı içerir. Trimetafan plasentaya geçer ve yenidoğanlarda paralitik mekonyum ileusa neden olabilir.

Trimetafan anoreksi veya solunum yetmezliği, anemi, şok veya hipovolemi, şiddetli ateroskleroz, şiddetli iskemik kalp hastalığı veya pılör stenozlu hastalarda kullanılmamalıdır. Karaciğer veya renal bozukluk, SSS'de dejeneratif hastalık, Addison hastalığı, prostat hiperplazisi, glokom, serebral veya koroner vasküler yetmezlik ve diyabetli hastalarda, yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Gebelerde kullanılmamalıdır.

Trimetafan kardiyovasküler fonksiyonları deprese eden kas gevşeticiler, NSAİİ'ler, kortikosteroidler ve diğer antihipertansif ilaçlarla dikkatli kullanılmalıdır. Hipotansif etki spinal ve genel anesteziklerle artar.

Mekamilamin hidroklorür, diğer gangliyon blokerlerin aksine kuvaterner amin değil sekonder amin türevidir. Gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir. Etki süresi nispeten uzundur. Gangliyon bloke edici etkisi sebebiyle omurilik zedelenmesine bağlı otonomik hiperrefleksinin tedavisinde kullanılır (refleks olarak aşırı sempatoadrenal stimülasyonu inhibe eder). Ayrıca sigara bağımlılığının tedavisinde nikotin replasmanı-yla birlikte kullanılması tavsiye edilmektedir.

Mekamilamin oral olarak günde iki kez 2.5 mg dozunda verilir. Bir kezlik doz kademeli olarak 10 mg'a çıkarılabilir.

SSS'ye geçtiğinden diğer ilaçlardan farklı olarak tremor ve yüksek dozda verildiğinde konvülsiyonlar oluşturabilir.

Kalsiyum Kanal Blokerleri

KKB'ler, antianjinal ve antiaritmik etkilerinin yanında sistemik vasküler rezistansın ve kan basıncının azaltılmasında da etkilidirler. Voltaja bağımlı (L tipi) kalsiyum kanallarını bloke ederek etkilerini gösterirler.

Vazoselektif ve kardiyoselektif etkili olmalarına göre iki gruba ayrılır. Vazoselektif olanlar dihidropiridin grubundan amlodipin ve felodipin gibi ilaçlardır. Bu ilaçlar arterler üzerinde venüllere göre daha güçlü etkiye sahiptirler ve kalbin ardyükünü azaltırlar. Kardiyoselektif olanlar ise nondihidropiridin grubundan verapamil ve diltiazemdir. Bu ilaçlar kalbin kontraktilesini, kalp atım hızını ve AV impuls iletimini azaltırlar. Kardiyoselektif olanların damarlar üzerindeki etkisi daha azdır, vazoselektiflerin ise kardiyak etkileri bulunmamaktadır.

Kalsiyum kanal blokerleri kan basıncının düşürülmesinde eşit etkiye sahiptir. Diltiazemin kalp üzerindeki etkileri verapamilden, damarlar üzerindeki etkileri ise vazoselektiflerden daha azdır. Bu ilaçların farmakolojisi ve toksisitesi kalsiyum kanal blokeri ilaçlar konusunda daha detaylı anlatılmıştır. Kalsiyum kanal blokerlerinin hipertansiyon tedavisinde kullanılan dozları anjina tedavisindeki dozlarına benzerdir (Tablo 15-7). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda hipertansiyon için kısa etkili nifedipin alan hastalarda mortalite veya miyokardiyal enfarktüs riskinin arttığı bildirilmektedir. Bu nedenle, kısa etkili oral dihidropiridinlerin hipertansiyon tedavisinde kullanılmaması tavsiye edilmektedir. Yavaş salıverilen kalsiyum kanal blokerleri ve uzun yarılanma ömürlü olanlar kronik hipertansiyon tedavisinde daha uygundur. Oral tedavi uygun olmadığında İV nikardipin ve klevidipin, parenteral verapamil ve diltiazem kullanılabilir. **Nikardipin** tipik olarak 2-15 mg/saat hızında infüze edilir. Yeni kalsiyum kanal blokeri klevidipin sadece İV yolla kullanılır. **Klevidipin**

1-2 mg/saat dozunda başlanır ve 4-6 mg/saat'e çıkarılır. Çabuk etki başlangıcına sahiptir ve cerrahi boyunca oluşan akut hipertansiyon krizinde kullanılmaktadır. Oral kısa etkili nifedipin şiddetli hipertansiyonun acil tedavisinde kullanılmaktadır.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Reseptör Blokerleri

ADEİ, anjiyotensin I'ın II'ye dönüşümünü inhibe ederler. Bu nedenle plazma ve dokularda Ang II düzeyini azaltarak hem arteriyollerde hem de venüllerde vazodilatasyona, sistemik vasküler rezistansın azalmasına ve kan basıncında düşmeye neden olurlar. Bununla birlikte anjiyotensinin II'nin renin salgılanması üzerinde yaptığı negatif feedback ortadan kalktığı için renin sekresyonu artar ve hiperreninemi oluşur. ADE ile metabolize olan ve vazodilatör etkili bradikinin ve diğer kininlerin yıkımını da inhibe ettikleri için bu moleküllerin plazma düzeylerini yükseltirler. Plazma bradikinin seviyesinin yükselmesi ADE inhibisyonunun yararlı etkilerine katkı sağlar. ADE inhibitörleri konjestif kalp yetmezliği tedavisinde seçilecek ilaçlardır. Ayrıca hipertansiyon tedavisinde de kullanılırlar. Klinikte yaygın olarak kullanılan ADE inhibitörleri **kaptopril, benazepril, fosinopril, enalapril, kinapril, lizinopril, perindopril, ramipril, trandopril ve silazapril** gibi ilaçlardır.

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) olan **losartan, valsartan, kandesartan, eprosartan, irbesartan, telmisartan ve olmesartan** anjiyotensin II tip 1 (AT₁) reseptörlerini bloke eden ilaçlardır. Bradikinin metabolizması üzerinde etkileri yoktur ve ADE inhibitörlerinden daha selektif olarak anjiyotensinin etkilerini bloke ederler. Bu ilaçlar ADE yanında diğer enzimler (ör. şimaz) tarafından üretilen anjiyotensin II'nin etkilerini de bloke ettiklerinden daha spesifik etkiye sahiptirler. Anjiyotensin reseptör blokerlerinin kalp yetmezliği ve hipertansiyon hastalarında ADE inhibitörlerine benzer yararlı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. ADE inhibitörlerinden farklı olarak anjiyotensin II düzeylerini yükseltirler, bradikinin seviyelerini ise değiştirmezler. AT₁ reseptör blokerleri ürik asit atılımını azalttıkları için hiperürisemi yapabilirler,

ADE inhibitörleri ise ürik asit atılımını artırır.

ADE inhibitörleri ve AT₁ reseptör blokerleri böbrek kan akımını arttırdıkları ve renin-anjiyotensin aktivitesinin azalmasına bağlı olarak aldosteron salgılanmasını da azalttıkları için diüretik ve natriüretik etki yaparlar. Böbrekler üzerinde aldosteron etkinliğinin azalması hiperkalemi eğilimini artırır. Bu nedenle potasyum tutucu diüretiklerle birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Bu ilaçlar efferent (postglomerüler) arteriyolu afferent (preglomerüler) arteriyole göre daha fazla genişlettiklerinden glomerüler filtrasyon hızında belirgin bir artma yapmazlar. Renovasküler hipertansiyonda glomerüler filtrasyon anjiyotensinin afferent arteriyollerde yaptığı aşırı büzülme ve artan intraglomerüler basınç sayesinde sağlandığından renal arter stenozlu böbrekte filtrasyonu azaltabilirler. Bu nedenle bilateral renal arter stenozlu hastalarda kontraendikedirler. Öte yandan artmış olan intraglomerüler basıncın düşürülmesi diyabetik nefropati hastalarında böbrek fonksiyonlarını stabilize eder ve proteinüriyi azaltır. Bu nedenle diyabetik nefropatili hastalarda hipertansiyon tedavisinde seçilecek ilaçlardır.

ADEİ ve ARB'ler periferel vasküler tonusu azaltarak kan basıncını düşürürler. Kalp debisi ve kalp hızını önemli ölçüde değiştirmezler. Direkt vazodilatörler gibi, refleks sempatik aktivasyona neden olmazlar ve iskemik kalp hastalığında güvenle kullanılabilirler. Refleks taşikardiye yol açmamaları parasempatik aktivite artışı ve baroreseptör duyarlılığını değiştirmelerine bağlı olabilir.

ADEİ ve ARB'ler gebelerde kullanılmaz, ADE inhibitörlerinde yan tesir olarak ortaya çıkan öksürük ve anjiyoödem ARB'lerde daha az görülür.

Potasyum tutucu diüretikler veya K⁺ tedavisiyle birlikte kullanıldıklarında hiperkalemi gelişebilir. NSAİİ'lerle birlikte kullanıldıklarında hipotansif etkilerinde azalma görülebilir. Bu ilaçlarla ilgili detaylı bilgiler renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi farmakolojisi konusunda verilmiştir. ADEİ ve ARB'lerin hipertansiyon tedavisinde kullanılan dozları Tablo 15-8 ve Tablo 15-9'da verilmiştir

Tablo 15-8: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin antihipertansif dozları

İlaç	Normal Doz	Maksimal Doz
Benazepril	10- 40 mg/gün	80 mg/gün
Kaptopril	50 mg/gün	450 mg/gün
Enalapril	10- 40 mg/gün	40 mg/gün
Fosinopril	20- 40 mg/gün	80 mg/gün
Lisinopril	20- 40 mg/gün	30 mg/gün
Moeksipril	15- 30 mg/gün	30 mg/gün
Kuinapril	20- 80 mg/gün	80 mg/gün
Ramipril	5- 20 mg/gün	20 mg/gün
Trandopril	1- 4 mg/gün	8 mg/gün
Perindopril	4- 8 mg/gün	8 mg/gün

Vazodilatörler

Bu grupta yer alan ilaçlar hipertansiyonun uzun süre ayaktan tedavisi için kullanılan hidralazin ve minoksidil gibi oral vazodilatörler; hipertansif kriz tedavisinde kullanılan nitroprusit, diazoksit ve fenoldopam gibi parenteral vazodilatörler ve her iki şekilde kullanılan kalsiyum kanal blokerleri ve başlıca anjinada kullanılan nitratlardır.

Bu ilaçlar arteriyol düz kaslarını gevşeterek total periferik rezistansı ve kan basıncını azaltırlar. Sodyum nitroprusit hem arter hem de venlerde etkili olurken nitratlar ise sadece venüller üzerinde etki gösterirler. Kan basıncının azalması renin-anjiyotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile kompensatuar cevaplar ortaya çıkartır (Şekil 15-7). Sadece arteriyoller etkili vazodilatörler sempatik refleksleri etkilemedikleri için ortostatik hipotansiyon ve seksüel disfonksiyona neden olmazlar. Hidralazin ve minoksidil dışındaki diğer vazodilatörlerden ilgili konularda detaylıca bahsedilmiştir.

Hidralazin, hidrazin türevi olup arteriyollerini gevşetir fakat venleri etkilemez. Antihipertansif etkilerine hızla rezistans gelişir. Günümüzde kombinasyon tedavilerinde etkili olacağı kabul edilmektedir. Hidralazin özellikle hipertansif kriz tedavisinde kullanılmaktadır. İzosorbit dinitrat/hidralazin kombinasyonu ileri evre kalp yetmezliğinde etkilidir ve hem hipertansiyon hem

Tablo 15-9: Anjiyotensin reseptör blokerlerinin antihipertansif dozları

İlaç	Normal Doz	Maksimum Doz
Losartan	50 mg/gün	100 mg/gün
Kandesartan	4-8 mg/gün	16 mg/gün
Eprosartan	400- 800 mg/gün	800 mg/gün
Telmisartan	40- 80 mg/gün	80 mg/gün
Valsartan	80 mg/gün	320 mg/gün

de kalp yetmezliği olan hastalarda düşünülmelidir.

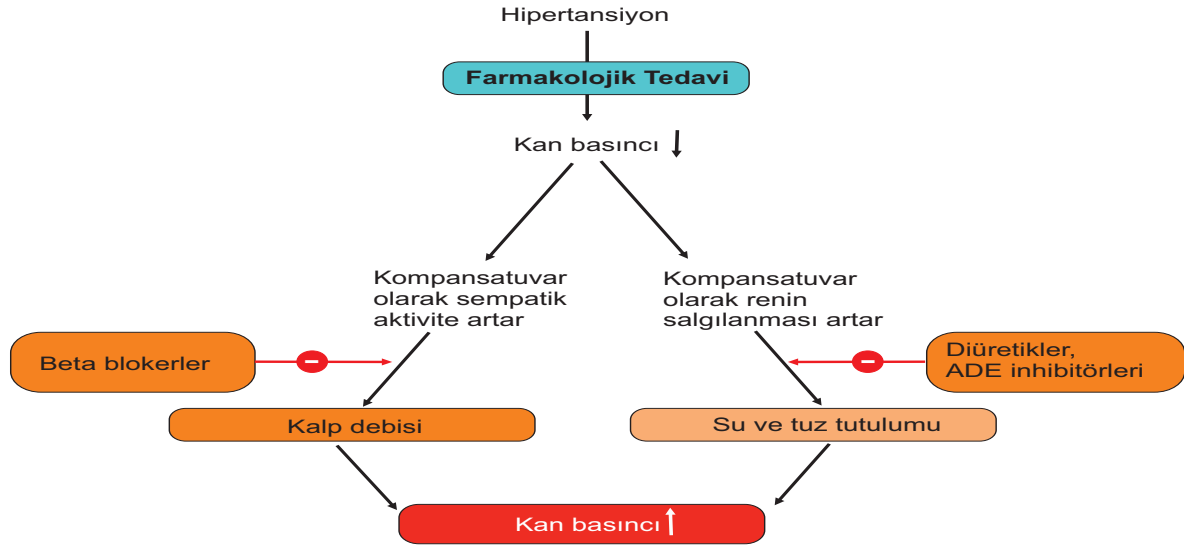
Direkt etkili vazodilatör hidralazinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hidralazinin endotelde NO salıverilmesi, damar düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyon yapması ve intraselüler depolarda kalsiyum salıverilmesini azaltmasının vazodilatör etki mekanizmasına katkı sağladığı kabul edilmektedir.

Hidralazin arteriyollerini gevşeterek kan basıncında azalma ve buna bağlı olarak kalp debisinde artışa, refleks taşikardiye ve su-tuz tutulumuna neden olur. Bu nedenle tedavide tek başına kullanılmaz, bu kompensatuar mekanizmaları antagonize etmek için β bloker ve diüretik ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır (Şekil 15-7).

Hidralazin sindirim kanalından iyi absorbe edilir. İnce bağırsak mukozasında ve karaciğerde N-asetillenmek suretiyle ilk geçiş eliminasyonuna uğradığı için oral biyoyararlanımı hızlı asetilleycilerde %16, yavaş asetilleycilerde %35 dolaylarındadır. Hızlı asetilleycilerde antihipertansif etkisi azalır. Hidralazinin yarı ömrü 1,5-3 saat arasındadır fakat vasküler etkileri, damar dokularına güçlü bağlandığından kandaki konsantrasyonundan daha uzun sürer.

Standart dozu 40-200 mg/gün'dür. Gerekğinde yüksek dozlarda kullanılabilir. Gebelik sırasında gelişen preeklampsi veya eklampsi olgularında İV olarak 5-10 mg dozunda verilir ve gerekirse tekrarlanır.

Hidralazinin en sık görülen yan tesirleri baş ağrısı, bulantı, anoreksi, palpasyonlar, terleme ve yüz kızarıklığıdır. İskemik kalp hastalığı olanlarda refleks taşikardi ve sempatik stimülasyona bağlı olarak anjina ve iskemik aritmiler artabilir. Yavaş asetilleycilerde



Şekil 15-7: Direkt vazodilatör ilaçlara kompensatuvar cevaplar. Görsel, Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2018). Rang & Dale's pharmacology. Elsevier Health Sciences kitabından uyarlanmıştır.

≥ 400 mg/gün dozlarında %10-20 insidansı ile artralji, miyalji, cilt kızarıklığına gibi **sistemik lupus eritematosus (SLE)** benzeri sendroma yol açar. Bu sendrom renal hasara neden olur ve hidralazin tedavisi sonlandırıldığında düzelir. Periferik nöropati (hidralazinin antipiridoksin etkisine bağlı) ve ateş (daha ciddidir fakat nadir olarak görülür) görülebilir.

Minoksidil, güçlü etkili oral vazodilatördür. Farmakolojik etkisi metaboliti **minoksidil sülfata** bağlıdır. Damar düz kas hücrelerinde potasyum kanallarını açarak hiperpolarizasyon neden olur ve vazodilatasyona yol açar. Hidralazin gibi minoksidil de arteriyollerini gevşetir fakat venülleri etkilemez. Diğer antihipertansif ilaçlara cevap vermeyen renal yetmezlikli ve şiddetli hipertansiyonlu hastalarda kullanılır. Malign hipertansiyon tedavisinde de diğer antihipertansif ilaçlara ilaveten kullanılabilir. Günlük dozu 5-10 mg'dır.

Minoksidil, hidralazinden daha fazla refleks sempatik stimülasyona ve su-tuz tutulumuna neden olur. Bundan dolayı bir β bloker ve kıvrım diüretik ile kombine şekilde kullanılmalıdır.

Yan tesirleri arasında baş ağrısı, terleme ve özellikle kadınlarda **hipertrikoz** bulunmaktadır. Lokal minoksidil alopeside saç büyümesini uyarmak için kullanılır.

Tedaviye Dirençli Hipertansiyon İçin Geliştirilmekte Olan Yeni İlaçlar

Esansiyel hipertansiyonu olan hastaların farmakolojik tedavisindeki kayda değer ilerlemeye rağmen, tedaviye dirençli hipertansiyon (TDH) tedavisinde yeni arayışlar devam etmektedir. TDH, farklı etki mekanizmalarına sahip üç antihipertansif ilaç grubunun optimal dozlarında eşzamanlı kullanımına rağmen kan basıncının hedef değerlerin üstünde seyretmesi olarak tanımlanmaktadır. TDH günümüzde oral diüretikler, ADEİ/ARB ve KKB kombinasyonu ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Eğer kan basıncı hedef düzeyin altına düşürülemezse oral spironolakton (aldosteron reseptör antagonisti) eklenebilir. Bununla birlikte bu yaklaşım da yeterli olmayabilir. Bu nedenle, hipertansiyon araştırmaları ve terapötiklerdeki son gelişmelere rağmen, TDH hâlâ yaşamı tehdit eden bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Sonuç olarak, sağ kalımı iyileştirmek için TDH tedavisinde yeni, güvenli ve etkili ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Lipozomlar, aköz bir çekirdeği çevreleyen, biyoyumlu ve biyoçözünür tek veya multilamel fosfolipit tabakalarından oluşur. Peptitler, biyomoleküller ve nükleotitler dahil olmak üzere hidrofilik, hidrofobik veya amfoter (suda çözünen ve çözünmeyen fonksiyonel grupları birlikte içeren organik molekül) aktif far-

masötik bileşikler ile oluşturulabilirler. Oluşturulan bu ilaç hedef dokularda ve organlarda toplanır, çeşitli lokal faktörlerin de etkisiyle etken madde salınır, böylece etki yerinde daha yüksek ilaç konsantrasyonları elde edilmiş olur. Örnek olarak lipozomlar pH veya sıcaklığa duyarlı şekilde tasarlanabilir ve böylece hedef dokularda bu koşullar altında içerdikleri etken maddenin kontrollü salımı sağlanır.

Hipertansif deney hayvanlarının arter duvarında pasif lipozom birikimi normotansif hayvanlara kıyasla yaklaşık üç kat daha fazladır. Bu fark, dolaşımdaki lipozomların muhtemelen endotel bariyerinin bozulması ve endotelde monositlerin/makrofajların birikmesine bağlıdır. Bu nedenle TDH tedavisinde lipozomlara bağlanmış ilaçların fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Hedefe yönelik ilaçlar için bir başka strateji, hedef hücrelerdeki reseptörlere özgü liganların lipozomlarda hazırlanmasıdır. Bu durum, diğer dokularda oluşabilecek hasarları önler ve olumsuz olayları azaltır.

Lipozomal ilaç sistemleri, ilaçların insan vücudundaki retiküloendotelial sistem tarafından tanınmasını, uptake'ini ve atılımını azaltarak ilaçların dolaşımda kalma süresini uzatır. Bu, moleküler ağırlık ve biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilen polietilen glikol (PEG) zincirlerinin lipozomların yüzeyine tutturulmasıyla gerçekleştirilmektedir. 1995 yılında PEG'lenmiş lipozomal doksorubisin FDA tarafından onaylanan ilk ilaçtır.

Birçok lipozomal ilaç deneysel hipertansiyon modellerinde test edilmiştir. Bu ilaçlar içerisinde belirgin bir vazodilatör, immünomodülatör, antiproliferatif, pleiotropik ve amfipatik özelliklere sahip olan 28 aminoasitli VIP (vazoaktif intestinal peptit)'in lipozomal formülasyonu da bulunmaktadır. Tek doz İV lipozomal VIP enjeksiyonunun 6 saatlik gözlem süresi boyunca hipertansif ratlardaki sistemik arter basıncını normalleştirdiği gösterilmiştir. Bu etkinin serbest VIP enjeksiyonunda görülmemesinin nedeni serbest VIP'in, *in vivo* olarak birkaç dakika içinde hızla yıkılması ve inaktivasyona uğramasıdır. Lipozomal VIP'in antihipertansif etkileri hipertansif ratlarda hem subkütan hem de intratrakeal uygulamadan sonra görülmüştür.

Lipozomal VIP'in bu etkileri potansiyel vazodilatör özelliklerine bağlanmıştır.

TDH tedavisinde denenen lipozomal ilaçlardan bir diğeri ise vasküler fonksiyon üzerine birçok olumsuz etkisi olan süperoksit dismutaz (SOD) enzimidir. SOD, oksidatif strese karşı önemli bir savunma mekanizmasıdır. Mevcut literatür, reaktif oksijen türlerinin ve oksidatif stresin insanlarda esansiyel hipertansiyonun gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Günümüzde bu metabolik yol üzerinde etkili antihipertansif ilaç bulunmamaktadır. Terapötik bir ilaç olarak SOD'un dezavantajı kısa yarılanma ömrüne sahip olmasıdır. Yapılan farmakokinetik çalışmalarda sağlıklı gönüllülerde rhSOD'un (rekombinant insan SOD) 20 dakikalık bir yarı ömre sahip olduğu tespit edilmiştir. SOD'un membran permeabilitesinin düşük olması bir diğer dezavantajıdır. Her iki problemin üstesinden gelmek için birkaç çalışmada kapsüllenmiş rh-Cu/Zn-SOD lipozomlar geliştirilmiştir. Yapılan bir çalışmada lipozomal SOD'un Ang II ile indüklenen hipertansiyona sahip sıçanlarda kan basıncını önemli ölçüde azalttığı, ancak norepinefrin ile indüklenen hipertansiyon deney modelinde etkisiz olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise spontan hipertansif ratlarda lipozomal SOD verilmesinin faydalı bir etkisi gösterilememiştir. Bu farklılıkların nedeni üzerine araştırmalar devam etmektedir.

Son zamanlarda, zayıf hidrofilik ve düşük biyoyararlanıma sahip olduğu bilinen ve hipertansiyon tedavisinde de kullanılan bir KKB olan lerkanidipin için yeni bir lipozomal preparat geliştirilmiştir. Yapılan bir çalışmada lipozomal kapsüllenmiş lerkanidipin verilmesinin, deoksikortikosteron asetat tuzu ile indüklenmiş hipertansiyon modelinde kan basıncını belirgin derecede azalttığını göstermiştir. Lipozomal lerkanidipinin standart lerkanidipine oranla biyoyararlanımında ve absorpsiyonunda önemli bir artış saptanmıştır.

Özet olarak, yapılan deneysel çalışmalarda yeni nano-ilaçların TDH tedavisinde daha etkili olabileceği gösterilmektedir. Bu nanopartikül yöntemler hem pazarlanmış hem de araştırma amaçlı kullanılan aktif farmasötik bileşiklere uygulanabilir (Tablo 15-10). Böylece suda çözünmeyen, düşük biyoyararlanımlı ve stabil

Tablo 15-10: Deneysel *in vivo* çalışmalarda etkili FDA onaylı nanopartikül bazlı antihipertansif ilaçlar

FDA-onaylı antihipertansif nanopartiküler ilaçlar	Nanopartikül formülü	Nanopartikül uygulama yolu	Deneysel hipertansiyon Modeli	Kan basıncı üzerindeki etkileri	Biyoyararlanım
SOD	Lipozom kapsülü	Günlük enjeksiyon (günde 8 defa)	5 gün Ang II infüzyonu yapılmış sıçanlarda	Ortalama KB'da 50 mmHg düşme	Dolaşım süresinde 5 saate yakın artış
Lerkanidipin	Prolipozom	Oral doz (intragastrik tüp)	DOKA* tuz protokolü, sıçanlarda	Sistolik KB'da orta ve uzun süreli (24 saat) azalma	Yarılma ömrü yaklaşık 7 saat
Felodipin	PLGA	Oral (1 mg/kg)	DOKA* tuz protokolü, sıçanlarda	Sistolik KB'da uzun süreli (4 gün) azalma	<i>In vitro</i> çalışmalarda 144 saate varan uzun salımlı. <i>In vivo</i> çalışmalarda belirtilmemiş.
Aliskiren	Magnetik poli (D,L-laktit)	Oral gavaj	Spontan hipertansif sıçanlarda	Aliskiren'e kıyasla sistolik KB'da ≈25 mmHg azalma	Belirtilmemiş

DOKA subkütan olarak zeytinyağı içerisinde karıştırılarak haftada 2 defa toplamda 4 hafta uygulanmıştır (20-25 mg/doz). KB, kan basıncı; DOKA, deoksikortikosteron asetat; PLGA, polilaktit-ko-glikolid; SOD, süperoksit dismutaz. Tablo, Fancher, I. S., Rubinstein, I., & Levitan, I. (2019). *Potential Strategies to Reduce Blood Pressure in Treatment-Resistant Hypertension Using Food and Drug Administration-Approved Nanodrug Delivery Platforms*. *Hypertension*, 73(2), 250-257 makalesinden uyarlanmıştır.

olmayan aktif farmasötik bileşiklerin uzun ve kontrollü salınan, hedef dokuya spesifik bir şekilde ulaşan preparatları geliştirilmiş olacak ve hem güvenilirlik hem de etkinlikleri artırılmış olacaktır. Bir diğer önemli konu, nanoilaçların mevcut ilaçlardan daha düşük dozda, daha güvenilir ve yan tesir açısından daha tolere edilebilir olmalarıdır. Ayrıca, primer hipertansiyon için halihazırda bulunan oral ilaçların aksine, nano ilaçlar inhaler, nazal, transdermal/dermal ve subkütan enjeksiyon yollarıyla da uygulanabilirler. İnsüline benzer şekilde, subkütan ve inhaler lipozomal VIP gelecekte TDH hastalarının klinik çalışmalarında kullanılabilecektir.

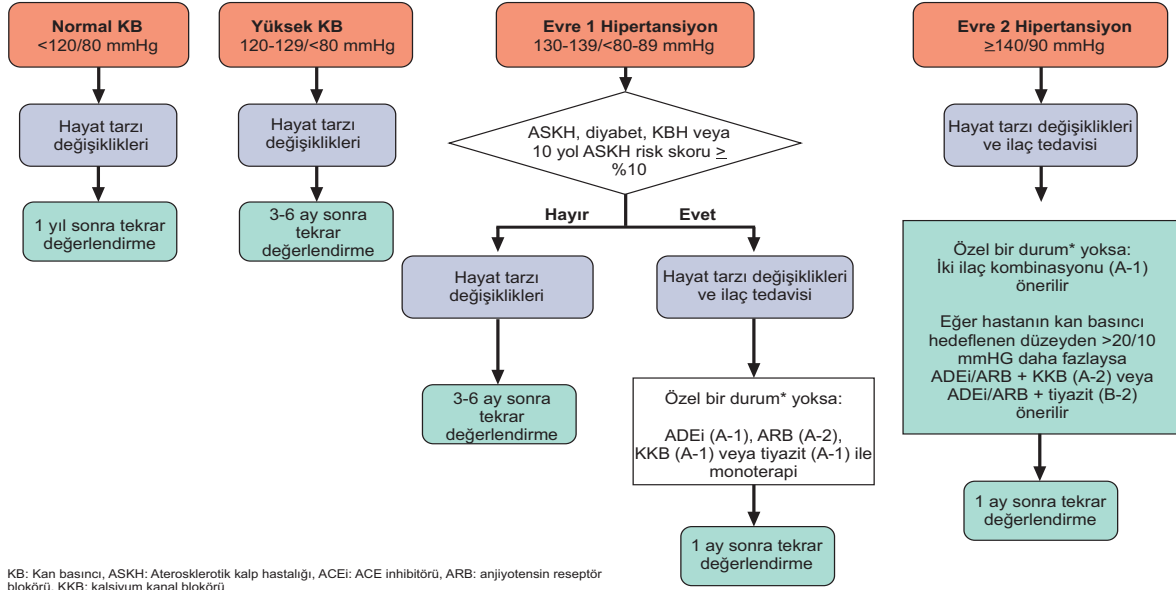
ANTIHIPERTANSİF İLAÇLARIN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Hipertansiyon tedavisinde ulaşılması hedeflenen kan basınç değerleri tartışmalıdır. Diyastolik kan basıncının çok fazla düşürülmesinin iskemik kalp hastalığı riskini arttırabileceği bildirilmektedir. Diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nin (yaklaşık 85 mmHg) altında olmasının kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir. Antihipertansif tedavide ilk basamakta hedef kan basıncını 140/90 mmHg'nin altına indirmek- tir. Tolere edebilen <65 yaş popülasyonda ise esas kan

basıncı hedefi <130/80 mmHg olmalıdır. Kan basıncının antihipertansif ilaçlarla sistolik 120, diyastolik 70 mmHg'nin altına indirilmesi mortalitede artış yapması nedeniyle tavsiye edilmemektedir. Böbrek yetmezliği veya diyabetes mellitus bulunması bu tedavi hedeflerini etkilemez. 65 yaş üstü popülasyonda SKB hedefinin 10 mmHg daha yüksek tutulması önerilmektedir.

Farmakolojik tedavide **kan basıncı evresi, kardiyovasküler risk faktörleri, plazma renin düzeyi, yaş, ırk ve eşlik eden ikincil hastalıklar** göz önünde bulundurulmalıdır. Hipertansiyonun başlangıç tedavisine genel yaklaşım Şekil 15-8'da gösterilmiştir.

Evre 1 hipertansiyonlu çoğu hastada tedaviye bir ilaçla başlanır. Evre 2 hipertansiyonlu hastalarda tedaviye iki ilaçla başlanılmalıdır. Bir veya iki ilaçla kan basıncı istenilen düzeye düşürülemediğinde 3 veya 4 antihipertansif ilaç kullanılabilir. Hipertansif kriz hastanın kan basıncının >180/120 mmHg olduğu klinik durumdur. Hipertansif aciller ve hipertansif ivedi durumlar olarak sınıflandırılır. Hipertansif aciller, hipertansif ivedi durumlardan ilerleyici uzak organ hasarının bulunmasıyla ayrılır.



Şekil 15-8: Hipertansiyonun başlangıç tedavisine genel yaklaşım. Görsel, DiPiro, Joseph T., et al. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e.* New York: McGraw-Hill Education, (2020) kitabından uyarlanmıştır.

İkincil hastalık olarak **anjinada** beta blokerler veya KKB'ler; **miyokardiyal enfarktüs geçirmiş olanlarda** beta blokerler veya ADEİ/ARB'ler; **konjestif kalp yetmezliğinde** ADEİ/ARB'ler, beta blokerler veya diüretikler; **diyabette** ADEİ/ARB'ler; **Raynaud fenomeninde** KKB, $\alpha 1$ blokerler veya ADEİ/ARB'ler; **Benign prostat hiperplazisinde** $\alpha 1$ blokerler; **supraventrikül aritmilerde** verapamil/diltiazem veya beta blokerler; **migrende** beta blokerler; **yaşlı hastalarda** diüretikler veya kalsiyum kanal blokerleri tercih edilmelidir (Tablo 15-11).

Diüretikler hiperürisemi meydana getirebildiklerinden dolayı ikincil hastalık olarak gut hastalığı bulunanlarda; nonselektif beta blokerler Raynaoud fenomeni, KOAH ve astmada; KKB'ler konjestif kalp yetmezliğinde kullanılmaz. Yaşlı hastalarda beta blokerler, renin seviyesi yüksek olan hastalarda ise diüretikler etkisizdir.

ADEİ/ARB ve β blokerlerin hipertansif siyah ırkta etkinliklerinin daha düşük olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda başlangıç tedavisi olarak kalsiyum kanal blokeri veya diüretikler kullanılmalıdır. Plazma renin seviyesi yüksek olan hipertansif hastalarda ve gençlerde ise ADEİ veya ARB'ler seçilir.

İlaç tedavisine düşük dozlarda başlanmalıdır. İstenen etki görülmediğinde ilaç dozu artırılır, diğer ilk hat ilaçlardan biriyle değiştirilir veya kombinasyon tedavisine geçilir. İki ilaç kombinasyonu hastaların çoğunda kan basıncını kontrol eder. Kombinasyon tedavisinde ilaçların en düşük dozları kullanıldığı için yan tesir riskleri de azaltılmış olur. Kullanılan ikili ilaç kombinasyonları ve dozları Tablo 15-12'de gösterilmiştir. İkili kombinasyon ile tedavi edilemeyen hipertansiyon hastalarında üçlü kombinasyonlar uygulanabilir. Üçlü kombinasyona cevap alınmadığı durumlarda aldosteron reseptör antagonistleri ve β blokerler dışındaki diğer sempatotik ilaçların ve vazodilatörlerin tedavisiyle dördümlü kombinasyona geçilir. Kombine ilaç tedavisinde etki mekanizmaları farklı olan ilaçlar bir arada kullanılmalıdır.

Üç ilaç kombinasyonu özellikle şiddetli hipertansiyonda kullanılır. Üçlü ilaç kombinasyonuna rağmen diyastolik kan basıncı artışı devam ediyorsa ikincil bir hastalık düşünülmelidir. Hastalıklar dışında NSAİİ kullanımının veya alkol tüketiminin rezistansa katkı sağladığı bilinmektedir. İlaç tedavisi sonlandırıldığında kan basıncı yakinen izlenmelidir.

Hipertansif kriz: Şiddetli hipertansiyon

Tablo 15-11: İkinci bir hastalık durumunda antihipertansif ilaç seçimi

	Diüretik	Beta bloker	ADEİ	KKB	Alfa 1 antagonist
Anjina	+/-	+	+/-	+	+/-
Miyokardiyal enfarktüs sonrası	+/-	+	+	-	+/-
Konjestif kalp yetmezliği	+	+	+	-	+/-
Diabetes mellitus (nefropatili veya nefropatisiz)	+/-	+/-	+	+/-	+/-
Raynaud fenomeni	+/-	-	+	+	+
Gut	-	+/-	+/-	+/-	+/-
Benign prostat hiperplazisi	-	+/-	+/-	+/-	+
Supraventriküler aritmiler	+/-	+	+/-	+	+/-
Migren	+/-	+	+/-	+/-	+/-

+, Tercih edilen tedavi; +/-, Belirgin bir avantaj yok/tercih edilmez; -, genellikle kontrendikedir.

* Sadece diltiazem veya verapamil

Tablo, Waller, Derek G., Anthony Sampson, and Andrew Hitchings. Medical pharmacology and therapeutics. Elsevier Health Sciences, (2021) kitabından uyarlanmıştır.

(>200/>125 mmHg) acil tedavi gerektiren bir durumdur. Ortalama arteriyel kan basıncının %25 azaltılması veya klinik duruma bağlı olarak birkaç dakika-birkaç saatlik periyotlarla diyastolik kan basıncının 100-110 mmHg'ya düşürülmesi ana amaçtır. Acil durumlarda İV tedavi tercih edilir. Kan basıncındaki ani düşüş zararlı olabilir ve serebral enfarktüs ve körlük, renal fonksiyon bozukluğu ve miyokardiyal iskemiye yol açabilir. Düşmeyi birkaç saat-gün içerisinde sağlayabilmek için oral tedavi tercih edilmelidir. Hedef organ hasarı yoksa oral tedavi antihipertansif tedavi başlangıcı için uygun olur. Kalp yetmezliği veya astım hastalığı yok ise β blokerler tercih edilebilir. Sıvı kaybı olan hastalarda diüretikler tercih edilmez. Fakat kan basıncı kontrolü sağlanamayan hastalarda 2-3 günlük tedaviden sonra diğer ilaçlara ilave edilebilir. Hipertansif kriz tedavisinde klonidin, ADEİ (kaptopril), α -bloker (prazosin) ve nifedipin oral olarak kullanılabilir.

Acil durumlarda, parenteral tedavi gerektiğinde, tedavi seçimi ikincil hastalığın bulunup bulunmamasına bağlıdır. **Sodyum nitroprusit** İV infüzyonla verilen ilaçlardan en sık seçilendir. 100 mg ilaç bir litre %5 glikoz solüsyonu içinde çözülürülerek solüsyon hazırlanır. Başlangıç infüzyon hızı 0,5 mcg/kg/dk'dır. Alınan cevaba göre 10 dakikada bir arttırılarak 10 mcg/kg/dk. düzeyine çıkarılır. **Alternatifler İV labetalol, nikardipin, hidralazin (eklampside), gliseril trinitrat (koroner iskemili hastalarda), fentolamin (feok-**

romositoma gibi katekolomin salverilmesinin arttığı durumlarda), enalaprilat, esmolol, trimetafan, fenoldopam ve urapidildir.

Çocuklardaki hipertansif kriz labetalol ve/veya sodyum nitroprusit İV infüzyonu ile başarılı bir şekilde kontrol edilir.

Cerrahi işlem sırasında hipertansiyon: Perio-peratif hipertansiyon oral ilaç verilmesi uygun olmadığından parenteral antihipertansif ilaçlarla kontrol edilmelidir. Seçilecek antihipertansif ilaç sodyum nitroprusittir. Gliseril trinitratlar (özellikle koroner arter bypass cerrahisinden sonra), labetalol, enalaprilat, esmolol, fenoldopam, nikardipin, diazoksit, hidralazin ve metildopa da kullanılır.

Diyabetli hastalarında hipertansiyon: Hipertansiyon, nondiyabetik hastalarla karşılaştırıldığında diyabetlilerde iki kat daha fazla görülür. Tip 2 diabetes mellituslu hastaların %50'si hipertansiftir. Prevelans artış nedenleri tartışmalıdır fakat insülin rezistansının önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Hipertansiyon büyük damarlardaki ateroskleroz için ana risk faktörü olmasına ilaveten diyabetlilerde küçük damar hastalıklarına katkı sağladığı görülmüştür ve diyabetik nefropati ve muhtemelen diyabetik retinopati için bir risk faktörüdür. Kan basıncı kontrolünün sağlanması (<150/85 mmHg) tip 2 diyabetiklerde diyabetik retinopatiyi de içeren komplikasyonların etkisini azaltır.

Tablo 15-12: Hipertansiyon tedavisinde ikili ilaç kombinasyonları	
İlaçlar	Doz
β bloker/Diüretik	
Atenolol/Klortalidon	50 mg/25 mg 1 tb
Bisoprolol/HKTZ	2,5 mg/25 mg 1 tb
Metoprolol/HKTZ	100 mg/25 mg 1 tb
Nadolol/HKTZ	40 mg/5 mg 1 tb
Propranolol/HKTZ	80 mg/50 mg 1 tb
Timolol/HKTZ	10 mg/25 mg 1 tb
ADEİ/Diüretik	
Benazepril/HKTZ	5 mg/6,26 mg tb
Kaptopril/HKTZ	25 mg/15 mg tb
Enalapril/HKTZ	5 mg/12,5 mg tb
Lizinopril/HKTZ	10 mg/12,5 mg tb
Moeksipril/HKTZ	7,5 mg/12,5 mg tb
ARB/Diüretik	
Losartan/HKTZ	50 mg/12,5 mg tb
Valsartan/HKTZ	80 mg/12,5 mg tb
Alfa₁ Blokerler/Diüretik	
Prazosin/Politiyazit	1 mg/0,5 mg kapsül
Potasyum Tutucu Diüretik/Tiyazit	
Amilorit/HKTZ	5 mg/50 mg 1 tb
Triamteren/HKTZ	37,5 mg/25 mg yarım tb
ADEİ/KKB	
Benazepril/Amlodipin	2,5 mg/10 mg 1 tb
Enalapril/Felodipin	5 mg/5 mg 1 tb
Enalapril/Diltiazem	5 mg/80 mg 1 tb
Trandolapril/Verapamil	2 mg/180 mg 1 tb

Diyabetiklerde ilaç tedavisine başlama eşik düzeyi ve tedavi hedefleri nondiyabetik hastalardan daha düşüktür. Diyabetik hipertansiyonlu hastalarda hedef kan basıncı düzeyi <130/80 mmHg'dır. Nefropatili tip 1 diyabetiklerde daha düşük düzeyler daha uygun olabilir. Tüm antihipertansif ilaçlar diyabetiklerde kullanılabilir fakat ADEİ/ARB seçilmelidir. Çoğu hastalar iki ilaç kombinasyonuna ihtiyaç duyar. ADE inhibitörleri nefropatili hastalarda renal fonksiyonu koruduğundan yararlıdır, proteinüriyi azaltırlar ve sistemik kan basıncındaki değişikliklerden bağımsız olarak diyabetik hastalarda glomerül içi basıncı azaltırlar. ADEİ kullanılamayan hastalarda ARB'ler alternatiftir. Diüretikler ve β blokerlerin glikoz ve lipid metabolizması üzerin-

deki olumsuz etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. ADEİ veya β1 blokerler diyabetik komplikasyon riskinin azaltılmasında eşit etkilidir. Uzun etkili KKB'ler de tedavide kullanılır.

Hipertansiyon ve renal hastalık: Böbrekler hipertansiyon patogeneğinde önemli rol oynar. Hem renal parankimal bozukluklar hem de renovasküler bozuklukların hipertansiyonla ilişkili olduğu bulunmuştur.

ADEİ/ARB'ler bu hastalarda diğer antihipertansiflerden daha fazla protektif etkiye sahiptirler ve genelde diüretiklerle kombinasyonları tedavi için tavsiye edilmektedir. Proteinüri (>1 g/gün) hipertansif hastalarda seçilecek ilaçlardır. Hedef kan basıncı düzeyi nefropatili hastalarda <130/80 mmHg'dır.

Renovasküler hipertansiyon, tek taraflı veya bilateral renal arterlerde daralmaya bağlı arteriyel hipertansiyon olarak ifade edilir ve en genel nedeni arteriosklerozdur. Böbreklerin perfüzyon azlığı renin salgılanmasında artışa ve sonuçta kan basıncında yükselmeye yol açar. Hipertansiyon, ayrıca, stenoz için bir risk faktörüdür.

Renovasküler hipertansiyonu esansiyel hipertansiyondan klinik olarak ayırt etmek güçtür. Esansiyel hipertansiyondan daha kötü prognoza sahiptir ve medikal tedavisi daha güçtür. Malign hipertansiyona dönüşme riski daha fazladır ve böbreğin irreverzibil iskemik yetmezliği ile sonuçlanır.

Renovasküler hipertansiyonu teşhis etmek için ultrasonografi, anjiyografi, kaptopril-renin testi ve ADE inhibisyonlu veya inhibisyonuz sintigrafi kullanılmaktadır.

Renovasküler hipertansiyonda ilaç tedavisi stenozun ilerlemesini önlemez. Buna ek olarak kan basıncında azalmaya bağlı böbrek fonksiyonu üzerinde zararlı etkilerine neden olabilir. Glomerüler filtrasyon hızı efferent arteriyollerde anjiyotensin II'nin konstriktör etkisine bağlı olduğundan tek veya bilateral renal arter stenozlu hastalarda ADEİ/ARB'lerin kullanımı intraglomerüler basıncı düşürerek disfonksiyonu daha da kötüleştirir. Bu tip hastalarda ADEİ/ARB dikkatli kullanılmalıdır ve renal fonksiyon izlenmelidir. Renal anjiyoplasti medikal tedaviye alternatiftir ve daha etkili olabilir. Ameliyat da denenebilir.

Gebelikte hipertansiyon: Gebelikte hipertansiyon hem annenin hem de bebeğin hayatını tehdit edebilir. Gebeliğin ilk evrelerinde görülebildiği gibi preeklamps ve eklamps şeklinde gebeliğin son evresinde de ortaya çıkabilir. Gebeliğin 20. haftasından önceki hipertansiyon genelde kronik hipertansiyona bağlıdır. 20. haftadan sonra hipertansiyon görülmesi ise gebelik hipertansiyonu veya preeklampsye bağlı olabilir. Gebelik hipertansiyonu $\geq 140/90$ mmHg kan basıncı olarak ifade edilir. Preeklampside, artan kan basıncı proteinüri ile birlikte oluşur; anormal koagülasyon, karaciğer disfonksiyonu ve ödem de bulunabilir. Preeklamps konvulziyon görülmesi durumunda eklampsye ilerleyebilir.

Gebelikte hipertansiyon tedavisi için eşik kan basıncı düzeyleri tartışmalıdır. Kronik hipertansiyonlu çoğu kadınlar evre 1 ve 2'ye sahiptirler ve gebeliğin kısa periyodunda kardiyovasküler komplikasyon açısından düşük risk taşırlar ve tedavinin yararları tartışmalıdır. Genelde $\geq 140/90$ mmHg kan basıncı değerinde tedavi önerilmektedir.

Önceden hipertansiyonu olan gebelerde tedaviye devam edilmelidir. ADEİ ve ARB'ler gebelerde kontrendikedir. Metildopa ve β blokerler evre 1 hipertansiyon tedavisinde ilk seçilecek antihipertansiflerdir. **Metildopa** uzun süre kullanılabilme avantajına sahiptir, β blokerler ise (özellikle atenolol) fetal gelişme geriliği meydana getirebilirler. Nifedipin ve hidralazin de kullanılabilir. Diüretikler preeklampside görülen hacim azalmasını şiddetlendirebildiğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Preeklampsili hastalarda tedavinin amacı fetal olgunlaşmaya müsaade ederken annedeki komplikasyonları önlemektir. Doğum kesin tedavidir. Tedavi seçimleri sınırlıdır. İV antihipertansifler akut preeklampside kullanılırken oral ilaç tedavisi doğum yaklaştığında uygun olabilir. Oral metildopa veya β blokerler ilk basamak ilaçlardır. Bunlar kan basıncını düşüremezlerse hidralazin veya prazosin gibi vazodilatörler ilave edilir. Nifedipin gibi KKB'ler de etkilidir. Şiddetli preeklamps veya eklampsili hastalarda hipertansiyonun acil kontrolünde İV **hidralazin** seçilecek ilaçtır. İV labetalol ve oral nifedipin de kullanılır ve sodyum nitroprusit bazı hastalarda gerekebilir. Diğer parenteral antihipertansifler diazoksit, klonidin ve gliseril trinitratı kapsar.

Preeklampsinin kontrolü: Düşük doz aspirin preeklampside görülen trombosit agregasyonunu azaltmak için kullanılır. Ca^{2+} ilavesinin gebelik hipertansiyonu ve preeklamps riskini azalttığı da gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Waller, Derek G., Anthony Sampson, and Andrew Hitchings. Medical pharmacology and therapeutics. Elsevier Health Sciences, (2021).
2. DiPiro, Joseph T., et al. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education, (2020).
3. Abalos, E., Duley, L., Steyn, D. W., & Gialdini, C. (2018). Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews, (10).
4. Abdel-Rahman, A. A. (2018). Drugs Affecting the Renin-Angiotensin. Brody's Human Pharmacology: Mechanism-Based Therapeutics, 319.
5. Ayyagari, R., Xie, J., Cheng, D., Wu, E. Q., Huang, X. Y., & Chen, S. (2018). A retrospective study evaluating the tolerability and effectiveness of adjunctive antihypertensive drugs in patients with inadequate response to initial treatment. The Journal of Clinical Hypertension, 20(6), 1058-1066.
6. Bullock, S., & Manias, E. (2013). Fundamentals of pharmacology. Pearson Higher Education AU.
7. Cameron, A. C., Rossitto, G., Lang, N. N., & Touyz, R. M. (2019). Antihypertensive Drugs and Vascular Health. In Prehypertension and Cardiometabolic Syndrome (pp. 585-605). Springer, Cham.
8. Clark, M. A., Finkel, R. S., Rey, J. A., & Whalen, K. (Eds.). (2012). Lippincott's illustrated reviews: pharmacology. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
9. Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
10. Czech, T., Lalani, R., & Oyewumi, M. O. (2019). Delivery Systems as Vital Tools in Drug Repurposing. AAPS PharmSciTech, 20(3), 116.
11. De Luca, M., Ioele, G., & Ragno, G. (2019). 1, 4-Dihydropyridine Antihypertensive Drugs: Recent Advances in Photostabilization Strategies. Pharmaceutics, 11(2), 85.
12. Fravel, M. A., Bald, E., & Fraer, M. (2019). Antihypertensive Agents in the Dialysis Patient. Current hypertension reports, 21(1), 5.
13. Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Lippincott Williams & Wilkins.
14. Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill.
15. Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2009). Pharmacology: lippincott illustrated reviews.
16. Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical.
17. Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
18. Kronish, I. M., & Moise, N. (2018). The Impact of Antihypertensive Drugs on Adherence. In Drug Adherence in Hypertension and Cardiovascular Protection (pp. 153-172). Springer, Cham.
19. Lopatowska, P., Młodawska, E., Tomaszuk-Kazberuk, A., Banach, M., & Malyszko, J. (2018). Adhering to the principles of clinical pharmacology-the correct fixed combinations of antihypertensive drugs. Expert review of clinical pharmacology, 11(2), 165-170.
20. Obara, T., Metoki, H., Ishikuro, M., Nishigori, H., Mano, N., & Kuriyama, S. (2018). 264. Prescription of Antihypertensive Drugs in Pregnancy: A study based on health insurance claims data. Pregnancy Hypertension, 13, S113-S114.
21. Odigboegwu, O., Pan, L. J., & Chatterjee, P. (2018). Use of antihypertensive drugs during preeclampsia. Frontiers in cardiovascular medicine, 5.
22. Rydberg, D. M., Mejyr, S., Loikas, D., Schenck-Gustafsson, K., von Euler, M., & Malmström, R. E. (2018). Sex differences in spontaneous reports on adverse drug events for common antihypertensive drugs. European journal of clinical pharmacology, 74(9), 1165-1173.
23. Sear, J. W. (2019). Antihypertensive drugs and vasodilators. In Pharmacology and Physiology for Anesthesia (pp. 535-555). Elsevier.
24. Thomopoulos, C., Parati, G., & Zanchetti, A. (2018). Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14-effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients overview and meta-analysis. Journal of hypertension, 36(8), 1637-1647.
25. Weber, M. A., Kandzari, D., Böhm, M., Mahfoud, F., Kario, K., Walton, T., ... & Lea, J. P. (2018). Adherence to Antihypertensive Drugs: Insights from the SPYRAL HTN Trials and Implications for Hypertension Trial Design. Hypertension, 72(Suppl_1), A070-A070.
26. Whalen, K. (2018). Lippincott illustrated reviews: pharmacology. Lippincott Williams & Wilkins.
27. Wright, J. M., Musini, V. M., & Gill, R. (2018). First-line drugs for hypertension. Cochrane Database of systematic reviews, (4).

ANTİHİPERLİPIDEMİK İLAÇLAR

16

Plazma proteinleri lipoproteinler adı verilen komplekslerle taşınır. Herhangi bir lipoprotein türünde yükselmeyi içeren metabolik düzensizlikler hiperlipoproteinemiler veya hiperlipidemiler olarak adlandırılır. Hiperlipemi ise trigliseritlerin artan seviyelerini ifade eder.

Hiperlipidemilerin ana klinik sonucu akut pankreatit ve aterosklerozdur. Akut pankreatit, belirgin hiperlipemili hastalarda meydana gelir. Bu hastalıkta trigliserit düşürücü ilaçların kullanılması gerekir.

Ateroskleroz, ABD ve diğer Batı ülkelerinde her iki cinsiyette de önde gelen ölüm nedenidir. **Apolipoprotein (apo) B-100 içeren lipoproteinler** lipitleri arter duvarına taşır. Bunlar **düşük dansiteli lipoprotein (LDL)**, **orta dansiteli lipoprotein (IDL)**, **çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)** ve **lipoprotein (a) (Lp[a])** dır. B-48 proteinini (apo B-48) içeren kilomikronların katabolizması boyunca oluşan **kalıntı lipoproteinler** de arter duvarına girerek ateroskleroza katkıda bulunabilir.

Aterosklerotik plaklardaki (aterom) hücresele bileşenler, dönüşmüş makrofajlar olan köpük (foam) hücrelerini ve kolesterol esterleri ile dolu düz kas hücrelerini içerir. Bu hücresele değişiklikler lipoproteinlerin en az dört çeşit süpürücü reseptör aracılığıyla modifiye edilmiş endositozu sonucu oluşur. Lipoproteinlerin serbest radikallerle kimyasal modifikasyonu bu reseptörler için ligant oluşturur. Aterom; köpük hücreleri, kolajen, fibrin ve Ca^{2+} birikimiyle büyür. Böyle lezyonlar koroner damarları yavaşça tıkalabilir. Aterom plağının yırtılması; trombosit aktivasyonu ve trombüs oluşumuna bağlı olarak damarın tıkanmasına neden olur. Hiperlipidemi tedavisi plakların küçülmesine sebep olurken bu etkiler şiddetli lipit düşürücü tedaviden

2-3 ay sonra görülür ve bu duruma makrofajların inflamatuvar aktivitesinin azalması da katkı sağlar.

Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) çeşitli antiaterojenik etkiler gösterir. Arter duvarından kolesterolün alınmasında rol oynar ve aterojenik lipoproteinlerin oksidasyonunu inhibe eder. Düşük HDL seviyeleri (hipoalfalipoproteinemi), aterosklerotik hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür ve müdahale için potansiyel bir hedeftir.

Sigara kullanımı koroner hastalık için majör bir risk faktörüdür. HDL'nin azalmış seviyeleri; kolesterol alımının bozulması, endotel üzerinde sitotoksik etkiler, lipoproteinlerin artmış oksidasyonu ve trombogenezin uyarılması ile ilişkilidir. Oksidatif stresin diğer bir kaynağı olan diyabet de ana risk faktörüdür.

Normal koroner arterler iskemiye cevap olarak genişleyebilir, bu da miyokardiyuma oksijen verilmesini artırır. Bu sürece arteriyel düz kas hücreleri üzerinde etkili olan NO aracılık eder. NO'nun vasküler endotelden salınması aterojenik lipoproteinler tarafından bozulur, bu da iskemiye şiddetlendirir. Aterojenik lipoprotein düzeylerinin azalması ve oksidasyonlarının inhibisyonu endotel fonksiyonunu düzeltir.

Aterogenez multifaktöryel olduğundan, tedavi değiştirilebilir risk faktörlerinin tümüne yönelik olmalıdır. Aterogenez dinamik bir süreçtir. Kantitatif anjiyografik çalışmalar agresif lipit düşürücü tedavinin plaklarda net olarak gerilemeye neden olduğunu göstermiştir. Birincil ve ikincil önleme çalışmaları, yeni koroner olayların sebep olduğu ölümlerde ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde belirgin azalma olduğunu göstermiştir. Lipit düzeylerinin sınıflandırılması Tablo 16-1'de gösterilmiştir.

Tablo 16-1: Lipit düzeylerinin sınıflandırılması (AACE 2017 kılavuzuna göre).

Lipoproteinler	Düzy (mg/dL)	Sınıflandırma
LDL kolesterol	< 100	Optimal
	100-129	İstenen
	130-159	Sınırdan yüksek
	160-189	Yüksek
	≥ 190	Çok yüksek
Total kolesterol	< 200	İstenen
	200-239	Sınırdan yüksek
	≥ 240	Yüksek
Trigliserit	< 150	Normal
	150-199	Sınırdan yüksek
	200-499	Yüksek
	≥ 500	Çok yüksek
HDL kolesterol	< 40	Düşük
	≥ 60	Yüksek

Tablo, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

HİPERLİPİDEMİNİN FİZYOPATOLOJİSİ

Normal Lipoprotein Metabolizması

Lipoproteinler; kolesterol esterleri ve esterleşmemiş kolesterol, fosfolipit ve apoproteinle çevrili trigliseritler içeren hidrofobik çekirdek bölgelerine sahiptir. Bazı lipoproteinler, iki formda bulunan yüksek moleküler ağırlıklı B proteinlerini içerir: (1) B-48, bağırsakta oluşur, kilomikron ve kilomikron kalıntılarında bulunur, (2) B-100, karaciğerde sentezlenir ve VLDL, VLDL kalıntıları (IDL), LDL (VLDL'den oluşmuş) ve Lp (a) lipoproteinlerde bulunur. HDL apolipoprotein A-I (apo A-I) içeren en az 20 ayrı moleküler türden meydana gelir. HDL türleri arasında yaklaşık 100 proteinin çeşitli şekilde dağıldığı bilinmektedir.

Kilomikronlar, bağırsakta oluşur ve diyet kökenli trigliseritleri, serbest kolesterolü ve kolesterol esterleri taşır. Torasik kanaldan kan akımına geçiş yapar.

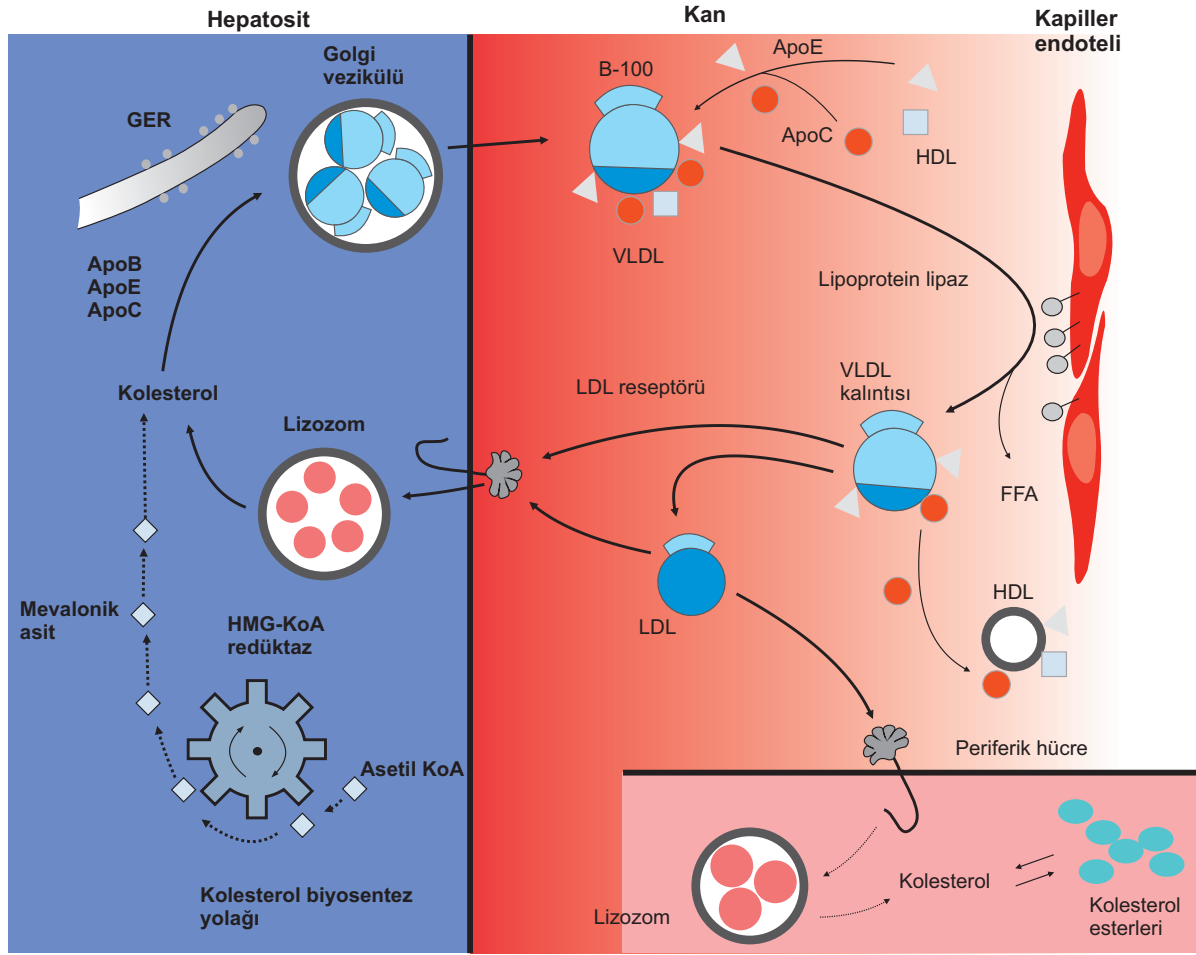
Trigliseritler, ekstrahepatik dokulardaki kilomikronlardan LPL ile hidroliz yoluyla ayrılır (VLDL ile ortak yol). Trigliseritlerin ayrılmasıyla parçacık çapı azalır. Yüzey lipitleri ve küçük apoproteinler HDL'ye transfer edilir. Elde edilen kilomikron kalıntıları, reseptör aracılı endositoz ile hepatositlere alınır.

VLDL, karaciğer tarafından salgılanır ve periferik dokulara trigliserit taşır (Şekil 16-1). VLDL trigliseritleri LPL tarafından hidrolize edilerek yağ dokusunda depolanma ve kalp ve iskelet kası gibi dokularda oksidasyon için gerekli serbest yağ asitleri sağlanmış olur. Azalan trigliseritlerin bir kısmı da doğrudan hepatositlere endositozla girer. Kalan kısmı ise hepatik lipazla LDL'ye dönüştürülür. Bu süreç hipertrigliserideminin azalmasıyla serumda LDL'nin (β -lipoprotein) yükselmesi olan " β kayması" fenomenini açıklar. Bunun yanında artan LDL seviyeleri VLDL salgılanmasının artması ve LDL katabolizmasının azalmasıyla da açıklanabilir.

LDL, reseptör aracılı endositozdan sonra esas olarak hepatositlerde ve diğer hücrelerde katabolize edilir. LDL'den elde edilen kolesterol esterleri hidrolize uğrar ve hücre membranlarının sentezi için serbest kolesterol meydana gelir. Hücreler ayrıca HMG-KoA redüktaz tarafından mevalonik asit oluşumunu içeren bir yol aracılığıyla da kolesterol sentezler. Bu enzimin ve LDL reseptörlerinin üretimi, hücredeki kolesterol içeriği ile ilişkilidir. Normal olarak, LDL'nin yaklaşık %70'i hepatositler tarafından karaciğer dokusuna alınır. IDL ve kilomikron yoluyla karaciğere daha da fazla kolesterol verilir. Hepatositler kolesterolü safra asitlerine dönüştürerek hücre içi kolesterol seviyesini düşürür.

Lp (a) lipoprotein, LDL ve (a) proteininin bir disülfid köprüsü ile bağlanmasıyla oluşur. (a) proteini plazminojen ile yüksek oranda homologdur, fakat doku plazminojen aktivatörü tarafından aktive edilmez. Farklı moleküler ağırlıkların birçok izoformunda meydana gelir. Lp (a) seviyeleri 0-2000 nM/L arasında değişir ve esas olarak genetik faktörler tarafından belirlenir. Lp (a) aterosklerotik plaklarda yer alır ve trombolizi inhibe ederek koroner hastalık oluşumunda rol oynar. Aort darlığı ile de ilişkilidir. Bazı inflamatuvar durumlarda seviyeleri yükselir. Koroner hastalık riski Lp (a) düzeyinin artışıyla ilişkilidir. Apolipoprotein A'yı kodlayan gendeki tek nükleotid polimorfizmi (I4399M) Lp (a)'nın yükselmesinin ana nedenidir.

HDL, büyük ölçüde karaciğer ve bağırsak tarafından salgılanır. Lipitlerin çoğu, lipoliz sırasında kilomikronlar ve VLDL'nin yüzey tabakalarından gelir.



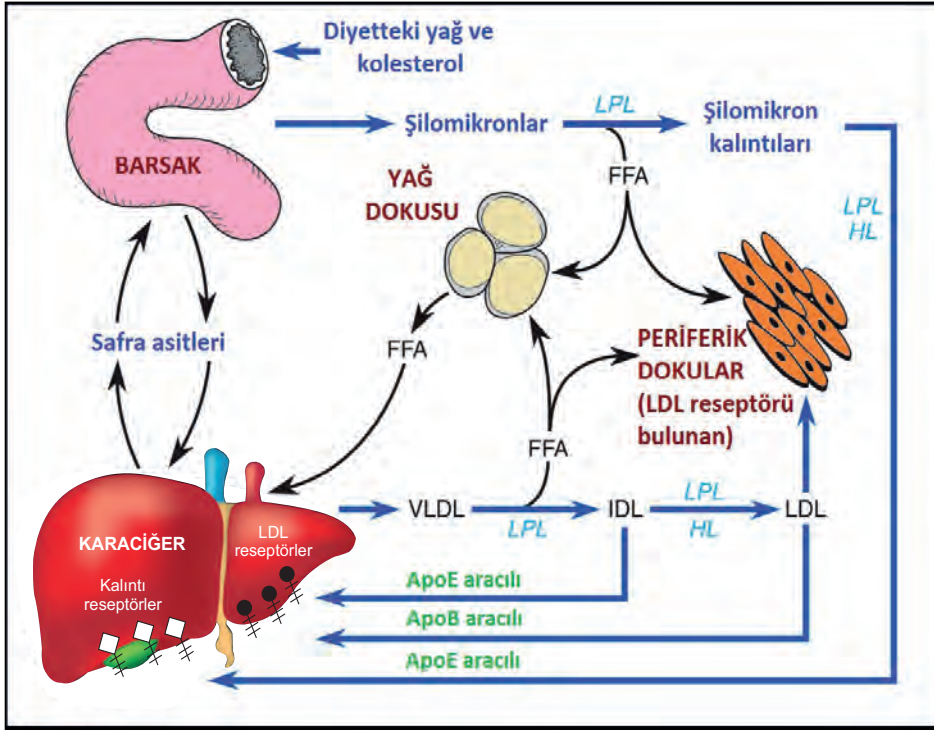
Şekil 16-1: Karaciğer kaynaklı lipoproteinlerin metabolizması. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

HDL ayrıca, hücrelerin kolesterol homeostazisini koruyan periferik dokulardan da kolesterol alır. Serbest kolesterol, esas olarak prebeta-1 HDL olarak adlandırılan küçük bir parçacık tarafından elde edilen ve daha sonra lesitin kolesterol asil transferaz (LKAT) tarafından esterlenen ve daha büyük HDL türlerinin oluşumuna yol açan bir taşıyıcı olan ABCA1 tarafından hücre zarından salıverilir. Kolesterol, ABCG1 taşıyıcı ve süpürücü reseptörü (SR-BI) tarafından büyük HDL parçacıklarına da verilir. Kolesterol esterleri, kolesterol ester transfer proteininin (KETP) yardımıyla VLDL, IDL, LDL ve kilomikron kalıntılarına transfer edilir. Böylece aktarılan kolesterol esterinin çoğu alıcı lipoproteinlerin endositozu ile karaciğere ulaşır. HDL ayrıca, lipoproteinlerin endositozuna neden olmayan SR-BI aracılığı ile kolesterol esterlerini doğrudan kara-

ciğere iletebilir. Popülasyon düzeyinde, HDL kolesterol (HDL-C) seviyeleri, ateroskleroz riski ile ters orantılıdır. Bireyler arasında, salıverilen kolesterolü kabul etme kapasitesi, aynı HDL-C seviyelerinde geniş ölçüde değişebilir. Periferik dokuların taşıyıcı mekanizma yoluyla kolesterol salıverme kabiliyeti ve HDL'nin kolesterolü tutma kapasitesi, koroner aterosklerozun ana belirleyicileri olarak görülmektedir.

Lipoprotein Bozuklukları

Lipoprotein bozuklukları, 10 saatlik açlık sonrası serum lipitleri ölçülerek tespit edilir. Kalp hastalığı riski aterojenik lipoprotein konsantrasyon artışı ile artar, HDL-C düzeyleriyle ters orantılıdır ve diğer risk faktörleri ile değişebilir. Klinik çalışmalarda, 50-60 mg/dL LDL kolesterol (LDL-C) seviyesinin koroner hastalığı



Şekil 16-2: Plazma lipoproteinlerinin metabolizması ve genetik hastalıklar. Görsel, Whalen, K. (2018). Lippincott illustrated reviews: pharmacology. Lippincott Williams & Wilkins kitabından uyarlanmıştır.

olanlar için optimal olduğu gösterilmektedir. İdeal olarak, trigliserit seviyesi 120 mg/dL'nin altında olmalıdır. LDL-C hâlâ tedavinin ana hedefi olmasına rağmen VLDL ve IDL seviyelerinin azaltılması da önemlidir. HDL dışı kolesterolün hesaplanması, VLDL-LDL kaskadı içerisindeki tüm lipoproteinlerin seviyelerinin değerlendirilmesini sağlar. Bozuklukların farklılaşması, bu bozukluklara sebep olan lipoproteinlerin tanımlanmasını gerektirir (Şekil 16-2, Tablo 16-2). Bir primer bozukluğun tanısı genellikle ikincil hiperlipidemilerin ekarte edilmesinin yanı sıra daha fazla klinik ve genetik veri gerektirir.

Bu bölümde anormal lipoprotein dağılımının fenotipleri açıklanmaktadır. Bu durumlarda kullanım için belirtilen ilaçlar, temel ve klinik farmakoloji ile ilgili aşağıda açıklanacaktır.

Primer Hipertrigliseridemiler

Hipertrigliseridemi koroner hastalık riskinde artış ile ilişkilidir. Kilomikronlar, VLDL ve IDL aterosklerotik plaklarda bulunur. Bu hastalar küçük parçacık

çaplı kolesterol yönünden zengin VLDL'ye ve küçük, yoğun LDL'ye sahip olma eğilimindedir. Koroner hastalığı olan hipertrigliseridemik hastalar veya risk eşdeğerleri acilen tedavi edilmelidir. Trigliseritleri 700 mg/dL'nin üstünde olan hastalar akut pankreatiti önlemek için tedavi edilmelidir çünkü LPL klerens mekanizması bu seviyede doymuş hale gelir.

Hipertrigliseridemi; insülin direnci, hipertansiyon ve abdominal obeziteyi de içeren metabolik sendromun önemli bir bileşenidir. Trigliseritten zengin lipoprotein parçacıklarına kolesterol esterlerin aktarılmasından dolayı genellikle düşük HDL-C seviyeleri gözlenir. Hiperürisemi sıklıkla mevcuttur. İnsülin direnci metabolik sendromun en önemli fizyopatolojik faktörüdür. Bu hastaların kontrolü sıklıkla bir fibrata ek olarak metformin, başka bir antidiyabetik ajan veya her ikisinin de kullanılmasını gerektirir. Hipertrigliserideminin şiddeti metabolik sendrom veya tip 2 diyabet varlığında artar.

Tablo 16-2: Ailesel hiperlipidemiler**Tip I (Ailevi Hiperkilomikronemi)**

- Diyetle normal miktarda yağ alınmasına rağmen 12 saatlik açlık sonrası bakılan kilomikron düzeyleri çok yüksektir ve bu da serum triačilgliserolün çok yükselmesine neden olur.
- Lipoprotein lipaz eksikliği veya normal apolipoprotein VII'nin eksikliği (nadir) saptanır.
- Koroner arter hastalığı sıklığında artış yoktur.
- Tedavi: Düşük yağlı diyet. Tip I hiperlipidemi için efektif bir ilaç tedavisi yoktur.

Tip IIA (Ailevi Hiperkolesterolemi)

- LDL yıkımı yetersiz olduğundan VLDL seviyesi normaldir ancak LDL seviyesi yükselmiştir. Bu nedenle serum kolesterolü artar ancak triačilgliserol konsantrasyonu normaldir.
- LDL reseptör sayısındaki azalmaya bağlıdır.
- Koroner arter hastalığı görülme sıklığı fazladır.
- Tedavi: Kolesterol ve doymuş yağdan fakir diyet. Heterozigotlarda: Kolestiramin veya kolestipol ve/veya lovastatin veya mevastatin. Homozigotlarda: Heterozigotlar için kullanılan ilaçlar+niasin.

Tip IIB (Ailevi Karma Hiperlipidemi)

- Tip IIA'ya benzer ancak VLDL de artmıştır. Bu nedenle serum triačilgliserol ve kolesterol düzeyleri birlikte artar.
- Karaciğerde VLDL'nin aşırı sentezine bağlıdır.
- Diğer tiplerden daha sık görülür.
- Tedavi: Diyet, kolesterol, doymuş yağ ve alkol kısıtlaması önerilir. İlaç tedavisi Tip IIA'ya benzer ancak heterozigotlara niasin de verilir.

Tip III (Ailevi Disbetalipoproteinemi)

- IDL'nin serum konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak triačilgliserol ve kolesterol konsantrasyonlarında artış meydana gelir.
- Sebebi apolipoprotein E'nin mutasyonu nedeniyle IDL'nin aşırı üretimi ya da az yıkılmasıdır.
- Orta yaşa gelindiğinde ksantomlar, koroner ve periferik arter hastalığında artış görülür.
- Tedavi: Kilo verme, diyetteki kolesterol ve alkolün kısıtlanması. İlaç tedavisi için niasin ve klofibrat (veya gemfibrozil) veya lovastatin (veya mevastatin) tercih edilir.

Tip IV (Ailevi Hipertrigliseridemi)

- VLDL seviyesi artar. LDL kolesterol seviyesi normal ya da düşüktür. Bu nedenle kolesterol seviyesi normal veya yüksek, triačilgliserol seviyesi çok yüksektir.
- Sebebi VLDL'nin sentezinde artış ve/veya serumdan temizlenmesindeki azalmadır.
- Diğer tiplere göre daha sık görülür. Koroner arter hastalığına ait semptomlar dışında az klinik belirtiye yol açar. Bu hastalar genellikle obez, diyabetik ve hiperürisemiktirler. Östrojen tedavisi gören hastalarda veya hamilelikle 3.trimesterde ve alkolizmde de görülür.
- Tedavi: Hastanın kilo vermesi çok önemlidir. Diyetle dengeli karbonhidrat ve modifiye yağ kullanılmalı ve alkol alımı azaltılmalıdır. İlaç tedavisi gerekli olduğunda niasin ve/veya gemfibrozil (veya klofibrat) veya lovastatin (veya mevastatin) tercih edilir.

Tip V (Ailevi Karma Hipertrigliseridemi)

- Serum VLDL ve kilomikron düzeyleri artmıştır. LDL normal veya azalmıştır. Bu kolesterolde artışa ve triačilgliserolde aşırı artışa neden olur.
- Artışın sebebi ya sentezin artması ya da VLDL ve kilomikronların serumdan temizlenmesinde azalmadır. Genellikle genetik bir nedeni vardır.
- Genelde obez ve/veya diyabetik yetişkinlerde görülür.
- Tedavi: Kilo verme çok önemlidir. Diyet protein, az miktarda yağ ve dengeli miktarda karbonhidrat içermelidir ve alkol alınmamalıdır. İlaç tedavisi gerektiğinde niasin, klofibrat ve/veya gemfibrozil veya lovastatin (veya mevastatin) önerilir.

Tablo, Whalen, K. (2018). Lippincott illustrated reviews: pharmacology. Lippincott Williams & Wilkins kitabından uyarlanmıştır.

Primer Kilomikronemi

10 saat aç kalan normal bireylerin serumunda kilomikron bulunmaz. LPL, kofaktörü apo C-II, lipaz olgunlaşma faktörü (LMF1) veya glikozilfosfatidilinozitol bağlı yüksek yoğunluklu protein bağlayan protein 1 (GPIHBP1) proteinleri veya anjiyopoietin benzeri protein 4 (ANGPTL4) ve Apo A-5 eksikliğinin resesif özellikleri genellikle ağır lipemi (≥ 2000 mg/dL trigliserit) ile ilişkilidir. Akut pankreatit atağı oluşana kadar bu bozukluklar teşhis edilemeyebilir. Hastalarda erüptif ksantomalar, hepatosplenomegali, hipersplenizm ve kemik iliğinde, karaciğerde ve dalakta lipit yüklü köpük hücreleri olabilir. Gebelikte sıkı diyet kontrolüne rağmen trigliseritlerde belirgin artış meydana gelebilir. Bu hastalarda kilomikronemi baskın olmasına rağmen, bu hastalar orta derecede yüksek VLDL ile karışık lipemi (açlık kilomikronemisi ve yüksek VLDL) olarak adlandırılan bir paterne sahip olabilirler. Lipolitik aktivite eksikliği, heparinin İV enjeksiyonu ile tespit edilebilir. Günlük diyet yağlarının eliminasyonundan 72 saat sonra trigliseritlerde belirgin bir düşüş olduğu gösterilerek tanı konur. Toplam diyet yağının belirgin şekilde kısıtlanması ve alkolden uzak durma, etkili uzun süreli tedavinin temelidir. Niasin, fibrat veya omega-3 yağ asitleri VLDL yüksekliğinde yararlıdır. Apo C-III antisens tedavinin potansiyel bir yardımcıdır.

Ailevi Hipertrigliseridemi

Primer hipertrigliseridemiler muhtemelen çeşitli genetik belirleyicileri yansıtır. Birçok hastada insülin direnci ve abdominal (sentripedal) obezite vardır. VLDL sekresyonunu artıran alkol ve östrojen gibi diğer faktörler lipemiye şiddetlendirir. VLDL'nin aşırı üretimi ile trigliseritten zengin lipoproteinlerin bozulmuş şekilde salıverilmesi karma lipemiye neden olabilir. Eruptif ksantomalar, lipemi retinalis, epigastrik ağrı ve pankreatit, lipeminin şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Tedavi, birincil olarak yağ kısıtlaması, alkol ve eksojen östrojenlerin önlenmesi, kilo verme, egzersiz ve omega-3 yağ asitleri ile takviye edilerek diyet şeklinde yapılır. Çoğu hastada aynı zamanda bir fibrat ile tedavi gerekir. İnsülin direnci yoksa, niasin faydalı olabilir.

Ailevi Kombine Hiperlipoproteinemi (AKH)

Artmış koroner hastalık insidansı ile ilişkili olan bu yaygın hastalıkta, bireyler VLDL, LDL veya her ikisinde de yüksek seviyelere sahip olabilir ve model zamanla değişebilir. Ailevi kombine hiperlipoproteinemide VLDL yaklaşık iki katı salgılanır ve dominant özellikte geçiş mevcuttur. Trigliseritler yukarıda belirtilen faktörlerle artabilir. Kolesterol ve trigliseritlerin yüksekliği genellikle orta derecede olup ksantoma bulunmaz. Sadece diyet, lipit seviyelerini normale düşürmez. Bu hastaları tedavi etmek için bir redüktaz inhibitörünün tek başına veya niasin veya fenofibrat ile kombinasyon halinde kullanılması gerekir. Fenofibrat bir redüktaz inhibitörü ile kombine edilecekse pravastatin veya rosuvastatin'den biri tavsiye edilir, çünkü ikisi de CYP3A4 yoluyla metabolize edilmez. Omega-3 yağ asitleri yararlı olabilir.

Ailevi Disbetalipoproteinemi

Bu bozuklukta, kilomikron ve VLDL kalıntıları birikir ve LDL seviyeleri azalır. Kalıntılar kolesterol esterler açısından zengin olduğu için, toplam kolesterol seviyesi trigliseritlerinki kadar yüksek olabilir. Tanı, apo E'nin $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$ alellerinin $\epsilon 2/\epsilon 2$ genotipinin olmamasıyla doğrulanır. Reseptör ligant özelliklerine sahip olmayan diğer apo E izoformları da bu hastalık ile ilişkilendirilebilir. Hastalarda sıklıkla, palmar kırışıklarının karakteristik düzlemsel ksantomlar veya tüberez veya tüberoeruptif ksantomlar gelişir. Obez olma eğilimindedirler ve bazılarında bozulmuş glikoz toleransı mevcuttur. Bu faktörler hipotiroidizmin yanı sıra lipemiye şiddetlendirebilir. Koroner ve periferik ateroskleroz sıklıkla görülür. Kilo kaybı, azalmış yağ, kolesterol ve alkol kısıtlaması yeterli olabilir ancak fibrat veya niasin kullanımı gerekir. Bu ajanlar daha dirençli durumlarda birlikte verilebilir. Redüktaz inhibitörleri de etkilidir çünkü kalıntıyı uzaklaştırmada görev alan hepatik LDL reseptörlerini artırır.

Primer Hiperkolesterolemiler

LDL Reseptörü Eksik Ailevi Hiperkolesterolemi (AH), otozomal dominant kalıttır. LDL seviyeleri çocuklukta artma eğiliminde olsa da tanı sıklıkla göbek kordonu kanında kolesterol seviyesinin yüksek olması

temelinde konulabilir. Çoğu heterozigotta, kolesterol seviyeleri 260-500 mg/dL aralığındadır. Trigliseritler genellikle normaldir. Tendon ksantomları sıklıkla bulunur. Üçüncü dekatta arkus kornea ve ksantolezma görülebilir. Koroner hastalık prematür olarak meydana gelme eğilimindedir. Çocukluk çağında koroner hastalığa yol açabilen homozigot ailevi hiperkolesterolemide, kolesterol seviyeleri genellikle 1000 mg/dL'yi aşar ve erken tüberöz ve tendinöz ksantomlar meydana gelir. Bu hastalarda ayrıca aort kapağında, elde, kalçalarda ve ekstremitelerde yüksek plak benzeri ksantomlar da gelişebilir.

Bazı bireyler, işlevsel olmayan ve kinetik olarak bozulmuş reseptörler üreten aleller için kombine heterozigotluğa sahiptir. Heterozigot hastalarda, LDL; redüktaz inhibitörleri veya kombine ilaç rejimleriyle normalleştirilebilir (Tablo 16-2). Homozigotlar ve reseptörleri bile minimum işlevi koruyan kombine heterozigotluğu olanlar, kısmen niasin, ezetimib ve redüktaz inhibitörlerine cevap verir. Bu hastalar için ortaya çıkan tedaviler arasında, apo B-100'ü hedef alan bir antisens stratejisi kullanan mipomersen ve küçük molekülü bir mikrozomal trigliserit transfer proteini (MTP) inhibitörü olan lomitapid ve PCSK9'da yönlendirilen monoklonal antikorlar bulunur. LDL aferezi ilaçlara refrakter hastalarda etkilidir.

Ailevi ligant defektif apolipoprotein B-100'de LDL reseptörüne bağlanan apo B-100 alanındaki kusurlar, LDL'nin endositozunu bozar ve orta şiddette hiperkolesterolemiye yol açar. Tendon ksantomları meydana gelebilir. Redüktaz inhibitörlerine cevap değişkendir. Karaciğerde LDL reseptörlerinin düzenlenmesi, LDL öncüllerinin endositozunu artırır, ancak ligant kusurlu LDL partiküllerinin alımını artırmaz. Fibratlar veya niasin, VLDL üretimini azaltarak yararlı etkilere sahip olabilir.

Ailevi kombine hiperlipoproteinemili bazı kişilerde sadece LDL'de yükselme vardır. Serum kolesterolü genellikle 350 mg/dL'den azdır. Genellikle diyet ve bir redüktaz inhibitörü ile uygulanan ilaç tedavisinden söz edilir. LDL'yi normalleştirmek için niasin veya ezetimib eklemek gerekebilir.

Lp (a) Hiperlipoproteinemi, artan aterogenez ve arteriyel trombüs oluşumu ile ilişkili olan bir ailevi hastalıktır ve (a) protein kısmının artan üretimini sağlayan aleller tarafından belirlenir. Lp (a), şiddetli nefrozu ve diğer bazı inflamatuvar durumları olan hastalarda ikincil olarak yükselebilir. Niasin, birçok hastada Lp (a) seviyesini azaltır. LDL-C seviyelerinin 100 mg/dL'nin altına düşürülmesi, düşük doz aspirin uygulamasının yaptığı gibi Lp (a)'ya dayandırılan riski azaltır. PCSK9 monoklonal antikorları da Lp (a) seviyelerini yaklaşık %25 oranında azaltır.

Kolesterol ester depo hastalığında, lizozomal asit lipaz (LAL) aktivitesinden yoksun bireyler karaciğerde kolesterol esterleri ile fibrozis, yüksek LDL-C seviyeleri, düşük HDL-C seviyeleri ve genellikle hafif hipertrigliseridemi ile hepatomegalie neden olan diğer hücre tipleri biriktirir. Nadiren, tamamen ablatif bir form olan Wolman hastalığı bebeklik döneminde ortaya çıkar. Bir rekombinant replasman enzim tedavisi olan sebelipaz-α karaciğerdeki kolesterol esterlerin hidrolizini etkin bir şekilde onarır ve plazma lipoprotein seviyelerini normalleştirir.

Diğer bozukluklar, kolesterol eksikliği 7α-hidroksilaz heterozigot durumunda LDL'yi artırabilir. Homozigotlar ayrıca yüksek trigliseritlere, tek bir ajan olarak redüktaz inhibitörlerine karşı dirence ve safra taşı ve koroner hastalık riskinde artışa neden olabilir. Bir redüktaz inhibitörü ile bir niasin kombinasyonunun etkili olduğu görülmektedir. Otozomal resesif hiperkolesterolemi (ORH), LDL'nin endositozunda normalde yardımcı olan bir proteindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Yüksek doz redüktaz inhibitörü ile ezetimib kombinasyonu etkilidir. Reseptör şaperon PCSK9 normal olarak reseptörü yıkım için lizozoma iletir. PCSK9'daki fonksiyon kazancı mutasyonları, yüksek seviyelerde LDL-C ile ilişkilidir ve bir PCSK9 antikoru ile kontrol edilebilir. ABCG5 ve ABCG8 yarı taşıyıcıları, sırasıyla fitosterolleri bağırsak lümeni ve safraya vermek için enterositlerde ve hepatositlerde birlikte hareket eder. Her iki taşıyıcıdaki homozigot veya kombine heterozigot ablatif mutasyonlar; fitosteroller, tendon ve tüberöz ksantomlarda zenginleştirilmiş yüksek LDL

seviyeleri ve hızlandırılmış ateroskleroz ile sonuçlanır. Ezetimib bu hastalık için spesifik bir ilaçtır.

HDL eksikliği, Tangier hastalığı ve LKAT (lesitin: kolesterol asil transferaz) eksikliği gibi nadir görülen genetik bozukluklar, çok düşük HDL seviyeleri ile ilişkilidir. Ailevi hipoalfalipoproteinemi, daha sık görülen bir hastalık olup HDL kolesterol düzeyleri erkeklerde genellikle 35 mg/dL'nin altında ve kadınlarda 45 mg/dL'nin altındadır. Bu hastalar erken ateroskleroz olma eğilimindedir ve düşük HDL, tanımlanmış tek risk faktörü olabilir. Hastalığın kontrolünde, diğer risk faktörlerinin önlenmesi veya tedavisine özel dikkat gösterilmelidir. Niasin, bu hastaların çoğunda HDL'yi artırır ancak sonuç üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Redüktaz inhibitörleri ve fibrik asit türevleri daha az etki gösterir. Aşırı LDL azaltılması gereklidir.

Hipertrigliseridemi varlığında HDL kolesterol, HDL'nin kolesteril esterlerinin trigliseritten zengin lipoproteinlere değişimi nedeniyle düşüktür. Hipertrigliseridemini tedavisi HDL-C seviyesini artırır.

İkincil Hiperlipoproteinemiler

Primer bozukluklar teşhis edilmeden önce fenotipin ikincil nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır. Daha yaygın koşullar Tablo 16-2'de özetlenmiştir. Lipoprotein anormallliği, altta yatan hastalık başarılı bir şekilde tedavi edilirse genellikle düzelir. Bu ikincil bozukluklar ayrıca primer bir genetik bozukluğu da kötüleştirebilir.

HİPERLİPOPROTEİNEMİLERİN DİYETLE TEDAVİSİ

Eğer hasta koroner veya periferik vasküler hastalığa sahip değilse ilk olarak diyet tedavisi uygulanır ve ilaç tedavisine gerek kalmaz. Ailevi hiperkolesterolemi hastaları ise diyetle ek olarak daima ilaç tedavisine ihtiyaç duyar. Kolesterol, doymuş ve trans yağlar LDL'yi artıran başlıca faktörlerdir.

Total yağ, şeker ve özellikle fruktoz, VLDL'yi artırır. Alkol, VLDL'nin hepatik sekresyonunu artırarak önemli hipertrigliseridemiye neden olabilir. VLDL'nin sentezi ve salgılanması aşırı kalori alımıyla artar. Kilo

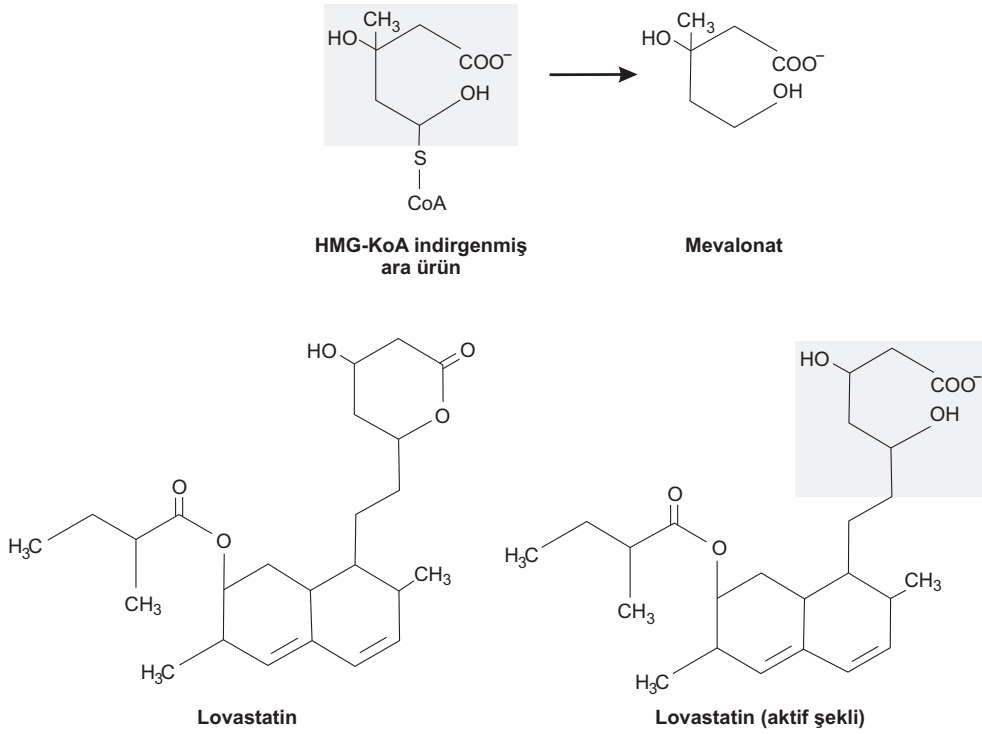
kaybı sırasında, LDL ve VLDL seviyeleri nötr kalori dengesi sırasında korunabilecek seviyelerden çok daha düşük olabilir. Diyetin tedavi için yeterli olduğu sonucuna, ulaşılan vücut ağırlığının en az 1 ay sabit tutulmasından sonra varılabilir.

Genel önerilere göre toplam kalori günlük alımın %20-25'i kadar, doymuş yağ %7'den az ve kolesterol 200 mg/gün'den az olmalıdır. Bu rejimde serum kolesterolünde %10-%20 arasında azalma görülmektedir. Kompleks karbonhidratların ve liflerin kullanılması tavsiye edilir ve sis-monoansatüre yağlar hakim olmalıdır. Kilo verme, kalori kısıtlaması ve alkolden kaçınma, trigliseritleri yüksek olan hastalar için özellikle önemlidir.

Diyet yağlarının hipertrigliseridemi üzerindeki etkisi, yağ asitlerinde bulunan çift bağların yerleşimine bağlıdır. Balık yağlarında bulunan ancak bitkisel kaynaklarda bulunmayan Omega-3 yağ asitleri, peroksisom proliferatör tarafından aktive edilen reseptör- α (PPAR- α)'yı aktive eder ve bazı hastalarda trigliseritlerin büyük ölçüde azalmasına neden olabilir. Ayrıca antiinflamatuvar ve antiaritmik aktiviteleri de bulunmaktadır. Omega-3 yağ asitleri, reçetesiz olarak deniz kaynaklı trigliseritler veya reçeteli olarak omega-3 yağ asitlerinin etil esterlerini içeren bir ilaç olarak kullanılabilir. Reçetesiz preparatlarda dokosaheksaenoik asit ve eikosapentaenoik asit içeriğinin belirlenmesi gereklidir. Bu yağ asitleri günlük 3-4 g alınmalıdır. Civasız ve kontamine olmamış müstahzarları seçmek önemlidir. Bitkisel yağlarda bulunan omega-6 yağ asitleri, trigliseritlerin artmasına neden olabilir.

Primer kilomikronemi ve bazı karma lipemili hastalar, total yağdan (10-20 g/gün, 5 g/gün'lük kısmı esansiyel yağ asitleri yönünden zengin bitkisel yağlar olmalıdır) ciddi şekilde kısıtlanmış bir diyet almalı ve bu hastalara yağda çözünen vitaminler verilmelidir.

Endotelde proaterojenik değişiklikler başlatan homosistein, total protein alımının aminoasit replasmanı için gereken miktara sınırlandırılmasıyla birçok hastada azaltılabilir. Folik asit ve diğer B vitaminlerinin takviyesi ve bir metil donörü olan betainin uygulanması şiddetli homosisteinemide endikedir. Yüksek homosistein düzeyinin düşürülmesi, özellikle yüksek Lp



Şekil 16-3: HMG-KoA redüktaz enziminin inhibisyonu

(a) seviyesine sahip kişilerde önemlidir. Arterlere zarar veren bir bileşik olan tetrametil amin oksitin bağırsak biyomu ile üretimini azaltmak için kırmızı et tüketimi en aza indirilmelidir.

HİPERLİPİDEMİDE KULLANILAN İLAÇLARIN TEMEL VE KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

Hiperlipidemi için ilaç tedavisi kullanma kararı, spesifik metabolik kusur ve ateroskleroz veya pankreatite neden olma potansiyeline dayanmaktadır. İlaç rejiminin tam potansiyelini elde etmek için diyetle devam edilmelidir. Gebelerde, emzirenlerde ve gebe kalma olasılığı olanlarda bu ilaçların kullanılması önerilmemektedir.

Plazma lipoprotein konsantrasyonlarını değiştiren tüm ilaçlar potansiyel olarak antikoagülan dozunun ayarlanmasını gerektirir. Heterozigot ailevi hiperkolesterolemili çocuklar, santral sinir sisteminin miyelinizasyonunun esasen tamamlandığı 7-8 yaş sonrasında bir reçine veya redüktaz inhibitörü ile tedavi edilebilir.

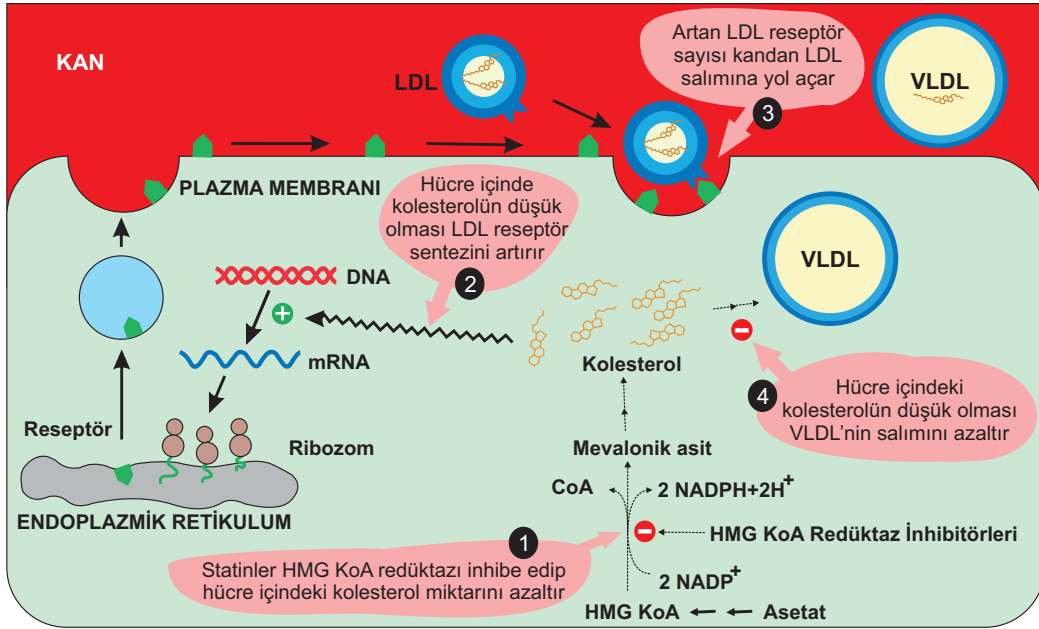
Bir çocuğu tedavi etmeye LDL seviyesine, diğer risk faktörlerine, aile hikayesine ve çocuğun yaşına göre karar verilmelidir. İlaçlar 16 yaşından önce çoklu risk faktörü veya bileşik genetik dislipidemi yoksa genellikle endike değildir.

Statinler

Bu bileşikler, HMG KoA'nın yapısal analoglarıdır ve HMG KoA Redüktaz enziminin kompetitif inhibitörleridir. **Lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin** bu sınıfa aittir (Şekil 16-3). LDL'yi azaltmada en etkili ilaçlardır. Bunun yanında oksidatif stresi ve aterosklerotik lezyonların stabilitesinin arttığı vasküler inflamasyonu azaltır. Akut koroner sendromlardan hemen sonra lipit seviyelerine bakılmaksızın redüktaz inhibitör (statinler) tedavisini başlatmak standart bir uygulama haline gelmiştir.

Kimyasal Yapısı ve Farmakokinetiği

Lovastatin ve simvastatin, GİS'te aktif β-hidroksil türevlerine hidrolize olan inaktif lakton ön ilaçlardır,



Şekil 16-4: Statinlerin etki mekanizması. Görsel, Whalen, K. (2018). *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins kitabından uyarlanmıştır.

buna karşın pravastatinin açık, aktif bir lakton halkası vardır. Atorvastatin, fluvastatin ve rosuvastatin flor içeren ilaçlardır. Redüktaz inhibitörlerinin oral dozlarının absorpsiyonu, neredeyse tamamen emilen fluvastatin hariç, %40-75 arasında değişmektedir. Hepsi karaciğer tarafından ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Emilen dozun çoğu safrayla, %5-20 kadarı ise idrarla atılır. Bu ilaçların plazma yarı ömürleri atorvastatin (14 saat), pitavastatin (12 saat) ve rosuvastatin (19 saat) hariç, 1-3 saattir.

Etki mekanizması

HMG-KoA redüktaz, sterol biyosentezinde ilk basamağa aracılık eder. Redüktaz inhibitörlerinin aktif formları, mevalonatın sentezinde HMG-KoA redüktaz tarafından oluşturulan HMG-KoA ara ürününün yapısal analoglarıdır (Şekil 16-3). Bu analoglar enzimin kısmi inhibisyonuna neden olur ve bu nedenle ubiqu-non ve dolikol gibi izoprenoitlerin sentezini ve proteinlerin suda çözünürlüğünü bozabilir. Bunun biyolojik bir önemi olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, redüktaz inhibitörleri LDL reseptörlerinde artışa neden olur. Bu etki hem LDL'nin fraksiyonel katabolik oranını hem de karaciğerin LDL öncüllerini (VLDL

kalıntıları) kandan temizlemesini artırır, böylece LDL azalır (Şekil 16-4). Belirgin hepatik ilk geçiş metabolizması nedeniyle, ana etki karaciğer üzerindedir. Bazı preparatların karaciğerde tercih edilen aktivitesinin, alımdaki dokuya özgü farklılıklara dayandırıldığı görülmektedir. Plazma trigliseritlerinde hafif düşüşler ve HDL'de küçük artışlar da meydana gelir.

Statinlerin birçoğunu içeren klinik çalışmalarda; yeni koroner olaylarda ve aterotrombotik inmede belirgin bir azalmaya neden olduğu görülmüştür. Lipoprotein seviyelerinin azaltılmasından başka mekanizmaların da rol oynadığı görülmektedir. Statinler proteinlerin suda çözünürlüğü için HMG-KoA yolunda mevcut izoprenil gruplarını azaltır, böylece Rho ve Rab proteinlerinin suda çözünürlüğü azalır. Suda çözünmüş Rho, vasküler biyolojide bir dizi mekanizmaya aracılık eden Rho kinazı aktive eder. Yeni koroner olaylarda azalmanın arter plaklarının morfolojisindeki değişikliklerden daha hızlı gerçekleştiği gözlemi, bu pleiotropik etkilerin önemli olabileceğini düşündürmektedir. Aynı şekilde, azalmış Rab çözünürlüğü, nöronlarda Aβ proteini birikimini azaltır ve muhtemelen Alzheimer hastalığının belirtilerini hafifletir.

Tablo 16-3: Statinlerin doza bağlı LDL kolesterol düzeylerindeki azaltıcı etkileri

>%50	%30-50	<%30
Atorvastatin 40–80 mg Rosuvastatin 20–40 mg	Atorvastatin 10–20 mg Fluvastatin 40 mg, günde iki kez Fluvastatin XL 80 mg Lovastatin 40 mg Pitavastatin 2–4 mg Pravastatin 40–80 mg Rosuvastatin 5–10 mg Simvastatin 20–40 mg	Fluvastatin 20–40 mg Lovastatin 20 mg Pitavastatin 1 mg Pravastatin 10–20 mg Simvastatin 10 mg

Tablo, Whalen, K. (2018). Lippincott illustrated reviews: pharmacology. Lippincott Williams & Wilkins kitabından uyarlanmıştır.

Terapötik Kullanımlar ve Dozlam

Redüktaz inhibitörleri, LDL seviyelerini düşürmede tek başına veya reçineler, niasin veya ezetimib ile kombinasyon şeklinde faydalıdır. Gebe, emziren veya gebe kalma olasılığı yüksek olanlara bu ajanlar verilmemelidir. Çocuklarda kullanımı, ailevi hiperkolesterolemileri olan seçilmiş hastalarla sınırlıdır.

Kolesterol sentezi çoğunlukla gece yarısı pik yaptığından atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin haricindeki redüktaz inhibitörleri akşamları verilmelidir. Genel olarak absorpsiyon (pravastatin ve pitavastatin hariç), besinlerle artar. Günlük lovastatin dozları 10-80 mg arasında değişir. Pravastatin kütleli olarak, önerilen maksimum 80 mg günlük dozu ile lovastatin kadar güçlüdür. Simvastatin iki kat daha etkilidir ve günde 5-80 mg dozlarında verilir. 80 mg/gün dozunda artan miyopati riski nedeniyle FDA, 2011'de simvastatinin ve simvastatin+ezetimib kombinasyonunun dozajı için onaylamıştır. Pitavastatin, günde 1-4 mg dozlarında verilir. Fluvastatin günlük 10-80 mg dozlarında verilir. Atorvastatin, 10-80 mg/gün, rosuvastatin ise 5-40 mg/gün dozlarında verilmektedir. Pravastatin ve özellikle fluvastatinin doz-cevap eğrisi, orta ve şiddetli hiperkolesterolemili hastalarda doz aralığının üst kısmında düşme eğilimindedir. Diğer statinlerinkiler biraz daha doğrusaldır. Statinlerin LDL kolesterol düzeylerine düşürücü etkileri dozlarına bağlı olarak değişir (Tablo 16-3).

Toksosite

Bazı hastalarda karaciğer aminotransferaz aktivitesinin yükselmesi (normalin üç katına kadar) meydana gelir. Bu genellikle aralıklı olarak gerçekleşir ve genel-

likle diğer hepatik toksisite kanıtlarıyla ilişkili değildir. Aminotransferaz seviyeleri stabil ise, semptomların yokluğunda bu hastalarda tedaviye devam edilebilir. Altta yatan karaciğer hastalığı veya alkol kötüye kullanımı öyküsü bulunan bazı hastalarda seviyeler normalin üç katını geçebilir. Bu bulgu daha ciddi karaciğer toksisitesine işaret eder. Bu hastalarda halsizlik, anoreksi ile birlikte görülebilir ve LDL'de keskin düşüşler olabilir. Bu hastalarda ve aminotransferaz aktivitesi kalıcı olarak normal üst limitin üç katına kadar yükselen asemptomatik hastalarda ilaç tedavisi derhal sonlandırılmalıdır. Bu ajanlar hepatik parankimal hastalığı olanlarda, kuzey Asyalılarda ve yaşlılarda dikkatli ve azaltılmış dozajda kullanılmalıdır. Şiddetli karaciğer hastalığı bu ilaçların kullanımını engelleyebilir. Genel olarak, aminotransferaz aktivitesi başlangıçta, 1-2. aylarda ve sonra stabilse 6-12 ayda bir ölçülmelidir. Hasta statin ile etkileşime girebilecek başka ilaçlar alıyorsa karaciğer enzimleri daha sık izlenmelidir. Aşırı alkol alımı, statinlerin hepatotoksik etkilerini şiddetlendirme eğilimindedir. Açlık plazma glikoz seviyeleri statin tedavisi ile 5-7 mg/dL artar. Uzun süreli çalışmalar, statin ile tedavi edilen çoğu prediyabet bulguları olan hastalarda tip 2 diyabet insidansında küçük fakat anlamlı bir artış göstermiştir.

Redüktaz inhibitörleri alan bazı hastalarda görülen plazmadaki kreatin kinaz (CK) aktivitesindeki küçük artışlar, sıklıkla ağır fiziksel aktivite ile ilişkili olarak gözlenir. Nadiren, hastaların iskelet kaslarındaki genel rahatsızlık veya zayıflık eşliğinde CK aktivitesinde belir-

gin yükselmeler görülebilir. Tedavinin sonlandırılmaması durumunda, miyoglobinüri oluşabilir ve böbrek hasarına neden olabilir. Monoterapi ile miyopati görülebilir. Ancak başka bazı ilaçları da alan hastalarda görülme sıklığı artmaktadır. Bir anyon taşıyıcısındaki (OATP1B1) genetik varyasyon, statinlerin neden olduğu şiddetli miyopati ve rabdomiyoliz ile ilişkilidir. Bu proteini kodlayan gendeki (SLCO1B1) değişkenler değerlendirilmelidir.

Lovastatin, simvastatin ve atorvastatinin katabolizması esas olarak CYP3A4 ile gerçekleşir, oysa fluvastatin ve rosuvastatinin ve daha az miktarda pitavastatinin CYP2C9 ile metabolize edildiği görülür. Pravastatin, sülfatlama gibi diğer yollarla katabolize edilir. 3A4'e bağlı redüktaz inhibitörleri, 3A4 sitokromunu inhibe eden veya onun için yarışan ilaçların varlığında plazmada birikme eğilimindedir. Bunlar arasında makrolidler, siklosporin, ketokonazol grubu ilaçlar, bazı HIV proteaz inhibitörleri, takrolimus, nefazodon, fibratlar, paroksetin, venlafaksin ve diğerleri yer alır. Redüktaz inhibitörlerinin amiodaron veya verapamil ile birlikte kullanılması da miyopati riskinde artışa neden olur.

Tersine, fenitoin, griseofulvin, barbitüratlar, rifampin ve tiazolidinedionlar gibi ilaçlar, CYP3A4 ekspresyonunu artırır ve 3A4'e bağlı redüktaz inhibitörlerinin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Ketokonazol grubundan olan ilaçlar, metronidazol, sülfınpirazon, amiodaron ve simetidin gibi CYP2C9 inhibitörleri, fluvastatin ve rosuvastatinin plazma seviyelerini artırabilir. Verapamil, ketokonazol grubu antifungal ajanlar, makrolidler ve siklosporin ile kullanım için tercih edilen statinler; pravastatin ve rosuvastatindir. Dozlar düşük tutulmalı ve hasta sıklıkla izlenmelidir. Günlük 1 litreden fazla greyfurt suyu tüketen hastalarda lovastatin, simvastatin ve atorvastatin plazma seviyeleri yükselebilir. Bütün statinler glikozilasyona uğrar, böylece gemfibrozil ile etkileşime girer.

Potansiyel olarak etkileşime giren ilaç kombinasyonları alan hastalarda CK aktivitesi ölçülmelidir. Tüm hastalarda, CK başlangıçta ölçülmelidir. Eğer kas ağrısı, hassasiyet veya zayıflık görülürse, CK derhal ölçülmesi ve aktivite başlangıç seviyesine göre önemli ölçüde artmışsa tedavi sonlandırılmalıdır. Miyopati genellikle

tedavinin sonlandırılmasıyla düzelir. İlişki net değilse, hasta yakın gözetim altında tutulabilir. CK yüksekliği olmadan miyopati meydana gelebilir. Nadiren lupus benzeri bozukluk, dermatomiyozit, periferik nöropati ve otoimmün miyopatiyi içeren aşırı duyarlılık sendromları bildirilmiştir. Dermatomiyozit, statin sonlandırıldığında hafiflemeyen, proksimal kaslarda şiddetli ağrı ve güçsüzlükle kendisini gösterir. HMG-KoA redüktaz antiko-ru pozitifdir ve immünoşüpresif tedavi gerektirir.

Redüktaz inhibitörü tedavisi, ciddi hastalık, travma veya büyük bir ameliyat durumunda karaciğer ve kas toksisitesi potansiyelini en aza indirmek için geçici olarak sonlandırılabilir.

Statin aktivitesi içeren bir fermentasyon ürünü olan kırmızı maya pirinci (red yeast rice) kullanılması önerilmez. Çünkü statin içeriği oldukça değişkendir ve bazı preparatlar bir nefrotoksin olan sitrinin içerir. Çin'de kolesterolü düşürmek için kullanılan bu ürünlerin uzun dönem güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Fibratlar

Fibrik asit türevi, PPAR agonisti ilaçlardır. Gemfibrozil, fenofibrat ve bezafibrat, VLDL seviyelerini ve bazı hastalarda LDL'yi de azaltır.

Kimyasal Yapısı ve Farmakokinetiği

Gemfibrozil bağırsaktan kantitatif olarak emilir ve plazma proteinlerine sıkıca bağlanır. Enterohepatik dolaşıma girer ve plasentayı kolayca geçer. Plazma yarı ömrü 1,5 saattir. %70'i çoğunlukla değişmemiş olarak böbrekler yoluyla elimine edilir. Karaciğer ilacın bir kısmını hidroksetimil, karboksil veya kinol türevlerine dönüştürür. Fenofibrat, bağırsakta tamamen hidrolize olan bir izopropil esterdir. Plazma yarı ömrü 20 saattir. %60'ı idrarda glukuronit olarak ve yaklaşık %25'i ise feçesle atılır.

Etki mekanizması

Fibratlar öncelikle nükleer transkripsiyon reseptörü PPAR- α için ligant olarak işlev görür. Transkripsiyonel olarak LPL, apo A-I ve apo A-II'yi *up-regüle* eder ve bir lipoliz inhibitörü olan apo C-III'ü *down-regüle* eder. Karaciğer ve çizgili kasta yağ asitlerinin oksidasyonundaki artış önemli bir etkisidir (Şekil 16-5). LPL yoluyla lipoprotein trigliseritinin lipolizini artırır. Yağ

dokusunda hücre içi lipoliz azalır. VLDL seviyeleri, kısmen karaciğer tarafından salgılanmanın azalması sonucu azalır. Hastaların çoğunda LDL’de sadece hafif bir azalma meydana gelir. Diğerlerinde, özellikle combine hiperlipidemili olanlarda, trigliseritler azalırken LDL sıklıkla artar. HDL kolesterol orta derecede artar. Bu belirgin artışın bir kısmı trigliseritlerin plazmada azalmasına bağlıdır, bunun sonucu olarak trigliseritlerin kolesterol esterleri yerine HDL’ye dönüşümünde azalma görülür.

Terapötik Kullanımlar ve Dozlam

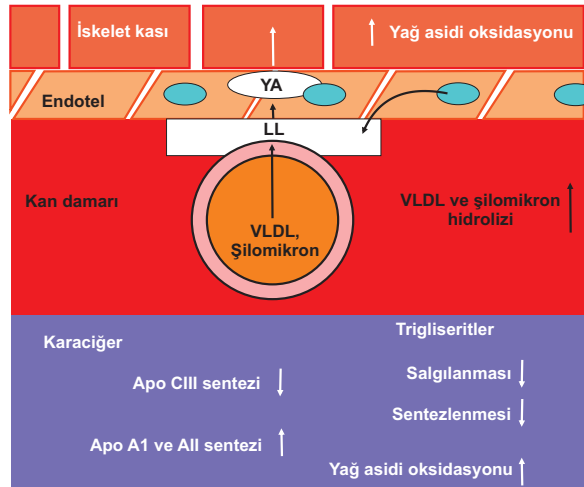
Fibratlar, VLDL'nin baskın olduğu hipertrigliseridemi ve disbetalipoproteinemide yararlı ilaçlardır. Ayrıca, antiviral proteaz inhibitörleri ile yapılan tedaviden kaynaklanan hipertrigliseridemi tedavisinde de faydalı olabilir. Gemfibrozilin normal dozu oral olarak günde bir veya iki defa 600 mg'dır. Fenofibrat dozu, günde 1-3 kez 48 mg tablet (veya tek bir 145 mg tablet)'tir. Gemfibrozilin emilimi, yemekle birlikte alındığında artar.

Toksiste

Fibratların nadir görülen yan tesirleri; döküntü, GİS semptomları, miyopati, aritmiler, hipokalemi ve yüksek kan aminotransferaz veya alkalen fosfataz seviyelerini içerir. Birkaç hastada, lökosit sayısında veya hematokritte düşüş olduğu görülmüştür. Her iki ajan da antikoagülanların etkisini kuvvetlendirebilir ve bu ajanların dozu ayarlanmalıdır. Rabdomiyoliz nadiren meydana gelir. Fibratlar redüktaz inhibitörleri ile birlikte verildiğinde miyopati riski artar. Fenofibrat, bir statin ile birlikte kullanım için tercih edilen fibrattır. Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda fibratların kullanımından kaçınılmalıdır. Safra içeriğindeki kolesterolün artışı yansıtan kolesterol safra taşı riskinde hafif bir artış meydana gelir. Bu nedenle fibratlar, safra yolu hastalığı olanlarda veya kadınlar, obezler gibi daha yüksek risk altındaki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Niasin (Nikotinik Asit)

Niasin (niasinamitten farklı kimyasal yapıya sahiptir) çoğu hastada trigliseritleri, LDL seviyelerini ve Lp (a)'yı azaltır. Sıklıkla HDL seviyelerini belirgin olarak



Şekil 16-5-: Fibratların periferik ve hepatik etkileri. *Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.*

arttırır. Tarihsel olarak, niasin içeren kombinasyon tedavisi, üç anjiyografik çalışmada aterosklerotik koroner lezyonların gerilemesi ve hastaların sadece niasin aldığı büyük bir çalışmada yaşam süresinin uzaması ile ilişkilendirilmiştir.

Kimyasal Yapısı ve Farmakokinetiği

Bir vitamin olarak niasin (B3 vitamini) vücutta, enerji metabolizmasında kritik bir role sahip olan niasinamid adenin dinükleotit (NAD)'e dahil olan amid'e dönüştürülür. Farmakolojik dozlarda, lipid metabolizması üzerinde iyi anlaşılmamış önemli etkileri vardır. İdrarla birkaç metabolit olarak değişmeden atılır. N-metil nikotinamid folat veya B₁₂ vitamini eksikliğine benzer şekilde, zaman zaman eritrositte makrositoza neden olabilecek metil grupları üzerinde bir taslak oluşturur.

Etki Mekanizması

Niasin, VLDL salgılanmasını inhibe eder ve LDL üretimini azaltır. LPL yolu ile VLDL'nin artmış klerensi, trigliseritlerin azalmasına katkıda bulunur. Dışkıda nötr sterollerin salgılanması, kolesterol doku havuzlarından mobilize edildiğinden ve yeni bir kararlı duruma ulaşılmasından dolayı artar. HDL için katabolik oran azalır. Fibrinojen seviyeleri azalır ve doku plazminojen aktivatörü seviyelerinin yükseldiği görülür. Niasin, yağ dokunun hücre içi lipazını reseptör aracılı sinyal

yoluyla inhibe eder, serbest yağ asitlerinin karaciğere akışını azaltarak VLDL üretimini azaltır. Bununla birlikte, lipolizin sürekli inhibisyonu tespit edilmemiştir.

Terapötik Kullanımlar ve Dozlam

Bir reçine veya redüktaz inhibitörü ile kombinasyon halinde, niasin, heterozigot ailevi hiperkolesterolemi ve diğer hiperkolesterolemi formları olan hastaların çoğunda LDL'yi normalleştirir. Bu kombinasyonlar ayrıca bazı nefroz vakalarında da endikedir. Diyetle tamamen cevap vermeyen şiddetli karma lipemide, niasin, genellikle omega-3 yağ asitlerinin oluşturduğu bir etkiyle trigliseritlerin belirgin şekilde azalmasını sağlar. Kombine hiperlipidemili ve disbetalipoproteinemili hastalarda yararlıdır. Niasin açıkça HDL'yi artırmada en etkili ajandır ve çoğu hastada Lp (a)'yı azaltır.

Heterozigot ailevi hiperkolesteroleminin tedavisi için genellikle günde 2-6 g niasin gerekir, bundan daha fazlası verilmemelidir. Diğer hiperkolesterolemi türleri ve hipertrigliseridemi için günde 1,5-3,5 g yeterlidir. Kristalli niasin günde iki veya üç kez 100 mg ile başlayan ve yavaş yavaş artan bölünmüş dozlarda yemeklerle beraber verilmelidir.

Toksiste

Çoğu kişi, niasin başlatıldığında veya doz arttığında her bir dozdan sonra zararsız bir kutanöz vazodilatasyon ve sıcaklık hissi yaşar. 30 dk. önce 81-325 mg aspirin alınması bu prostaglandin aracılı etkiyi önler. Naproksen, günde bir kez 220 mg, kızarıklığı da hafifletir. Günde 1,5-3 g'ın üzerindeki dozlarda birkaç günde kızarıklık ve taşiflaksi meydana gelir. Hastalara kızarıklığın beklendiği ve zararsız bir yan tesir olduğu anlatılmalıdır. Kaşıntı, döküntüler, kuru cilt veya mukozalar ve akantozis nigrikans bildirilmiştir. Akantozis nigrikans, insülin direnci ile olan ilişkisi nedeniyle niasinin sonlandırılmasını gerektirir. Bazı hastalar bulantı ve karın ağrısı yaşar. Birçoğu, ilacı, gastrik asit sekresyonunun inhibitörleri veya alüminyum içermeyen antiasitler ile, azaltılmış dozajda devam ettirebilir. Önemli peptik hastalığı olanlarda niasin kullanımından kaçınılmalıdır.

Aminotransferazlarda normalin iki katına kadar olabilen geri dönüşümlü yükselmeler, genellikle karaciğer toksisitesi ile ilişkili değildir. Ancak, karaciğer

fonksiyonu başlangıçta ve uygun aralıklarla izlenmelidir. Nadiren gerçek hepatotoksisite oluşabilir, bu durumda tedavi sonlandırılmalıdır. Akut nekrozu içeren ciddi hepatik disfonksiyonun, niasinin sürekli salımlı reçetesiz preparatlarının kullanımı ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Bu etki, yatmadan önce 2 g veya daha az dozlarda verilen uzun süreli bir preparat ile bugüne kadar belirtilmemiştir. Karbonhidrat toleransı, özellikle obez hastalarda, orta derecede bozulabilir. Niasin, insülin veya oral antidiyabetik ilaç alan şeker hastalarına verilebilir. Ancak insülin direncini artırabilir. İnsülin dozunu veya oral ajanları artırarak niasin tedavisine devam edilebilir. Bazı hastalarda hiperürisemi meydana gelir ve zaman zaman gut hastalığına neden olur. Gerektiğinde allopürinol niasin ile birlikte verilebilir. Eritrosit makrositozu oluşabilir ve tedaviyi sonlandırmak için bir endikasyon değildir. Önemli trombosit eksikliği nadir görülür ve tedavinin sonlandırılması ile geri dönüşümlüdür. Nadiren niasin, genellikle atriyal karakterde aritmilerle ve maküler ödemle ilişkilidir, her iki durum da tedavinin sonlandırılmasını gerektirir. Hastalara uzak görmede bulanıklık olması durumunda bildirmeleri söylenmelidir. Niasin, antihipertansif ajanların etkisini artırabilir, bu da dozlarının ayarlanmasını gerektirir. Çok yüksek dozlarda niasin verilen hayvanların yavrularında doğumsal defektler bildirilmiştir.

Safra Asidi Bağlayıcı Reçineler

Kolestipol, kolestiramin ve kolesevelam sadece izole LDL artışları için faydalıdır. Ek olarak hipertrigliseridemi olan hastalarda VLDL seviyeleri reçinelerle tedavi sırasında daha da artabilir.

Kimyasal Yapısı ve Farmakokinetiği

Safra asidi bağlayıcı ajanlar, suda çözünmeyen büyük polimerik katyonik değişim reçineleridir. Bağırsak lümenindeki safra asitlerini bağlar ve reabsorpsiyonunu önler. Reçinenin kendisi absorbe edilmez.

Etki mekanizması

Kolesterol metabolitleri olan safra asitleri jejunum ve ileumda normal olarak etkili bir şekilde emilir (Şekil 16-6). Reçineler verildiğinde salgılanma 10 kat artar, bu da karaciğerde normalde safra asitleri tarafın-

dan negatif *feedback* ile kontrol edilen, kolesterolün 7 α -hidroksilasyon ile safra asitlerine dönüştürülmesine neden olur. FXR reseptörünün safra asitleri tarafından azaltılmış aktivasyonu, plazma trigliseritlerinde hafif bir artışla sonuçlanabilir fakat aynı zamanda diyabetik hastalarda glikoz metabolizmasını iyileştirebilir. Bu son etki, inkretin glukagon benzeri peptit-1'in (GLP-1) bağırsaktan salgılanmasının artması, sonuç olarak insülin salgısının artmasına bağlıdır. Plazmadan LDL ve IDL'nin artmış alımı, özellikle karaciğerde LDL reseptörlerinin *up*-regülasyonundan kaynaklanır. Bu nedenle, reçineler, işlevsel olmayan reseptöre sahip homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastalarında etkisizdir. Ancak bazı rezidüel reseptör fonksiyonu olanlarda ve reseptörü bozuk kombine heterozigot durumları olan hastalarda yararlı olabilir.

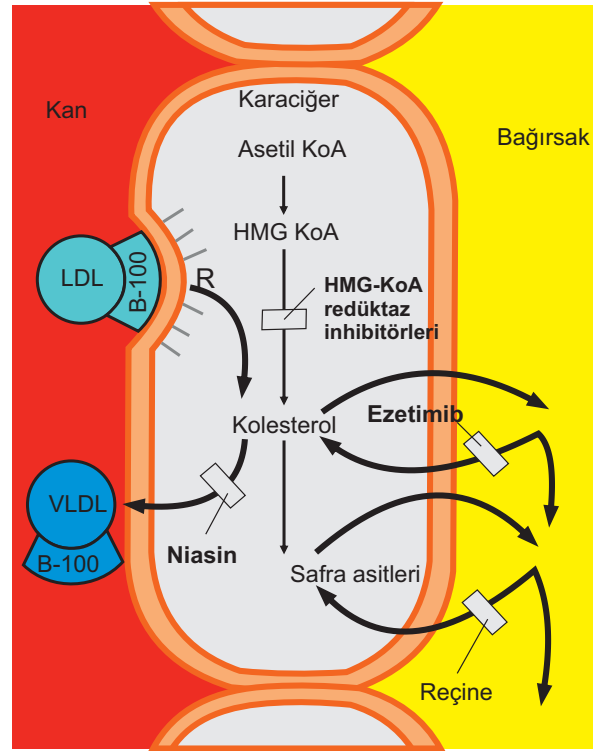
Terapötik Kullanımlar ve Dozlam

Reçineler, primer hiperkolesterolemili hastaların tedavisinde kullanılır ve maksimum dozda LDL kolesterolde yaklaşık %20 azalma sağlar. Kombine hiperlipidemili kişilerde LDL yükselmelerini tedavi etmek için reçine kullanılıyorsa, bunlar VLDL'de bir artışa neden olabilir, bu durumda bir fibrat veya niasin gibi ikinci bir ajanın eklenmesi gerekebilir. Reçineler daha fazla hipokolesterolemik etki elde etmek için diğer ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılır. Kolestaz ve safra tuzu birikimi olan hastalarda kaşıntının hafifletilmesinde yardımcı olabilir. Reçineler dijital glikozitlerini bağladığından, dijital toksisitesinde faydalı olabilir.

Kolestipol ve kolestiramin, granüler preparatlar halinde mevcuttur. Granül dozajının kademeli olarak 4 veya 5 g/gün'den 20 g/gün'e yükseltilmesi önerilir. Maksimum etki için toplam 30-32 g/gün dozaj gerekebilir. Çocuklarda normal dozaj 10-20 g/gün'dür. Granüler reçineler meyve suyu veya suyla karıştırılır ve 1 dk. boyunca çözülmeye bırakılır. Kolestipolun günde maksimum 16 g dozda kullanılan bütün olarak yutulan 1 g'lık tablet formu da mevcuttur. Reçineler yemekle birlikte iki veya üç dozda alınmalıdır.

Toksiste

Sık rastlanan şikayetler kabızlık ve şişkinliktir, genellikle diyet lifi artırılarak giderilir. Divertikülitli has-



Şekil 16-6: Ezetimib ve safra asit bağlayıcı reçinelerin etki mekanizması. Görsel, Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical kitabından uyarlanmıştır.

talarda reçinelerden uzak durulmalıdır. Mide yanması ve ishal zaman zaman rapor edilmektedir. Önceden var olan bağırsak hastalığı veya kolestaz olan hastalarda steatore oluşabilir. Hipoprotrombinemiye yol açan K vitamini malabsorpsiyonu nadiren görülür. Reçine ve antikoagülan alan hastalarda protrombin zamanı sık sık ölçülmelidir. Folik asit malabsorpsiyonu nadiren bildirilmiştir. Özellikle obez kişilerde artmış safra kesesi taşı oluşturabilmektedir.

Nötr veya katyonik yüke sahip olanlar ve anyonlar dahil olmak üzere bazı ilaçların absorpsiyonu reçineler tarafından bozulabilir. Bunlara dijital glikozitleri, tiyazidler, varfarin, tetrasiklin, tiroksin, demir tuzları, pravastatin, fluvastatin, ezetimib, folat, fenilbutazon, aspirin ve askorbik asit örnek verilebilir. Genel olarak, yeterli emilimin sağlanması için reçineden 1 saat önce veya en az 2 saat sonra diğer ilaçlar (niasin hariç) verilmelidir.

Sterol Absorpsiyon İnhibitörleri

Ezetimib, fitosterollerin ve kolesterolün bağırsaklardan emilimini inhibe eder. Statin tedavisine eklenildiğinde, LDL seviyelerini düşüren ve aterosklerotik plakların boyutlarını daha da azaltan ek bir etki sağlar.

Kimyasal Yapısı ve Farmakokinetiği

Ezetimib, bağırsaktan hızlıca absorbe olur, glukuronat konjugatlarına dönüşür. 12-14 saatte kanda pik seviyelerine ulaşır. Enterohepatik dolaşıma girdiği için yarı ömrü 22 saate kadar uzar. İlacın yaklaşık %80'i dışkı ile atılır. Plazma konsantrasyonları fibratlarla uygulandığında önemli ölçüde artar ve kolestimamin ile verildiğinde azalır. Diğer reçineler de emilimini azaltabilir. Varfarin ve digoksin ile önemli bir etkileşimi yoktur.

Etki mekanizması

Ezetimib, kolesterol ve fitosterollerin bağırsaklardan emilimini seçici olarak engeller. Bir transport proteini, NPC1L1, ilacın hedefidir. Diyetle kolesterol yokluğunda etkilidir. Çünkü safradan salgılanan kolesterolün emilimini de azaltır.

Terapötik Kullanımlar ve Dozlam

Ezetimibin kolesterol emilimi üzerindeki etkisi, 5-20 mg/gün doz aralığında sabittir. Bu nedenle, günlük 10 mg kullanılır. Primer hiperkolesterolemili hastalarda tek başına ezetimib ile LDL kolesterolünde meydana gelen ortalama azalma, HDL kolesterolünde minimum artışlarla beraber yaklaşık %18'dir. Ayrıca fitosterolemili hastalarda da etkilidir. Ezetimib, redüktaz inhibitörleri ile sinerjistikdir, LDL kolesterolünde sadece redüktaz inhibitörü ile elde edilenin ötesinde %25'e varan düşüşler sağlar.

Toksosite

Ezetimib, sitokrom P450 enzimleri için bir substrat olarak görülmemektedir. Bugüne kadar edinilen deneyim, bir redüktaz inhibitörü ile verildiğinde, insidansla küçük bir artış ile düşük bir geri dönüşümlü bozulmuş hepatik fonksiyon insidansını ortaya koymaktadır. Miyozit nadir olarak bildirilmiştir.

Mikrozomal Trigliserit Transfer Proteininin İnhibitörleri

Mikrozomal trigliserit transfer proteini (MTP), karaciğerdeki yeni VLDL'ye ve bağırsaktaki kilomikronlara trigliseritlerin eklenmesinde önemli bir rol oynar. İnhibisyonu VLDL salgılanmasını ve sonuç olarak plazmadaki LDL birikimini azaltır.

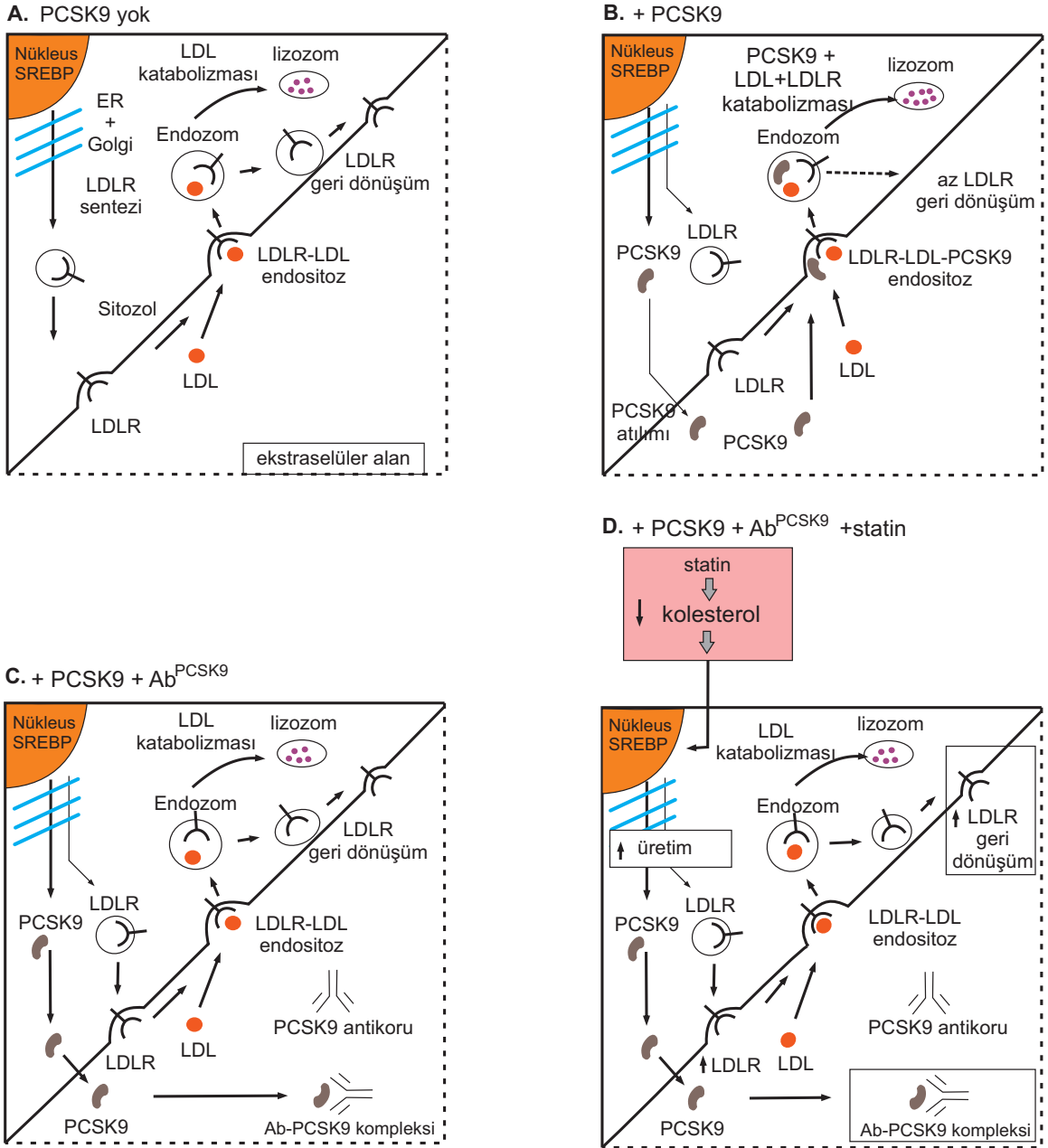
Lomitapid, bir MTP inhibitörüdür ancak şu anda homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastaları ile sınırlıdır. Bazı kişilerde karaciğerde trigliseritlerin birikmesine neden olur. Transaminazlarda yükselmeler olabilir. Hastalar, steatoreyi önlemek için düşük yağlı bir diyet sürdürmeli ve yağda çözünen temel besin maddelerinin eksikliğini en aza indirecek adımlar atmalıdır. Lomitapid, akşam yemeğinden 2 saat sonra günde bir kez, 5-60 mg kapsül yavaş yavaş artan dozlarda oral olarak verilir.

Apo B-100 Sentezinin Antisens İnhibitörleri

Mipomersen, başlıca karaciğerde olmak üzere apo B-100'ü hedef alan bir antisens oligonükleotittir. Apo B-100 geninin retina ve kardiyomiyositlerde de transkripsiyonu olduğunu bilmek önemlidir. Mipomersenin subkütan enjeksiyonları LDL ve Lp (a) seviyelerini azaltır. Enjeksiyon yerinde hafif-orta şiddette reaksiyonlar ve grip benzeri semptomlar ortaya çıkabilir. İlacın kullanımı sadece homozigot ailevi hiperkolesterolemiyle sınırlıdır.

PCSK9 İnhibitörleri

Proprotein dönüştürücü subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörlerinin geliştirilmesi ile gerçekleşen işlev kaybı mutasyonlarının çok düşük seviyelerde LDL ile sonuçlandığı ve görünür bir morbidite olmadığı sonucuna varılmıştır. Şu anda bu sınıfta mevcut olan tedavi edici ajanlar PCSK9'un hümanize edilmiş antikorlarıdır (evolusumab, alirosumab). Her iki haftada bir subkütan uygulandığında, bu ajanlarla en yüksek dozlarda %70'e kadar LDL azalması sağlanmıştır (Şekil 16-7). Evolusumab ayrıca aylık olarak daha yüksek bir dozda verilebilir. Trigliseritler ve apo B-100 azalır ve Lp (a) seviyeleri yaklaşık %25 azalır. Nadiren, aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilir. Enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar, üst solunum ve grip benzeri semptomlar daha sık gözlenmiştir. Bu ajanların kullanımı, ailevi hiperkolesterolemi veya ilave LDL azalması gerektiren klinik aterosklerotik kardiyolo-



Şekil 16-7: Statin, PCSK9 ve PCSK9 antikorunun LDL katabolizması üzerindeki etkisi. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

vasküler hastalığı olan hastalar ile sınırlıdır. Diyetle ve maksimum tolere edilen statin ve/veya ezetimib ile verilebilir. PCSK9'u inhibe etmek için küçük moleküllerin ve antisens oligonükleotitlerin geliştirilmesi devam etmektedir. PCSK9 inhibisyonu çalışmalarına normal hücre biyolojisindeki rolü nedeniyle dikkatle yaklaşılmalıdır. Bu ajanlar çok pahalıdır.

Geliştirilme Aşamasındaki Ajanlar

KETP İnhibisyonu

Kolesteril ester transfer proteini (KETP), kolesteril esterlerini olgun, büyük çaplı HDL parçacıklarından, karaciğere esterleri taşıyan trigliseritten zengin lipoproteinlere aktarır, böylelikle hem kolesterol hem de

safra asitleri bağırsaktan elimine edilebilir. KETP'nin inhibisyonu, olgun HDL partiküllerinin birikmesine ve kolesterol esterlerin karaciğere taşınmasının azalmasına yol açar. Büyük HDL partiküllerinin birikimi, epidemiyolojik çalışmalar temelinde beklenen kardiyoprotektif etkiye sahip değildir. LDL-C'nin bir miktar azaltılması sağlanabilir ve kolesterol akış kapasitesi artırılabilir. Şimdiye kadar bu sınıftaki hiçbir ilaç (ör. **torsetrabip**, **anasetrabip**) onaylanmamıştır.

AMP Kinaz Aktivasyonu

AMP ile aktive olan protein kinaz, hücrelerde enerji durumunun bir sensörü olarak görev yapar. ATP kullanılabilirliğinin artırılması gerektiğinde, AMP kinaz, yağ asidi oksidasyonunu ve insülin duyarlılığını artırır ve kolesterol ve trigliserit biyosentezini inhibe eder. Bugüne kadarki denemeler LDL-C seviyelerinin düşürülmesine yönelik olmasına rağmen, AMP kinaz aktivasyonu metabolik sendrom ve diyabetin kontrolü için değerlidir. AMP kinaz aktivasyonunu ve ATP sitrat liyaz inhibisyonunu kombine eden bir ajan klinik çalışma aşamasındadır.

Siklodekstrinler

Bunlar, halka yapısında şeker polimerleridir ve hidrofobik ilaçlardır. Arteriosklerotik plaktaki kolesterolü çözebilir. Bu potansiyel terapötik aktivite üzerine erken aşamada hayvan çalışmaları devam etmektedir.

İlaç Kombinasyonları ile Tedavi

Kombine ilaç tedavisi (1) bir hiperkolesteroleminin bir reçineyle tedavisi sırasında VLDL seviyeleri belirgin şekilde arttığında, (2) başlangıçta LDL ve VLDL seviyelerinin her ikisi de yükseldiğinde, (3) LDL veya VLDL seviyeleri tek bir ajan ile normalleştirilemediğinde veya (4) diğer hiperlipidemilerle birlikte yüksek Lp (a) veya HDL eksikliği bulunduğu faydalıdır. Kombinasyon tedavisinde etkili en düşük dozlar kullanılmalı ve hasta toksisite kanıtı için daha yakından izlenmelidir. Reçineleri içeren kombinasyonlarda, diğer ajan (niasin hariç) absorpsiyonun sağlanması için, yaklaşık 2 saat sonra kullanılmalıdır.

Fibrik Asit Türevleri ve Safra Asit Bağlayıcı Reçineler

Bu kombinasyon, niasin veya statinlere karşı toleransı olmayan ailevi kombine hiperlipidemili hastaların tedavisinde bazen faydalıdır. Ancak, kolelityazis riskini artırabilir.

Statinler ve Safra Asit Bağlayıcı Reçineler

Bu sinerjik kombinasyon, ailevi hiperkolesteroleminin tedavisinde yararlıdır ancak ailevi kombine hiperlipoproteinemili bazı hastalarda VLDL seviyelerini kontrol edemeyebilir.

Niasin ve Safra Asit Bağlayıcı Reçineler

Bu kombinasyon, ailevi kombine hiperlipoproteineminin reçine tedavisi sırasında veya hem VLDL hem de LDL seviyelerini içeren diğer rahatsızlıkların reçine tedavisi sırasında VLDL seviyelerini etkili bir şekilde kontrol eder. VLDL ve LDL seviyelerinin her ikisi de başlangıçta yükseldiğinde, reçine ile kombinasyon için 1-3 g/gün kadar düşük niasin dozları yeterli olabilir. Niasin-reçine kombinasyonu, heterozigot ailevi hiperkolesterolemi tedavisinde etkilidir.

Niasin ve Statinler

Tolere edilen maksimum statin dozu, hiperkolesterolemili bir hastada LDL kolesterol hedefine ulaşamıyorsa, niasin yardımcı olabilir. Bu kombinasyon, ailevi kombine hiperlipoproteinemi tedavisinde faydalı olabilir.

Statinler ve Ezetimib

Bu kombinasyon, primer hiperkolesteroleminin tedavisinde sinerjiktir ve bazı reseptör fonksiyonuna sahip homozigot ailevi hiperkolesterolemili hastaların tedavisinde kullanılabilir.

Statinler ve Fenofibrat

Fenofibrat, ailevi kombine hiperlipoproteinemi tedavisinde ve hem LDL hem de VLDL'de yükselmeler içeren diğer durumların tedavisinde statinin tamamlayıcısı gibi görünmektedir. Fenofibratın rosuvastatin ile kombinasyonu özellikle iyi tolere edilir. Bazı diğer statinler, sitokrom P450 metabolizması üzerindeki etkilerden dolayı istenmeyen etkileşimlere girebilir. Her durumda, karaciğer ve kas toksisitesi için özel dikkat gereklidir.

Reçine, Ezetimib, Niasin ve Statinlerin Kombinasyonları

Bu ajanlar yüksek LDL içeren ciddi bozuklukları olan hastalarda kolesterolü normalleştirmek için tamamlayıcı bir şekilde hareket eder. Etkiler sürdürülür ve çok az bileşik ile toksisite gözlenmiştir. Tek tek ilaçların etkili dozları, her birinin tek başına kullanıldığı zamana göre daha düşük olabilir; örneğin, 1-2 g kadar niasin diğer ajanların etkilerini önemli ölçüde artırabilir.

PCSK9 Antikorumun Statin ve Ezetimible Kombinasyonu

Bu ajanlar, LDL'nin maksimum azalmasını sağlamak için birlikte kullanılabilir. PCSK9 antikorumun parenteral uygulamasına duyulan ihtiyaç ve masrafları nedeniyle, bu tedavi, diğer rejimlere yeterince yanıt vermeyen ailevi hiperkolesterolemi veya aterosklerotik vasküler hastalığı olan hastalar için tercih edilir.

KAYNAKLAR

1. Björnsson, E. S. (2017). Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver International*, 37(2), 173-178.
2. Bullock, S., & Manias, E. (2013). *Fundamentals of pharmacology*. Pearson Higher Education AU.
3. Chaudhary, R., Garg, J., Shah, N., & Sumner, A. (2017). PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World journal of cardiology*, 9(2), 76.
4. Clark, M. A., Finkel, R. S., Rey, J. A., & Whalen, K. (Eds.). (2012). *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
5. Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
6. Crawford, M. H. (2019). PCSK9 Inhibitors in Acute Coronary Syndrome Patients. *Clinical Cardiology Alert*, 38(1).
7. Dadu, R. T., & Ballantyne, C. M. (2014). Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nature Reviews Cardiology*, 11(10), 563.
8. Giugliano, R. P., & Sabatine, M. S. (2015). Are PCSK9 inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field?. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(24), 2638-2651.
9. Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
10. Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
11. Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2009). *Pharmacology: lippincott illustrated reviews*.
12. Karmali, K. N., Lloyd-Jones, D. M., Berendsen, M. A., Goff, D. C., Sanghavi, D. M., Brown, N. C., ... & Huffman, M. D. (2016). Drugs for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: an overview of systematic reviews. *JAMA cardiology*, 1(3), 341-349.
13. Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
14. Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
15. Laveccchia, A., & Cerchia, C. (2019). Recent advances in developing PCSK9 inhibitors for lipid-lowering therapy. *Future medicinal chemistry*, (0).
16. McDonagh, M., Peterson, K., Holzhammer, B., & Fazio, S. (2016). A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 22(6), 641-653q.
17. Ramkumar, S., Raghunath, A., & Raghunath, S. (2016). Statin therapy: review of safety and potential side effects. *Acta Cardiologica Sinica*, 32(6), 631.
18. Reiner, Ž. (2013). Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, 10(8), 453.
19. Reiner, Ž., De Backer, G., Fras, Z., Kotseva, K., Tokgözoğlu, L., Wood, D., ... & EUROASPIRE Investigators. (2016). Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries—findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*, 246, 243-250.
20. Shattat, G. F. (2015). A review article on hyperlipidemia: types, treatments and new drug targets. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 7(1), 399-409.
21. Taylor, F., Ward, K., Moore, T. H., Burke, M., Smith, G. D., Casas, J. P., & Ebrahim, S. (2011). Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews*, (1).
22. Tleyjeh, I. M., Kashour, T., Hakim, F. A., Zimmerman, V. A., Erwin, P. J., Sutton, A. J., & Ibrahim, T. (2009). Statins for the prevention and treatment of infections: a systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine*, 169(18), 1658-1667.
23. Walsh, J. M., & Pignone, M. (2004). Drug treatment of hyperlipidemia in women. *Jama*, 291(18), 2243-2252.
24. Whalen, K. (2018). *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins.

PULMONER HİPERTANSİYON FARMAKOLOJİSİ

17

Pulmoner dolaşım gaz değiş-tokuşunda, özellikle venöz kanın oksijenizasyonunda tek ve esansiyel rol oynar. Düşük rezistans ve düşük basınçlı dolaşım sistemidir; sağlıklı bireylerde ortalama pulmoner arteriyel basınç (PAB) yaklaşık 12 mmHg'dir. PAB kalp debisi (KD) ve pulmoner vasküler rezistans (PVR)'ın bir fonksiyonudur. Pulmoner hipertansiyon (PH), PAB'nin ≥ 25 mmHg olmasıdır. PH, basınç artışı (ör. artan post-şarj [afterload]), sağ ventrikül disfonksiyonu ve hipertrofisi, bazı olaylarda da konjestif kalp yetmezliğinde ortaya çıkar. Hastada dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı ve senkop bulunur. PH birçok hastalığın komplikasyonudur ve genel popülasyonun %10-20'sini etkilediği tahmin edilmektedir.

PULMONER HİPERTANSİYONUN SINIFLANDIRILMASI

PH, pulmoner damarın temel bozukluğudur ve diğer kardiyopulmoner, vasküler ve yapısal hastalıkların bir komplikasyonudur. Tedaviye cevap vermesi yanı sıra fizyopatolojik özellikleri esas alındığında, PH beş gruba ayrılabilir:

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)
2. Sol kalp yetmezliğine sahip PH
3. Akciğer hastalığı veya hipoksiye sahip PH
4. Kronik tromboembolik PH (KTPH)
5. Açık olmayan multifaktöriyel mekanizmalı PH

PAH: Küçük arterler ve arteriyollerdeki vasküler değişikliklerin artan PVR ile sonuçlanması yanında ilerleyici bir artışa yol açan nadir, ilerleyici ve ölümcül bir hastalıktır. PAH'lı hastalarda artan postşarj sağ kalp yetmezliğine ve disfonksiyonuna yol açar. Bu durum morbidite ve mortaliteyi artırır. Sağ ventrikül içi basınç artar. Hastalık, sağ kalp kateterizasyonu boyunca

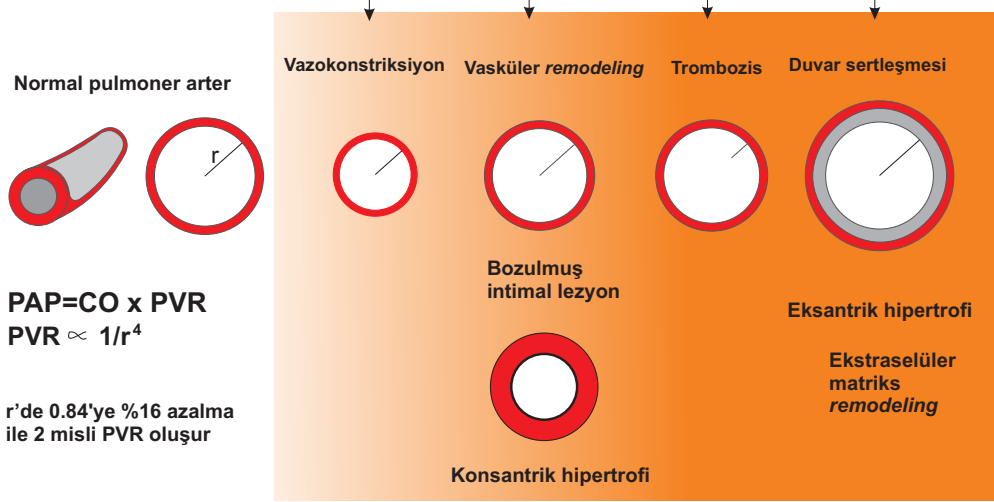
ölçülen hemodinamik parametreler ile klinik olarak belirlenir. Ortalama PAB ≥ 25 mmHg, sol ventriküler diyastol sonu basınç 15 mmHg veya daha az, pulmoner arteriyel oklüzyon basıncı olarak ölçülen normal pulmoner venöz basınçla ortaktır. Tedavi edilmeyen hastalarda hayatta kalma süresi 2,8 yıldır. Tedavi edilenlerde ortalama 9 yıl olarak tahmin edilmektedir. Bu grup hastalar en iyi çalışılan alt gruptur ve piyasadaki mevcut tedavilerin ana hedefidir.

Diğer hastalık durumları ile ilgili PH: Bilinen PH vakalarının çoğuna benzer. Bu daha genel hastalıklarda bulunan PH çok daha kötü prognoza sahiptir. Kalp ve akciğer hastalıklarında PH'nın tanınması önemli prognostik işaretlere sahiptir. KTPH dışında bu diğer hastalıklar mevcut tedavilerin hedefi değildir. Cerrahi pulmoner tromboendarterektomi KTPH'nin seçilen tedavisi iken cerrahiye mütakiben mevcut PH'liler veya cerrahi işlem yapılmamış hastalar pulmoner vazodilatör tedaviye cevap verir.

PULMONER DOLAŞIMA İLAÇ ULAŞIM YOLLARI

İlaçlar pulmoner dolaşıma birçok yolla ulaşabilir. Her kardiyak siklusta kalp debisinin yaklaşık tümüne eşit kan hacmi pulmoner dolaşıma katılır. Bu nedenle pulmoner dolaşımın ilaçlara maruz kalması güvenilirdir. Yarılanma ömrü kısa olan ilaçlar, ilk geçiş metabolizmasına uğramaması ve pulmoner dolaşıma yüksek konsantrasyonda ulaşmasını sağlamak amacıyla devamlı İV infüzyon şeklinde uygulanır. PAH tedavisinde oral yolla ilaç kullanımı güvenilir ve etkilidir. Bunun yanı sıra inhalasyon yoluyla ilaç kullanımı direkt olarak pulmoner dolaşımı hedef alır ve ilacın sistemik yan tesirleri azaltılmış olur.

Nöral, adaptif, patojenik ve çevresel faktörler; pulmoner arterin yapısı ve çapını değiştirebilir.



Şekil 17-1: PAH gelişimindeki temel faktörler. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

PAH FİZYOpatolojisi

PAH küçük pulmoner arterler ve arteriyollerdeki fizyopatolojik değişikliklerle ortaya çıkar. Etiyolojik başlatıcı dikkate alınmazsa, artan PVR ve PAB'a katkı sağladığı düşünülen mekanizmalar:

- Pulmoner vasküler remodeling
- Sürekli pulmoner vazokonstriksiyon
- Tromboz
- Pulmoner vasküler duvar sertliği

Bu mekanizmaların her biri (Şekil 17-1) PAH'ın gelişmesine ve ilerlemesine katkı sağlar ve bu hastalık için ilaç tedavisinin temelini oluşturur. Buna göre, PAH için etkin tedavinin ilkeleri: (1) Pulmoner vazodilatasyonu sağlamak, (2) Pulmoner damar yatağında yüksek oranda proliferatif hücrelerde (ör. fibroblastlar, miyofibroblastlar ve düz kas hücrelerinde) anti-proliferatif veya pro-apoptotik etkiler göstermek, (3) Küçük arterler ve prekapiller arteriyollerde trombozu önlemek veya çözmek, (4) Ekstraselüler matriksin sertleşmesini azaltmak için antifibrotik etkiler göstermek, (5) Miyojenik tonus ve kolesterolle ilgili membran sertleşmesine bağlı pulmoner vasküler duvar sertleşmesini azaltmak.

Vasküler remodeling damar duvar kalınlığındaki

değişiklikler veya değişiklik olmaksızın intralüminal çaptaki değişiklikler şeklinde meydana gelir. Küçük pulmoner arterler ve arteriyollerin intralüminal çapındaki değişiklikler PVR üzerinde önemli etkilere sahiptir (Şekil 17-1).

Pulmoner damarlarda bu değişikliklere yol açan selüler ve moleküler mekanizmalar kompleks olduğu hâlde, vazoaaktif mediyatörler, mitojenik ve fibrojenik faktörler ve pro- ve antiapoptotik faktörlerdeki dengesizlik, PAH gelişiminde önemli rol oynar. Vazodilatatörlerin (ör. NO ve prostasiklin) eksikliği, vazokonstriktörlerin (ör. endotelin-1 [ET-1] ve TxA₂) aşırı salıverilmesi eşlik eder. Damar endotel hücre (EH)'lerinden salıverilen NO normal olarak PADKH (pulmoner arter düz kas hücresi) gevşemesi ve pulmoner vazodilatasyonla sonuçlanan damar düz kaslarında siklik guanozin monofosfat (sGMP) üretimini artırır. Vasküler endotelden salıverilen prostaglandin I₂ (PGI₂), damar düz kasının gevşemesine ve pulmoner vazodilatasyona neden olan siklik adenoazin monofosfat (sAMP)'nin sentezini artırır. Ayrıca hem NO hem de PGI₂ pulmoner vasküler kalınlaşma ve trombozu inhibe eden antiproliferatif ve antikoagülan etkilere sahiptir. ET-1 EH'lerden salgılanan güçlü bir vazokonstriktördür; damar düz kasında vazokonstriktif ve

Tablo 17-1: PAH'da vazoaktif mediyatörlerin rolü

Efektör	PAH'da Δ	Sonuç		
		Vasküler Kontraksiyon	Trombüs Oluşumu	Hücre Proliferasyonu
NO	↓	↑	↑	-/↑
PGI ₂	↓	↑	↑	↑
TxA ₂	↑	↑	↑	↑
VİP	↓	↑	↑	↑
5HT	↑	↑	↑	↑
ET	↑	↑	-	↑

Tablo, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

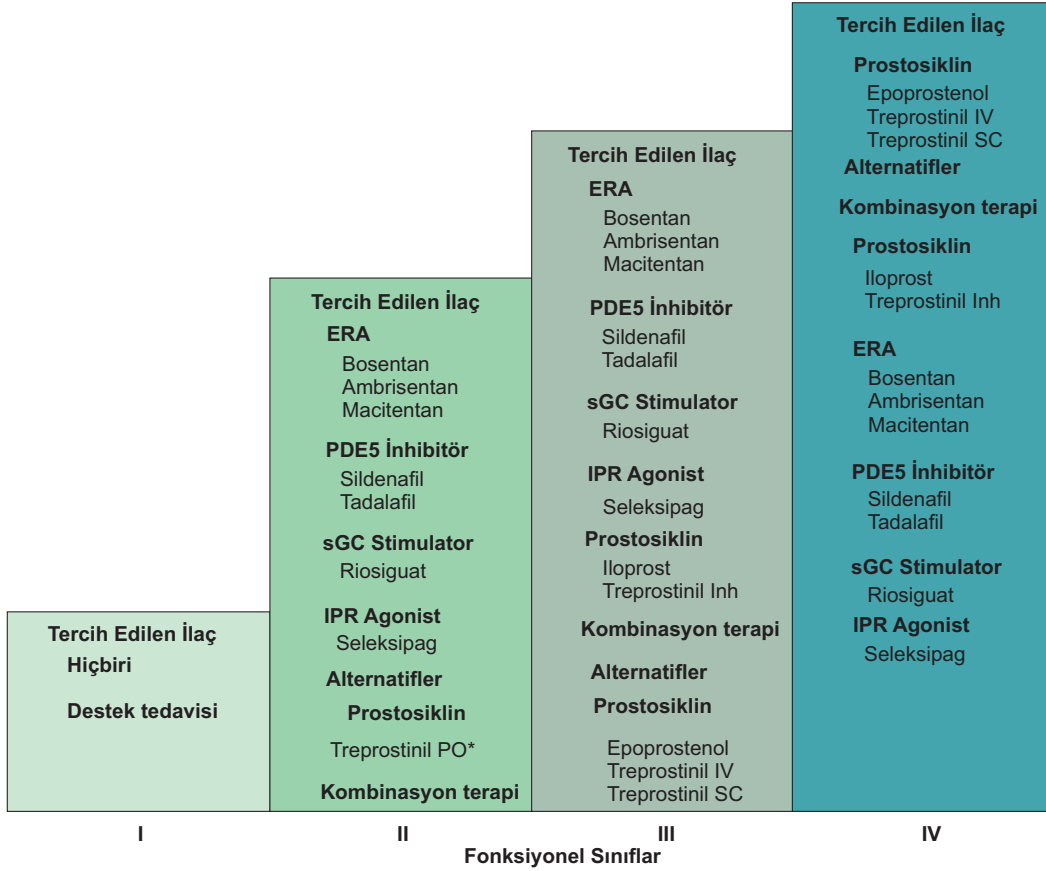
proliferatif etkiler gösterir. TxA₂, 5-hidroksitriptamin (5HT) ve vazoaktif intestinal peptit (VİP) gibi diğer vazoaktif mediyatörlerin PAH gelişiminde rol oynadığı görülmektedir. PAH tedavisinde hedef olup olmadıkları tartışmalıdır. Tablo 17-1'de bu vazoaktif mediyatörlerdeki değişiklikler ve PAH gelişimine bu değişikliklerin katkıları özetlenmiştir.

Devamlı vazokonstriksiyon ve pulmoner vasküler *remodeling* de damar düz kas hücreleri yüzeyindeki iyon kanalları ve membran reseptörlerindeki fonksiyonel ve transkripsiyonel değişiklere bağlı oluşur. Birkaç G protein bitişik reseptör (GPBR) ve tirozin kinaz reseptörü (TKR) PAH gelişimi ve ilerlemesinde rol alır. Artan sitozolik kalsiyum (Ca²⁺), reseptör aktivasyonunun ve hücrel sinyal kaskatlarının etkilerini gösterdiği önemli ortak bir yolaktır. Damar düz kas kasılmasında ana başlatıcı rol üstlenen sitozolik Ca²⁺ ([Ca²⁺]_{cyt}) artışı; düz kas proliferasyonu, migrasyonu ve vasküler *remodeling* için önemli bir ikinci habercidir. Ayrıca, damar düz kas hücre membranında özellikle Ca²⁺-geçirgen katyon kanalları ve K⁺-geçirgen kanallar (ör. KCNA 5 ve KCNK 3) [Ca²⁺]_{cyt} düzeyini direkt olarak etkiler. Voltaj bağımlı kalsiyum kanalı (VBKK), reseptör ile çalışan kalsiyum kanalı, depo Ca²⁺ kanalları ve Na⁺-Ca²⁺ değiş tokuş gibi iyon kanalları ve transportörler PAH gelişiminde önemlidir ve tümü potansiyel tedavi hedefidir. Düz kasta K⁺-geçirgen kanalların down regülasyonu VBKK'ların açılmasına ve membran depolarizasyonuna, [Ca²⁺]_{cyt} artışına neden olur; ilave olarak sürekli vazokonstriksiyon ve vasküler *remodeling*le sonuçlanır.

PAH TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

PAH tedavisi için uygun ilaç seçiminde; tanı kriterleri, fonksiyonel sınıflama ve sağ ventrikül performansı dikkate alınmalıdır. Başlangıç tedavisi için en yaygın kullanılan kriter fonksiyonel gruplandırma için ölçümler gibi fonksiyonel kapasitedeki bozukluklar ve semptomların bulunmasıdır. Bu gruplandırma sınıf 1'den sınıf 4'e ilerleyen fiziksel kısıtlamaları değerlendirir. Klinik çalışmalarda sınıf 2 hastaların sınıf 3'tekilere göre tedaviden daha fazla yarar gördüğü belirlenmiştir. Sağ ventrikül disfonksiyonu kısmen artan PVR ile sonuçlanır. Ve bu durum morbidite ve mortaliteye neden olan asıl faktördür. Bu nedenle sağ ventrikülün değerlendirilmesi tedaviyi yönlendirmek için fonksiyonel değerlendirme ile birlikte kullanılır (Şekil 17-2)

Şekil 17-2'de gösterildiği gibi PAH için dört fonksiyonel grup ifade edilmiştir: (1) Semptom veya fonksiyonel kısıtlanma yoktur, (2) Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma vardır, (3) Fiziksel aktivitede belirgin şekilde kısıtlanma vardır, (4) Herhangi bir aktivitede veya istirahatte semptomlar görülür. Fonksiyonel kısıtlanması olmayan hastalarda, klinik çalışmalarda yararı gösterilen spesifik bir tedavi yoktur. Uzmanlar bu grupta destekleyici tedavi ve fiziksel rehabilitasyon tavsiye etmektedir. Fonksiyonel grup 2 ve 3 semptomatik hastalar tedavinin en yararlı olduğu gruptur. İlk basamak ilaçlar endotelin reseptör antagonistleri (ERA), fosfodiesteraz 5 (PDE5) inhibitörleri, çözünbilir guanilat siklaz (sGC) uyarıcıları ve prostasiklin reseptör (IPR) antagonistleri gibi oral ajanları içerir. İnhal PGI₂ analogları da kullanılabilir. Treprostinil



Şekil 17-2: PAH tedavisinde gruplara göre ilaç seçimi. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

oral formülasyon minimal semptomlu bireylerde kullanılmalıdır. En şiddetli fiziksel kısıtlanması olanlarda (sınıf IV) veya sağ ventrikül disfonksiyonu kanıtı olanlarda İV veya subkütan PGI₂ analoglarını kapsayan en güçlü vazodilatörler başlanmalıdır. Alternatif olarak küçük klinik çalışmalarda ilaç kombinasyonlarının etkili olduğu gösterilmiştir. Ambrisentan+tadalafil kombinasyonunun Faz 3 klinik çalışmalarda etkili olduğu görülmüştür.

Tedavi amaçları dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı veya senkop gibi semptomlarda düzelme; pulmoner ve sağ ventrikül (SV) hemodinamiklerinde düzelme, 6 dk. yürüyüş mesafesini içeren fonksiyonel kapasiteyi kapsar. ERA, PDE5 inhibitörleri, sGC uyarıcıları ve IPR antagonisti seleksipag gibi oral formülasyonlar ilk basamak ilaç olarak kullanılır. İlerlemiş PAH tedavisi, genel olarak en güçlü pulmoner vazodilatatörler; epoprostenol veya treprostinil ile parenteral tedaviyi

kapsar. Aynı ilaç gruplarının ilavesiyle ardışık kombinasyon tedavisi şiddetli veya progresif tedavi için sıkça yararlıdır. Tek ilaçla sağlanan etki farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların kombinasyonu ile artırılabilir. Kombinasyon tedavileri ile, semptomlarda ve kan dolaşımında daha belirgin düzelme sağlanır.

PAH ve KTEPH, PH'nin farmakoterapi ile etkin ve güvenilir bir şekilde tedavi edilebilen iki alt tipidir. Diğer bölümlerde bahsedilen destekleyici tedaviler trombotik hastalık için yüksek riskli hastalarda diüretiklerle hacim kontrolü (ör. Furosemit), antikoagülanlar (ör. varfarin), hipoksik hastalar için oksijen tedavisi ve SV disfonksiyonlu hastalarda kalp kontraktilesini düzenlemek için inotropik tedavi (ör. digoksin)'yi kapsar.

PH için farmakoterapide PAH gelişmesi ve ilerlemesini engellemek ve PAH'lı hastalardaki patolojik değişiklikleri geriye çevirmek amacıyla hastalığın ana patojenik mekanizmaları hedef alınır; pulmoner vas-

küler *remodeling* (ör. konsantrik pulmoner vasküler kalınlaşma, intralüminal obliterasyon), sürekli pulmoner vazokonstriksiyon, tromboz ve pulmoner vasküler sertlik. Günümüzde mevcut PAH ilaçları hücrel ve moleküler mekanizmalar esas alınarak gruplandırılır:

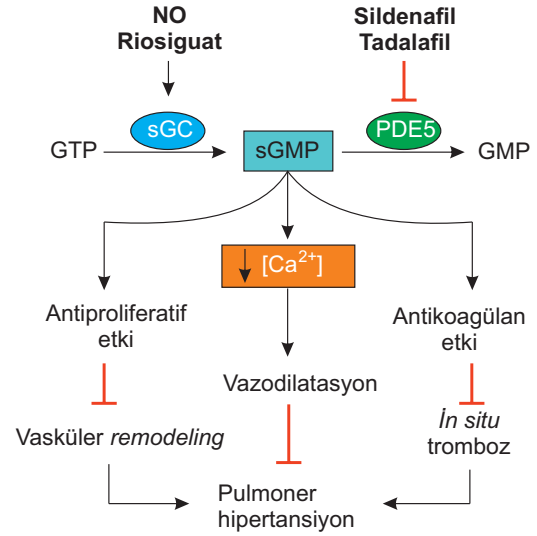
1. NO, sGMP ve Protein Kinaz G (PKG) sinyalinin uyarıcıları
2. Membran reseptör agonistleri
3. Membran reseptör antagonistleri
4. İyon kanal blokerleri ve açıcıları

sGMP ve PKG Sinyal Uyarıcıları

NO, başlıca damar endotel hücrelerinden sentezlenir ve sGC'yi aktive etmek için damar düz kas hücrelerine difüze olur. Aktive olmuş sGC siklik nükleotit PDE5 ile inaktive olan 5-GMP'yi meydana getirir (Şekil 17-3). sGMP önemli bir intraselüler ikinci habercidir ve (1) sGMP-bağımlı PKG, sGMP'nin temel mediyatörü; (2) siklik nükleotit bağımlı ve hiperpolarizasyon ile aktive olan siklik nükleotit bağımlı (HCN) kanallar ile sinyal verir. Artan selüler sGMP; sGMP bağımlı K⁺ kanallarının aktivasyonu, Ca²⁺-geçirgen kanalların (ör. L tipi VBKK'lar, geçici reseptör potansiyel katyon kanalları) inhibisyonu ve büyüme ve migrasyon ile ilişkili olan birkaç spesifik intraselüler sinyal kaskadının zayıflatılması yoluyla damar düz kas hücreleri ve miyofibroblastlar üzerinde gevşetici ve antiproliferatif etkinlik gösterir. Günümüzde PAH tedavisi için piyasadaki bu kategoride olan ilaçlar; inhale NO, sGC uyarıcıları ve aktivatörleri ve PDE5 inhibitörleridir.

Dokularda sGMP üretiminin enzimatik katalizörleri sGC ve membran guanilat siklazı (mGC)'dir. NO sGC'yi uyarır; natriüretik peptit mGC'yi uyarır. sGC, PAH tedavisinde kullanılan ajanların dayandığı sGMP sentezinin kaynağıdır. Akciğerde, sGMP-PKG yolunun aktivasyonu düz kas gevşemesine neden olur. Bronşiyal düz kas ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder ve pulmoner vasküler düz kas hücreleri ve EH'lerde antiproliferatif etki (ve apoptozu indüklenebilir)'ye sahiptir.

İnhale NO'nun aşırı dozları akut solunumsal distress sendromunu içeren, NO₂ solunması ile ilgili pulmo-



Şekil 17-3: NO/sGMP yolağı. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

ner toksisiteler ve methemoglobindeki artışlar dolaşımın O₂ taşıma kapasitesini azaltır. Klinik çalışmalar 3 ppm den daha fazla NO₂ düzeyi veya %5'ten daha fazla methemoglobin düzeyi var ise inhale NO tedavisinin sonlandırılması veya dozunun azaltılmasının gerektiğini bildirmektedir. Meydana gelen methemoglobinemi İV C vitamini ve metilen mavisi ile tedavi edilir.

İnhale NO kullanımı bazı nedenlerden ötürü kısıtlıdır. Dozlamı bireysel olmalı ve sıkça ayarlanmalıdır; uygulama sıkıntılı ve pahalıdır; reaktif nitrojen türlerinin etkileri görülebilir; NO sonlandırıldığında *rebound* PH meydana gelebilir. NO metabolizmasının oksidatif ürünü, inorganik anyon, NO₂ nisbeten NO'ya göre dayanıklıdır. NO'nun yarılanma ömrü 51 dakikadır. NO₂ enzimatik ve nonenzimatik işlemlerle patolojik ve fizyolojik hipoksi altında tekrar NO'ya indirgenebilir ve bu nedenle potansiyel NO biyoaktivitesinin intravasküler endotelin deposu olarak görev yapabilir. Diğer sodyum nitroprusit ve nitroglicerine gibi NO donörü ilaçlar PVR veya *remodeling*de koruyucu etkilere sahiptir fakat İV verildiklerinde bu ilaçlar önemli sistemik vazodilatasyona neden olabileceğinden kısıtlı kullanıma sahiptir.

Riosiguat, disfonksiyonel endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) veya arjinin eksikliğine bağlı NO eksikliği olan hastalarda, sGC aktivasyonu sGMP-PKG yolağı sinyali artırır ve terapötik etkisini gösterir. Direkt sGC aktivatörü Riosiguat'ın son zamanlarda kullanımına müsaade edilmiştir.

İlaç oldukça iyi absorpsiyona sahiptir ve plazma konsantrasyonu oral alındıktan yaklaşık 1,5 saat sonra pik yapar. Gıdalarla alındığında biyoyararlanımı etkilenmez; dağılım hacmi de yaklaşık 30 L'dir. Riosiguat CYP 1A1, 3A ve 2C8 ile metabolize olur. CYP1A1'in etkisi ile aktif metabolitini oluşturur. Bu metabolit, glukuronat konjugatları şeklinde karaciğer ve böbrek yoluyla atılır. Eliminasyon yarı ömrü, PH'li hastalarda 12 saat; sağlıklı bireylerde 7 saattir.

Günde 3 kez 2,5 mg kadar dozları (12 hafta) PAH'lı hastalarda önemli ölçüde, klinik kötüleşmenin gecikmesini ve yürüyüş mesafesinin artırılmasını sağlar. Riosiguat KTEPH hastalarında etkilidir ve 2 hafta içinde yürüyüş mesafesinde düzelleme sağlar.

Nitrogliserin veya PDE5 inhibitörlerinin riosiguat ile birlikte kullanılması şiddetli hipotansiyon ve senkopa neden olur. Ciddi yan tesirler; baş ağrısı, dispepsi, baş dönmesi, bulantı, ishal, kusma, anemi, reflü, konstipasyon, nazal konjesyon, epistaksis, disfaji, abdominal distansiyon ve periferik ödemi kapsar.

PDE5 İnhibitörleri, siklik nükleotit PDE'leri katalize eden enzim inhibitörüdür. sGMP için nisbeten spesifik olan izoform olan PDE5 damar düz kasında bolca bulunur. Düz kas düzenlenmesinde PDE5'in fizyolojik önemi erektil disfonksiyon ve PAH tedavisinde spesifik inhibitörlerinin başarılı klinik kullanımı ile etkin olarak ispatlanmıştır. **Sildenafil**, sGMP'nin pürin halkasını yapısal olarak taklit eden PDE5'in kompetitif ve selektif inhibitörüdür. Sildenafil diğer PDE5 inhibitörlerine göre insan PDE5 için yüksek selektiviteye (en az 100 kat) sahiptir. Sildenafil sGMP hidrolizini inhibe ederek sGMP hücre düzeyini artırır ve sGMP-PKG sinyali artırır.

Sildenafil oral verildikten sonra hızla absorbe olur ve 1 saatte pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Sildenafil karaciğer CYP3A4 (anayol) ve CYP2C9 ta-

rafından metabolize olur. Sildenafil ve ana metaboliti N-desmetil sildenafil 4 saat yarı ömre sahiptir. Hem ana ilaç hem de ana metaboliti plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (%96). Metabolitler önemli ölçüde feçesle atılır (%78-88) ve daha az oranda idrarla atılır; idrarda veya feçeste metabolize olmamış ilaç tespit edilmemiştir. Klerensi yaşlılarda azalır (65 üstü yaşta), bu azalma ana ilaç ve N-desmetil metaboliti için eğri altında kalan alan değerlerinde artışa yol açar.

Sildenafil günde 3 kez 5-20 mg kullanıldığında egzersiz kapasitesi ile fonksiyonel sınıf ve hemodinamikleri düzeltir. Düzelen egzersiz kapasitesi ve hemodinamik parametrelere ilaveten sildenafil (günde 3 kez 20 mg'la başlanıp günde 3 kez 40 mg'a kadar titre edilir)+uzun süreli epoprostenol tedavisinin PAH kliniğinde kötüleşmeyi geciktirdiği klinik çalışmalarda gösterilmiştir.

Ciddi hepatik ve renal bozukluk haricinde, renal ve hepatik fonksiyonlarda azalma durumunda doz ayarlaması gerekmez. Güçlü CYP3A indükleyicileriyle birlikte verilmesi genel olarak sildenafil plazma düzeylerinde azalmaya neden olabilir. Epoprostenolle birlikte verildiğinde, sildenafil biyoyararlanımında (80 mg günde 3 kez) ortalama azalma %28'dir. CYP3A4 inhibitörleri (HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri, eritromisin ve simetidin) sildenafil metabolizmasını inhibe eder. Bu yüzden sildenafilin yarılanma ömrü uzar ve kan düzeyleri artar. Sildenafil ve diğer PDE5 inhibitörleri sGMP sinyal artışına neden olduğundan tehlikeli kan basıncı düşüşü meydana getiren nitrat vazodilatörlerin hipotansif etkilerini artırır. Bu nedenle PDE5 inhibitörlerinin nitrat kullanan hastalara verilmesi kontrendikedir. Vazodilatör hipotansif ilaçlarla (nitrat, α -adrenerjik antagonistler) birlikte kullanıldıklarında dikkat edilmelidir.

Baş ağrısı (%16) ve kızarıklık (%10) en sık yan tesirler olarak kaydedilmiştir. Sildenafil veya vardenafil alan hastalarda; fototransdüksiyonda görev yapan, retinal PDE6 inhibisyonuna bağlı geçici mavi-yeşil renk değişikliği olduğu bildirilmiştir. Özellikle pilotlarda kullanılmamalıdır.

Tablo 17-2: PDE5 inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri.

	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil	Avanafil
K _i (nM)	4	0,1	2	4
Plazma t _{1/2} (saat)	4	4	17,5	1,3-2
Oral biyoyararlanım	40	15	40	70
Etki başlangıç süresi (dk.)	30-60	30-60	30-120	15-30
Cp _{max} 'a erişme süresi (dk.)	60	60	120	30
Maksimum etki süresi (dk.)	12	10	36	6
Optik etkiler/PDE6	+	+	-	-
Bitkiler ile etkileşim	+	+	-	±

Tablo, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

Diğer PDE5 İnhibitörleri, vardenafil ve tadalafil bulunmaktadır. **Vardenafil**, yapıcı sildenafil benzer ve PDE5'in güçlü inhibitörüdür. Birleşik Devletler'de PAH için kullanımına müsaade edilmediği hâlde, PAH'taki klinik etkinliği sildenafil ile aynıdır. PAH tedavisi için kullanılan diğer PDE5 inhibitörü olan **tadalafil**, sildenafilten yapısal olarak farklıdır ve daha uzun yarı ömre sahiptir. Tablo 17-2'de PDE5 inhibitörlerinin farmakokinetik özellikleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Prostasiklin Reseptör Agonistleri

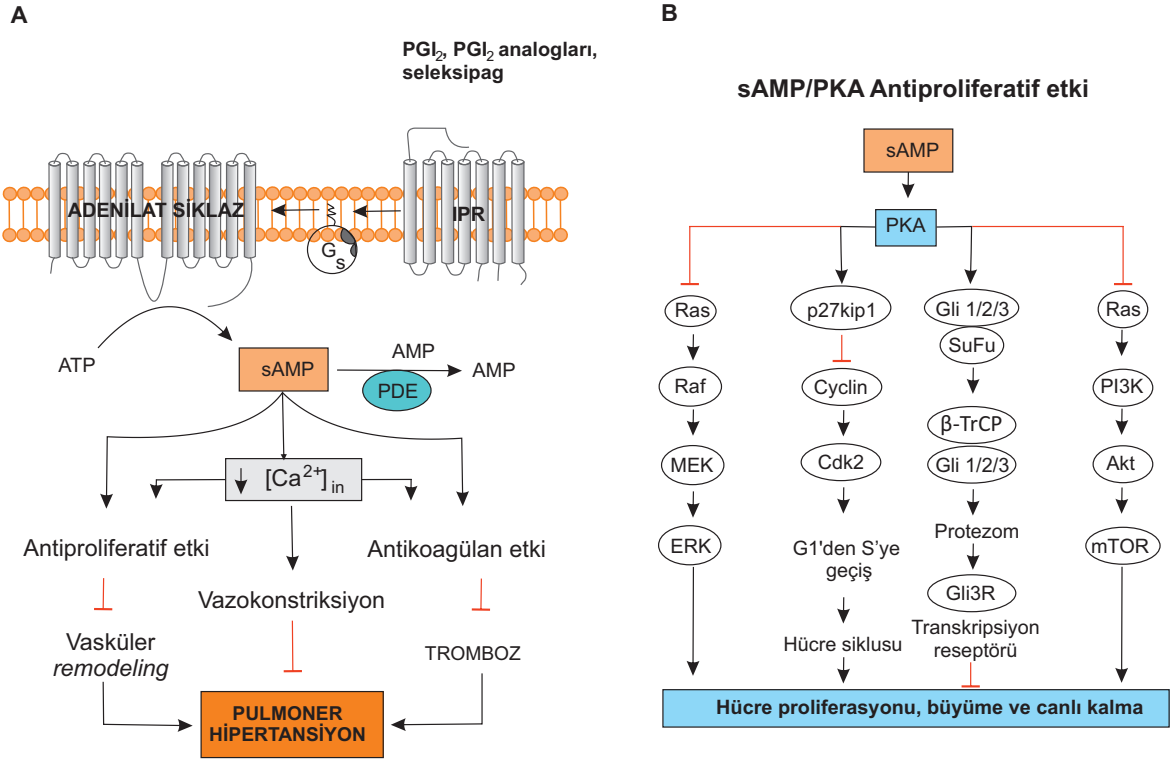
Prostasiklin başlıca vasküler EH'lerden sentezlenir ve salıverilir. Böylece damar düz kas hücrelerinde gevşetici ve antiproliferatif etkiler gösterir. NO gibi endojen PGI₂ endotel türevi gevşetici faktördür. İdiyopatik PAH'lı hastalarda PGI₂ sentezi azalır; bu nedenle PGI₂ ve analogları kullanılır.

Prostasiklin, damar düz kas hücrelerinin plazma membranındaki prostaglandin reseptörü (PR)'ne bağlanır ve Gs-sAMP-PKA yolağını aktive eder (Şekil 17-4). Protein kinaz A (PKA), sinyal kaskadını (1) K⁺ kanal (VBKK'lerin kapanmasına yol açan membran hiperpolarizasyonuna ve repolarizasyonuna neden olur.) aktivasyonu yoluyla [Ca²⁺]cyt'yi azaltarak, (2) Miyozin hafif zincir kinazı inhibe ederek devam ettirir, böylece düz kas gevşemesi ve vazodilatasyona neden olur. Aktive PKA Erk/P21 ve Akt/mTOR sinyal kaskadını inhibe ederek pulmoner arteriyel düz kas hücrelerinde antiproliferatif etki de gösterir. Siklik nükleotit

PDE'lerin, başlıca PDE3 ve PDE4'ün inhibisyonu damar düz kas hücrelerinde sAMP-PKA aracılı gevşeme ve antiproliferatif etkileri artırır (Şekil 17-4).

Epoprostenol (Prostasiklin), ilk sentetik PGI₂, epoprostenol PAH'lı hastalarda kardiyak verimde hem sistemik hem pulmoner damar direncinde doza bağımlı inhibitör etkilere sahiptir. Epoprostenolün kısa yarı ömrü (3-5 dk.) PAH tedavisinde ilaç salıverici pompa sisteminin kullanılmasını gerektirir. Bir klinik çalışmada, epoprostenol tedavisi pulmoner hemodinamiklerde önemli düzelmeler sağlamıştır. Epoprostenol ışıık ve ısıca karşı duyarlıdır. Oda sıcaklığında (20-25°C) kullanımına müsaade edilen ısıca dayanıklı formülasyonları geliştirilmiştir. Bu ilaç özellikle hastalığın ilerlemiş dönemlerinde (4. grup) PAH tedavisinin temel uygulamasıdır. Epoprostenolün yan tesirleri tüm PGI₂ analoglarınıninkine benzer ve ekstremitelerde ağrı, miyalji, çene ağrısı, bulantı, baş ağrısı, abdominal rahatsızlık, ishal, kızarıklık, baş dönmesi ve sistemik hipotansiyonu kapsar. Yan tesirler genel olarak doza bağlıdır ve yavaş titrasyon ilacın yeterince tolere edilmesi için gereklidir.

Treprostinil, epoprostenolden daha uzun yarılanma ömürlü PG analogudur. Treprostinilin devamlı İV infüzyon, subkütan infüzyon, inhalasyon ve oral preparatları bulunmaktadır. Bakteriyemi veya diğer kateter ilişkili komplikasyon riski subkütan uygulama ile azaltılabilir. Subkütan treprostinil epoprostenol ve treprostenol İV formülasyonlarına benzer etkilere sahiptir. Subkütan uygulamayla ilgili yan tesirler ağrı ve



Şekil 17.4: sAMP'yi arttıran membran reseptör agonistleri. IPR'yi hedefleyen tedaviler (PGI₂, PGI₂ analogları ve seleksipag) Adenilat siklaz (AC) ile üretimini stimüle ederek sAMP'yi artırır. sAMP'nin vazodilator edici özelliği [Ca²⁺]_{in}'ye bağımlı ve bağımsız olan antikoagulan ve antiproliferatif etkiler yanında azalan [Ca²⁺]_{in}'ye ile meydana gelir. sAMP'nin antiproliferatif etkisi (panel B) çok sayıda farklı yolak ile gösterilmiştir. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

eritemdir. İV treprostini ile karşılaştırıldığında, inhale formülasyon daha güçlü pulmoner vazodilator edici etkilere sahiptir fakat hastalar doz-şema uygulamasını karmaşık bulur. Günde 4 kez nebulizatörle alınır ve bir günde dört kez dokuz nefes maksimuma kadar yavaş bir şekilde titre edilir. İnhal trepostinil PAH'lı hastalarda daha uzun etki süreli iloprost inhalasyonu ile karşılaştırılabilir hemodinamik etkilere sahiptir. İnhalasyonla ilgili en yaygın yan tesir geçici öksürüktür.

Trepostinilin uzun süre salıveren oral formülasyonu ile monoterapi orta fonksiyonel bozukluğu olan PAH'lı hastalarda etkilidir. Doz 0,25 mg'dan başlanarak her üç gün titre edilerek günde 2 kez maksimum 21 mg'ye kadar verilebilir. Günde iki kez 3-5 mg kararlı durum konsantrasyonu İV treprostini ile yaklaşık terapötik düzeylerine ulaştırır. Oral trepostinil ya endotelin reseptör antagonisti (ERA) ya da PDE5 inhibitörleri ile

tedavi edilen hastalar için 6 dk. yürüme mesafesinde herhangi bir düzelme görülmemiştir ve bu nedenle önceden tedavi görmüş hastalarda tavsiye edilmez.

İloprost, inhalasyon şeklinde piyasada mevcut ilk PGI₂ analogu, iloprost, minimal sistemik yan tesirli, pulmoner damarları hedef alacak şekilde planlanmıştır. İnhalasyon, İV PGI₂'den daha az sistemik vazodilasyon gösteren, pulmoner dolaşım üzerinde güçlü vazodilator etkilere sahiptir. Tek inhalasyon etkileri, 60-120 dakikanın üzerinde etkili olur ve tedavi edici doz günde 6-9 inhalasyondur. Doz genel olarak 2-5 mg/inhalasyon ilk 2-4 haftadan sonra 5 mg'ye titre edilir. PGI₂'ye benzeyen en hafif yan tesiri baş ve çene ağrısıdır. İnhalasyon formülasyonlarının spesifik yan tesirleri öksürüktür, bu da zamanla düzelir.

Beraprost, piyasada bulunan ilk oral PGI₂ analogu, beraprost, ilk çalışmalarda ümit vericiydi fakat

uzun süreli çalışmalar sonucunda 12 ay üzeri tedavilerde beraprost'un yararlı olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak Amerika ve Avrupa'da kullanımına müsaade edilmemiştir.

Seleksipag, diğer PGI_2 analoglarıyla karşılaştırıldığında farklı klinik özelliklere sahip, kimyasal olarak farklı olan oral aktif PR agonistidir. Seleksipag hızla absorbe edilir ve karaciğerde aktif metabolitlerine (ACT-333679) hidrolize olur ($t_{1/2}$: 1-2 saat). Aktif metabolit 10-14 saatlik daha uzun yarı ömre sahiptir, bu nedenle günde 2 kez verilir.

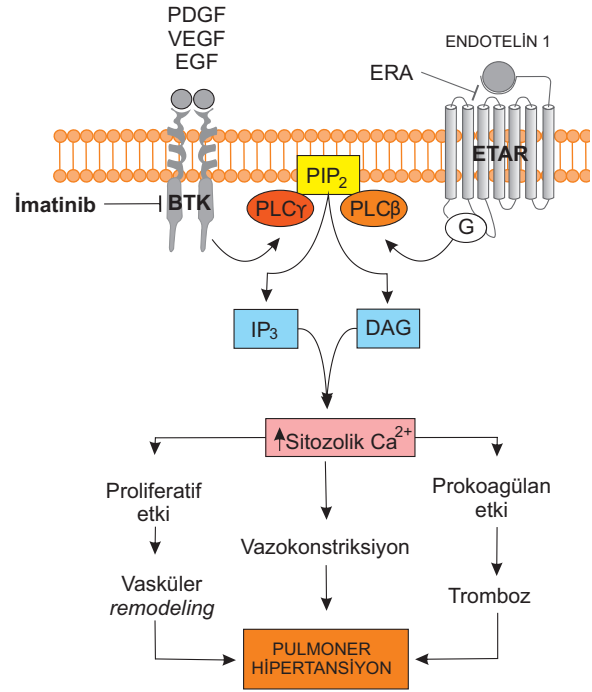
İlaç 200 mcg başlama dozunda alınır ve günde iki kez maksimum doz 1600 mcg'a kadar titre edilir. Faz 3 klinik çalışmalarda PAH'lı hastalarda morbidite ve mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir. Seleksipag klinik çalışmalarda çoğu hastada pulmoner vazodilatör tedaviye ilave edilir. Seleksipag'ın yan tesirleri PGI_2 analoglarınıninkine benzer ve baş ağrısı, çene ağrısı, bulantı, baş dönmesi, kızarıklık, nazofarenjit ve kusmayı kapsar.

ENDOTELİN VE ENDOTELİN RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Endotelin-1

Endotelinler 21 aminoasitli peptitlerdir. EDE (EDE-1, EDE-2) aktivitesiyle pre- ve propeptit zincirinden meydana gelir. EDE-1, ET-1 sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır. Her olgun ET peptit iki disülfid köprüsü içerir ama şekli damar EH'lerde meydana gelen ve EDN genle kodlanır. Diğer hücre tiplerinde de endotelin meydana gelebilir. Farklı sitokinler, Ang II ve mekanik stres ET-1 üretimini artırır. NO ve PGI_2 EDN1 gen ekspresyonunu azaltır. ET'ler GPCR'lerle bitişik olan ET-A ve ET-B reseptörlerini etkiler. ET-1 doğal endopeptidaz NEP 24.11 ile proteolitik yıkımla ve ET-B reseptörle etkileşerek yıkımlanır.

Endotelin sinyali, endotelin-1 güçlü, endotel türevi ve kasıcı faktör olarak bulunmuştur. Kasıcı cevap pulmoner arteriyel düz kas hücrelerinde bulunan ET-A reseptörleriyle oluşur. ET-B reseptörü pulmoner arteriyel düz kas ve endotel hücrelerinde bulunur. ET-A reseptörüne ET-1'in bağlanması $\text{Gq-PLC-IP}_3\text{-Ca}^{2+}$ ve



Şekil 17.5: Fosfolipaz C'nin reseptör aracılı aktivasyonunu inhibe eden ilaçlar. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

DAG- Ca^{2+} -PKC yolağını aktive eder. IP_3 intraselüler Ca^{2+} -depo organellerinde Ca^{2+} salıverici kanalı aktive eder, bu nedenle Ca^{2+} mobilizasyonu ve $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ artışı meydana gelir. DAG plazma membranında reseptörle çalışan kalsiyum kanallarını aktive eder, Ca^{2+} inflüksünü artırarak artan $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ 'ye katkı sağlar. Artan $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ vazokonstriksiyon meydana getirir. ET-1'de intraselüler sinyal kaskatları (PI3K/Akt/mTOR ve Ras/ERK/p21 yolakları) ile damar düz kas hücreleri ve miyofibroblastları içeren birçok hücre tipinde proliferatif etkiler gösteren bir mitojenik faktördür. EH'lerde ET-B reseptörlerinin aktivasyonu NO ve PGI_2 üretimini artırarak vazodilatasyon oluşturur ve ET-1 üretimini inhibe eder (Şekil 17-5).

Endotelin idiyopatik PAH'a katkı sağlayan önemli bir faktördür. Plazma ET-1 düzeyleri PAH'lı hastalarda 10 kata kadar artar ve hastalığın şiddeti ve sağ atriyal basınç artışı ile uyumludur. ET-1 sentezinde hız kısıtlayıcı basamak; EDE-1'in klinik olarak piyasada

spesifik bir inhibitörü yoktur fakat ET reseptörlerine etkili oral ilaçlar geliştirilmiştir. ET-A ve ET-B reseptör aktivasyonunun zıt etkilerine rağmen spesifik ET-A reseptörlerinin farmakolojik hedefi PAH tedavisinde her iki reseptöre bağlanan ET-A ve ET-B antagonistleriyle karşılaştırıldığında önemli ölçüde farklı cevaplar oluşmamıştır.

Endotelin Reseptör Antagonistleri

Piyasada bulunan ET reseptör antagonistleri; **bosentan**, **masitentan** ve **ambrisentan**dir. Endotelin antagonistlerinin temel yan tesirleri baş ağrısı, pulmoner ödem ve nazal konjesyon/farınjitisi, testiküler atrofi ve infertilite riskidir. Bosentan ve ambrisentan karaciğer transaminazlarını artırabilir ve tedavi boyunca yakinen izlenmelidir ve ilaçlar orta-şiddetli karaciğer hastalıklarında kontrendikedir. Genelde karaciğer enzim artışı tedavi sonlandırıldıktan sonra çözülür.

Bu üç ET antagonisti, CYP3A4 ve az da olsa CYP2C9 ve 2C19 ile metabolize olur. Tekrarlanan bosentan dozlamı CYP'lerin 3A4 ve 2C19'un indüksiyonuna neden olur ve bu CYP'lerle metabolize olan ilaçların, kontraseptifler, varfarin ve bazı statinlerin plazma düzeylerini artırır. Siklosporin ve gliburidle birlikte verilmesi kontrendikedir. Rifampin gibi CYP indükleyici ilaçların bosentanla veya masitentanla birlikte kullanılmasından sakınılmalıdır. Bu CYP'in inhibitörleri (ör. ketokonazol ve ritonavir) bosentan ve masitentanın plazma düzeylerini artırır.

ERA'lar güçlü teratojenlerdir ve gebelerde dikkatli kullanılmalıdır. Bu ilaçlar gebelerde kontrendikedir. Tedaviye başlamadan önce gebelik testi yapılmalıdır, bu hastalarda kontrasepsiyon uygulanmalıdır ve fertil kadınlarda tedaviye başlanırken en az iki doğum kontrol metodu kullanılmalıdır.

Bosentan, ET-A ve ET-B'nin kompetitif antagonisti, oral olarak etkili, bir nonpeptittir. Hafif-orta fonksiyonel bozukluğu (fonksiyonel sınıf II-IV) olan PAH'lı hastalarda, bosentan semptomları, fonksiyonel kapasiteyi, pulmoner hemodinamik parametreleri düzeltir. Bosentan genel olarak günde iki kez 62,5 mg'la başlanır, 4 haftadan sonra 125 mg günde iki kez doza çıkarılır. Bosentan karaciğerde CYP'ler 2C9 ve 3A4 ile

metabolize edilir, yaklaşık 5 saat yarı ömre sahiptir ve metabolitleri safra ile atılır.

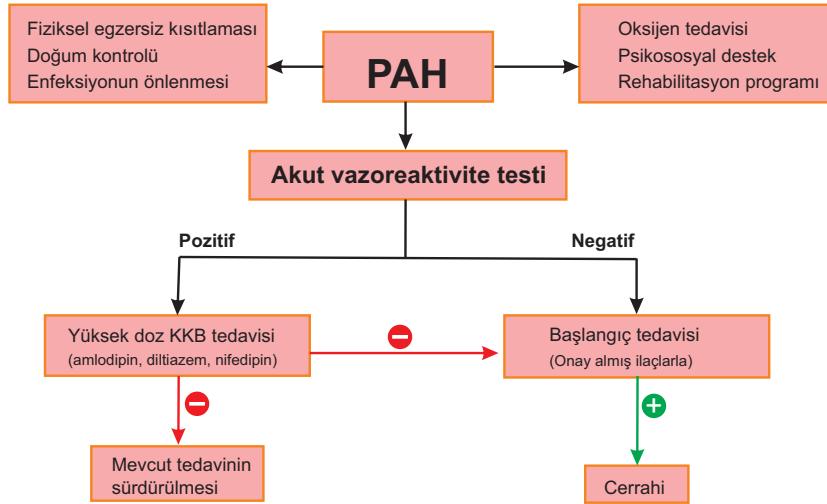
Masitentan, oral olarak aktif, kompetitif ET-A ve ET-B reseptör antagonistidir. 10 mg günlük dozda masitentan PAH'ta hastalığın ilerlemesini ve ölümü azaltır ve semptomları, fonksiyonel kapasiteyi ve pulmoner hemodinamik ölçümleri düzeltir. İlaç nispeten iyi tolere edilir ve karaciğer enzim artışlarına neden olmaz fakat dikkat edilmesi gerekir. Masitentan aktif metabolitlerine CYP'lerle metabolize olur; ama ilacın $t_{1/2}$ 'si 16 saattir. Aktif metabolitinin yarılanma ömrü 48 saattir ve metaboliti ilacın etki süresinin uzamasına katkı sağlar.

Ambrisentan, bosentan ve masitentandan farklı olarak ambrisentan nispeten selektif ET-A antagonistedir (ET-A'ya ET-B'den yaklaşık 400 kat daha fazla aktiviteye sahiptir). Ambrisentan 5 mg günlük dozla başlanır ve maksimum günlük doz 10 mg'a kadar çıkarılır. $t_{1/2}$ 'si 9 saattir. Karaciğerle ilgili enzim anormallikleri bosentandan daha azdır, karaciğer fonksiyon testleri önerilmemektedir. Eliminasyon çoğunlukla böbrek dışında olur. CYP3A4 ve 2C19 ile metabolize olur ve glukuronidasyon bunu izler, bu nedenle ilaç etkileşimleri beklenmez.

Reseptör Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Birçok büyüme faktörü ve mitojenik faktörler, PAH'lı hastaların dokularında *up-regüle* olur. Akciğer dokusu, damar düz kas hücreleri ve periferik kanda ET-1, ATP, VIP, PDGF, VEGF, EGF, fibroblast büyüme faktörü ve insülin benzeri growth faktör artışları, PAH'ta tespit edilmiştir. Bu sayısız mitojenik faktör PDGF ve EGF gibi TKR'leri aktive edebilir. Bu reseptörlerin aktivasyonu hücre proliferasyonu, büyümesi, migrasyonu ve pulmoner arteriyel düz kas ve endotel hücrelerinde kontraksiyon ve pulmoner vasküler fibroblastların proliferasyonuna neden olur. TKR antagonistleri, PAH tedavisinde denlenmektedir.

Tirozin kinaz reseptörlerini hedef alan **imatinib**, kronik miyeloid lösemi (BCR-ABL protein ekspresyonu artmış) tedavisi için geliştirilmiştir. PAH gelişiminde rol alan faktörlerden damar düz kas hipertrofisinde etkisi bulunan PDGF reseptörlerini etkiler.



Şekil 17-6: PAH’de KKB’ler için tedavi basamağı. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

Refrakter PAH tedavisinde ilave olarak imatinibin hem vaka raporlarında hem de klinik çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir.

Ciddi yan tesir olarak özellikle subdural hematoma görülebilir. İmatinib’in PAH tedavi rejiminde kullanılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Şekil 17-5).

Kalsiyum Kanalları ve Blokerleri

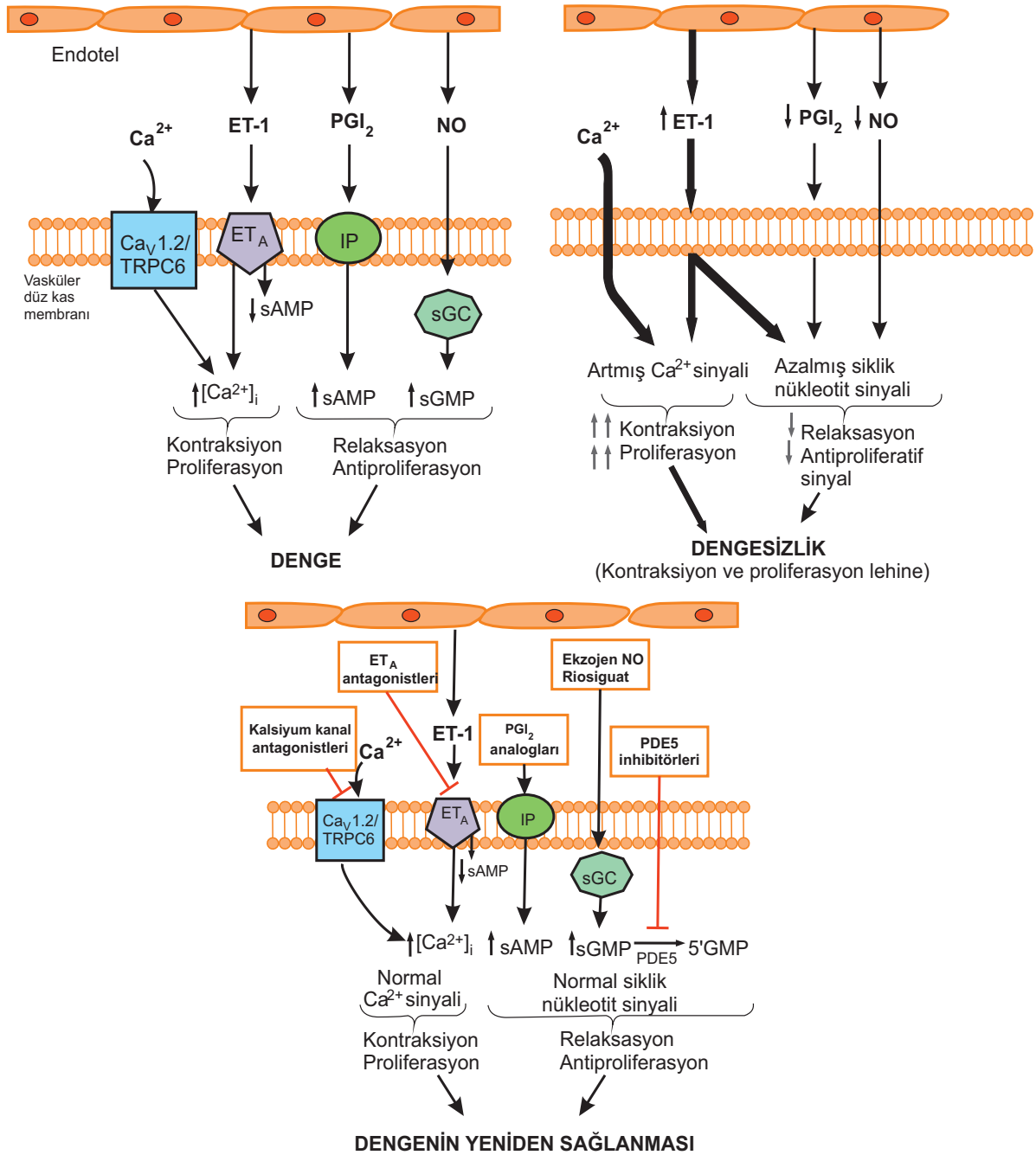
Pulmoner arter düz kas hücrelerinde $[Ca^{2+}]_{cyt}$ artışı pulmoner vazokonstriksiyona neden olur ve proliferasyon, migrasyon ve vasküler *remodeling*in önemli uyarıcısıdır. Pulmoner arteriyel düz kas hücrelerindeki $[Ca^{2+}]_{cyt}$ membran Ca^{2+} kanalları ile Ca^{2+} ’nin girişi ve SR membranında Ca^{2+} salıveren kanallar (IP_3 ile Ca^{2+} mobilizasyonu) artabilir. $[Ca^{2+}]_{cyt}$ üç yolla azalır: Ca^{2+}/Mg^{3+} ATPaz (plazma membranındaki Ca^{2+} pompası) ile Ca^{2+} çıkarılması, Na^+/Ca^{2+} değiş tokuşuyla Ca^{2+} taşınması ve SR Ca^{2+} ile SR’ye $[Ca^{2+}]_{cyt}$ ’nin geri alınması. Pulmoner arteriyel düz kas hücrelerinin plazma membranında fonksiyonel olarak bulunan Ca^{2+} ’ya geçirgen üç grup kanal vardır: (1) Voltaja bağlı Ca^{2+} kanalları, (2) Reseptörle çalışan kalsiyum kanalları, (3) Depo Ca^{2+} kanalları. Bunlar PAH’ın güncel tedavi hedefleridir.

Voltajla açılan Ca^{2+} kanal blokerleri, sağ kalp kate-terizasyonu ile teyit edilen tüm grup 1 PAH’ın %5-15’in-den daha azı vazoreaktif olarak düşünülür, İV, PGI_2 ve adeno- zin enjeksiyonu veya inhale NO verilmesi boyunca

kalp verimini korurken ortalama PAB’da önemli azalmaya neden olur (10-40 mmHg ortalama PAB düşüş). Vazoreaktif hastalarda KKB tedavisi ile uzun süre hayatta kalma, sürekli fonksiyonel düzelme ve hemodinamik iyileşme sağlanabilir. Vazoreaktif PAH’lı hastalarda KKB tedavisinin yararı çalışmalarla desteklenmiştir.

Tedaviye KKB’lerden **nifedipin**, **amlodipin**, **verapamil** ve **diltiazem**’in düşük dozları ile başlanabilir. Doz sonradan sistemik kan basıncı, kalp hızı ve oksijen düzeyi monitörize edilerek maksimal tolere edilecek dozlara çıkarılır. Nifedipin, verapamil ve diltiazemin sürekli salıveren preparatları tedavide kullanılmaktadır. Bu ilaçlarda KKB’lerin hipotansif yan tesirleri daha az görülür (Şekil 17-6).

Pulmoner vazodilatasyon hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon (HPV)’u azaltırken; sistemik vazodilatasyon hipotansiyona neden olabilir. HPV kaybı veya inhibisyonu ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumunun daha kötüleşmesine ve hipoksemiye neden olabilir. Verapamil ve diltiazem kardiyomiyositlerde voltaja bağlı kalsiyum kanalları üzerindeki inhibitör etkilerinden dolayı sağ ventrikül fonksiyonunda bozulmayla ilişkili olabilir.



Şekil 17-7: PAH'ta endotelyum ile damar düz kası arasındaki etkileşim. Görsel, Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill kitabından uyarlanmıştır.

PAH'ın Farmakolojik Tedavisinde Sinyal Yolaklarının Önemi

Vazoaktif mediyatörler, mitojenik ve anjiyogenik faktörler ve antiapoptotik proteinler PAH gelişiminde

önemli rol oynar. PAH'ta kullanılan bu farmakolojik ajanlar kontraksiyon ve proliferasyon arasındaki dengenin düzeltilmesi ve diğer taraftan gevşeme ve anti-proliferasyon arasındaki dengenin düzeltilmesi üzerine odaklanmıştır.

Pulmoner arteriyel düz kas ve endotel hücrelerinin fizyolojik ilişkisi, PAH patogenezi ve tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken yollar aşağıda özetlenmiştir (Şekil 17-7).

1. Damar düz kas ve endotel hücresi arasındaki fizyolojik ilişki: Normal pulmoner arter düz kasında Ca^{2+} sinyal yolağı ile siklik nükleotit sinyal yolları arasında bir kompetisyon olan konstriktör ve gevşetici etkiler arasında bir denge vardır. ET-1 damar düz kas hücrelerinde ET-A reseptörüne bağlanır ve sitozolik Ca^{2+} artışına yol açan Gq-PLC-IP3 yolağını aktive eder; ET-1 sAMP üretimini inhibe edecek olan Gi ile de bitişiktir. Damar düz kas hücreleri depolarize olduğunda Ca^{2+} hücre içine L tipi kalsiyum kanalı (Cav1.2) veya geçici reseptör potansiyel katyon kanalı (TRPC6) ile girebilir. ED'ler de gevşetici faktörler, PGI_2 ve NO üretebilir. NO, damar düz kas hücrelerinde sGMP artışına neden olan sGC'yi uyarır; PGI_2 PR'ye bağlanır ve sAMP üretimini uyarır, bu siklik nükleotitteki artış damar düz kas hücrelerinde gevşemeyi hızlandırır (Şekil 17-3).

2. PAH Oluşumu: PAH'ta ET-1 üretimi artar, PGI_2 ve NO üretimi azalır ve denge damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve kontraksiyonuna kayar.

3. Tedavisi: PAH tedavisinde ET-A reseptör antagonistleri ET-1'in konstriktör etkisini azaltır ve kalsiyum kanal antagonistleri ilave olarak Ca^{2+} 'ye bağlı kontraksiyonu azaltır. Ekzojen PGI_2 ve NO vazodilatasyonu artırmak için ilave edilebilir; sGC farmakolojik olarak uyarılabilir (Riosigat); PDE5 inhibisyonu sGMP'nin yıkımını inhibe ederek artan sGMP'nin gevşetici etkisini artırır. Bu nedenle bu ilaçlar Ca^{2+} sinyalini azaltabilirler ve siklik nükleotit sinyali artırabilir, böylece kontraksiyon/proliferasyon ile gevşeme/antiproliferasyon güçleri arasındaki denge yeniden sağlanır. Ekstraselüler matriksin bitişik (komşu) fibroblastlar tarafından depolanması ve *remodeling*i, sırasıyla aynı kontraktıl ve gevşetici sinyal yollarından pozitif ve negatif olarak etkilenir.

Geliştirilmekte olan PAH İlaçları

Klinik kullanımda PAH ilaçlarına ilaveten birçok ilaç vardır ve PAH deneysel modellerinde terapötik yarara sahip olan yeni geliştirilmiş ilaçlar bulunmaktadır. Bu ilaçlar PAH için gelecekte tedavi amacıyla potansiyele sahiptir.

- 5HT_{1B} reseptörleri ve transportör antagonistleri (ör. LY393558)
- Ca^{2+} duyarlaştırıcı reseptörlerin allosterik antagonistleri (ör. NP2143 ve kalheks 231)
- Ca^{2+} -aktif ve voltajla açılan K^+ kanalları ve ATP duyarlı K^+ kanalları (kromakalim), aktivatörler veya açıcılar
- PI3K/Akt1/mTOR sinyal kaskat inhibitörleri (ör. perifosin, ipatasertib ve rapamisin türevleri sirolimus, temisinolimus, everolimus, deforolimus)
- Notch sinyal yolağı inhibitörleri (ör. DAPT ve MK0752)
- VİP
- Geçici reseptör potansiyel katyon kanal blokerleri (ör. 2-APB, ML-204, anilin tiazoller)
- Ekstraselüler elastaz inhibitörleri (ör. elafin ve si-velestat)
- Rho kinaz inhibitörleri (ör. fasudil) ve
- Anjiyopoetin 1 inhibitörleri (ör. trebananib)

Bu ilaçların bazısının Faz 3 klinik çalışmaları yapılmaktadır, diğerleri hâlâ prelinik aşamadadır.

KAYNAKLAR

1. Abman, S. H., Hansmann, G., Archer, S. L., Ivy, D. D., Adatia, I., Chung, W. K., ... & Stenmark, K. R. (2015). Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the american heart association and american thoracic society. *Circulation*, 132(21), 2037-2099.
2. Al-Naamani, N., Krowka, M., Bull, T. M., Heresi, G. A., Roberts, K. E., Bartolome, S., ... & Krok, K. (2017). D17 Sign" O" The Times: Diagnosis and Risk Stratification of Pulmonary Hypertension: Clinical Features of Portopulmonary Hypertension In Patients With Advanced Liver Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195.
3. Bullock, S., & Manias, E. (2013). *Fundamentals of pharmacology*. Pearson Higher Education AU.
4. Clark, M. A., Finkel, R. S., Rey, J. A., & Whalen, K. (Eds.). (2012). *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
5. Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
6. Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., ... & Ghofrani, A. (2015). 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*, 37(1), 67-119.
7. Gall, H., Felix, J. F., Schneck, F. K., Milger, K., Sommer, N., Voswinckel, R., ... & Grimminger, F. (2017). The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: survival in pulmonary hypertension subgroups. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 36(9), 957-967.
8. Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
9. Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
10. Hansmann, G., & Apitz, C. (2016). Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*, 102(Suppl 2), ii67-ii85.
11. Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2009). *Pharmacology: lippincott illustrated reviews*.
12. Herve, P., Lau, E. M., Sitbon, O., Savale, L., Montani, D., Godinas, L., ... & Humbert, M. (2015). Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 46(3), 728-737.
13. Hoeper, M. M., Ghofrani, H. A., Grünig, E., Klose, H., Olschewski, H., & Rosenkranz, S. (2017). Pulmonary hypertension. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(5), 73.
14. Hoeper, M. M., Humbert, M., Souza, R., Idrees, M., Kawut, S. M., Sliwa-Hahnle, K., ... & Gibbs, J. S. R. (2016). A global view of pulmonary hypertension. *The lancet Respiratory medicine*, 4(4), 306-322.
15. Hopkins, W., Rubin, L. J., Mandel, J., & Finlay, G. (2017). *Treatment of pulmonary hypertension in adults*. UpToDate, Waltham, MA: Walters Kluwer Health.
16. Humbert, M., Farber, H. W., Ghofrani, H. A., Benza, R. L., Busse, D., Meier, C., & Hoeper, M. M. (2019). Risk Assessment in Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal*, 1802004.
17. Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
18. Kayaalp, OS. (2012). Akılcı tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
19. Kim, N. H. (2016). Group 4 pulmonary hypertension: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Cardiology clinics*, 34(3), 435-441.
20. Lau, E. M., Giannoulou, E., Celermajer, D. S., & Humbert, M. (2017). Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, 14(10), 603.
21. McLaughlin, V. V., Shah, S. J., Souza, R., & Humbert, M. (2015). Management of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(18), 1976-1997.
22. Noordegraaf, A. V., Groeneveldt, J. A., & Bogaard, H. J. (2016). Pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*, 25(139), 4-11.
23. Peacock, A. J., Naeije, R., & Rubin, L. J. (Eds.). (2016). *Pulmonary circulation: diseases and their treatment*. CRC Press.
24. Rosenkranz, S., Gibbs, J. S. R., Wachter, R., De Marco, T., Vonk-Noordegraaf, A., & Vachiery, J. L. (2015). Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 37(12), 942-954.
25. Sitbon, O., Channick, R., Chin, K. M., Frey, A., Gaine, S., Galiè, N., ... & Rubin, L. J. (2015). Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*, 373(26), 2522-2533.
26. Westerhof, B. E., Saouti, N., Van Der Laarse, W. J., Westerhof, N., & Vonk-Noordegraaf, A. (2017). Treatment strategies for the right heart in pulmonary hypertension. *Cardiovascular research*, 113(12), 1465-1473.
27. Whalen, K. (2018). *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins.
28. Yanping, L., Heng, Z., Yan, C., & Xia, H. (2016). Sildenafil Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Clinical Efficacy and Safety. *China Journal of Pharmaceutical Economics*, (7), 32.

ŞOK SENDROMU FARMAKOLOJİSİ

18

Şok yetersiz doku perfüzyonu ile karakterizedir. Doku perfüzyonu azalması kan basıncı düşüklüğüne neden olur fakat kan basıncının düşüklüğü şok olduğunu göstermez. Tipik olarak, şok sistolik kan basıncı (SB) < 90 mmHg veya ortalama kan basıncı (OKB) < 70 mmHg, taşikardi ve organ perfüzyon anormaliteleri ile seyreder.

Dolaşım şoku hücrel disfonksiyonla sonuçlanan, doku oksijen ihtiyacı sağlanamadığı zaman gelişir. Bu hücrel disoksi, hücrel metabolizmanın anaerobik yollara kaymasına yol açar ve kan laktat konsantrasyon artışıyla sonuçlanır. Fizyolojik olarak doku metabolik ihtiyacı hem uygun OKB hem de uygun oksijen sunumu (DO₂) ile karşılanır. OKB perifer kan akımı ve uç-organ perfüzyonu için sürdürülen basınçtır. Doku kan akışı direkt olarak değerlendirilemediği için OKB kullanılır. Kan basıncı (KD x SVR) DO₂ ile ilişkilidir. Vazokonstriksiyon gibi kompensatuvar mekanizmalar doku perfüzyonu yetersizken kan basıncını koruyabilir. Bu nedenle, genelde şoklu hastalarda kan basıncı düşüktür.

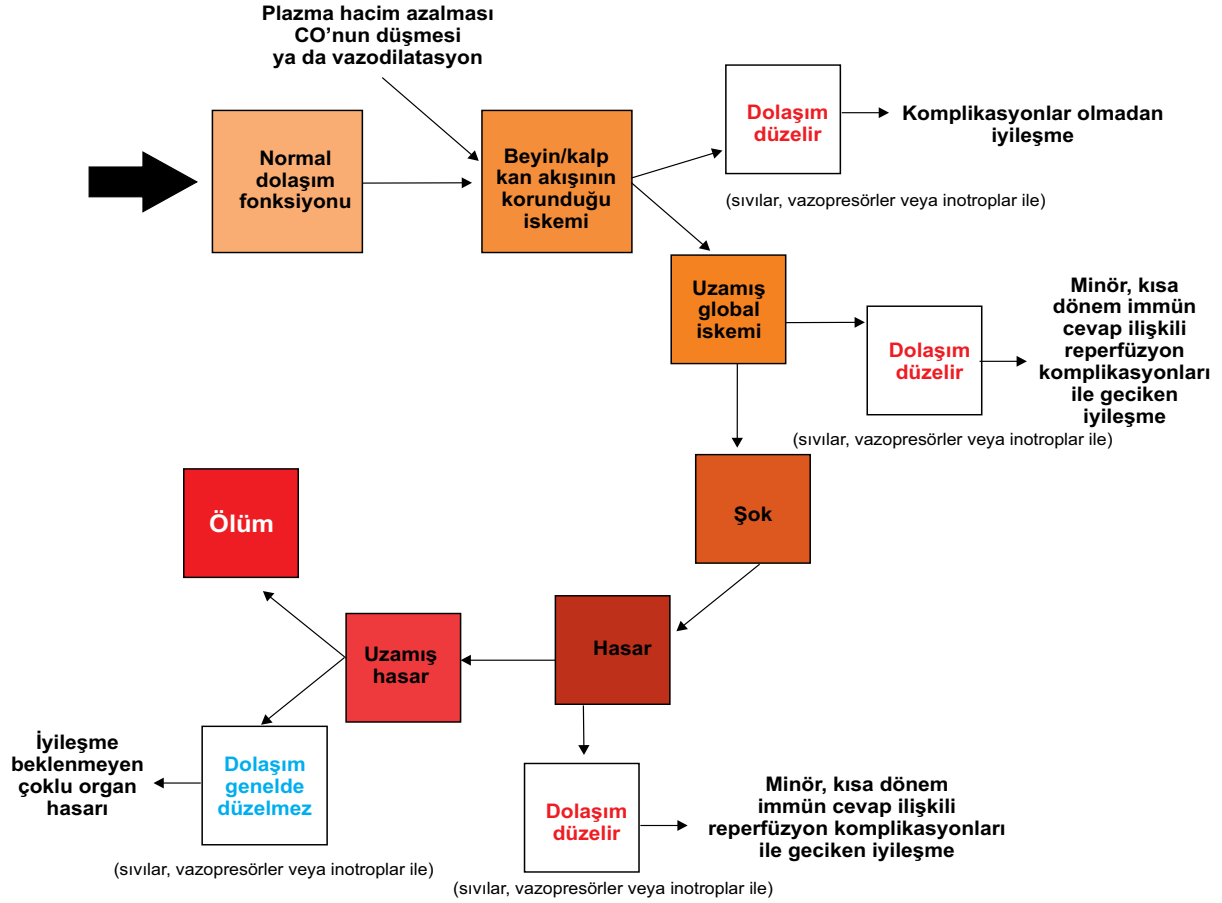
Şok tipik olarak dört etiyolojik mekanizmadan biriyle sınıflandırılır: (1) hipovolemik, (2) kardiyojenik, (3) obstrüktif veya (4) vazodilatör şok vazopresör ilaç kullanımı gerektiren tüm şok olaylarının üçte ikisini oluşturan en yaygın görülenleridir. Hastalar bir şok sendromundan diğerine geçebilir (ör. kardiyojenik şoktaki bir hastada septik şok gelişebilir veya septik şokta bir hastada miyokart enfarktüsünden sonra kardiyojenik şok gelişebilir). Hipovolemik, kardiyojenik ve obstrüktif şok düşük KD ile karakterizedir, fakat düşük KD için mekanizmalar her şok durumunda farklıdır. **Hipovolemik şok** yetersiz kalp ön yükü ve azalan vurum hacmi ile sonuçlanan, intravasküler sıvıların internal ve eksternal kaybindan (ör, travma, cerrahi veya hemoraji) yetersiz venöz dönüşle meydana gelir. **Kardiyojenik şok** ya azalan kardiyak kontraktilite (ör, miyokard enfarktüs), akut vasküler anormalite ya da aritmi (ör, ventriküler taşikardi) şeklin-

de pompa fonksiyonu kaybı ile sonuçlanır. **Obstrüktif şok** pnömotoraks, kardiyak tıkanma veya pulmoner embolizm gibi kalbin içi veya dışının kan akışının ekstrakardiyak obstrüksiyonu ile meydana gelir.

Vazodilatör şok diğer üç şoktan oldukça farklıdır çünkü damar tonus kaybı ile karakterizedir. Vazodilatör şok SVR'da azalmaya bağlı (normal veya artmış KD'ne rağmen hipoperfüzyon) doku hipoperfüzyonunu gösteren genel bir ifadedir. Teknik olarak, obstrüktif şok organ düzeyinde veya mikrosirkülasyonda (arterioller, kapiller ve venüllerden oluşur.) kan akışı bozulduğu ile karakterize vazodilatör şokun alt tipidir. Fakat, çoğu vazodilatör şok olayları dağılım (distribütif) şokuyla sonuçlandığı için, terimler sıkça bir diğeri yerine kullanılır. **Septik şok** olaylarının % 96'sında vazodilatör (distrütif) şok meydana gelebilir fakat bu şok tipi nörojenik şok (tipik omurilik hasarı), immün aracılı (anafilaktik) veya nonimmünolojik (anafilaktoid) reaksiyonlar, adrenal yetmezlik, akut karaciğer yetmezliği, veya iskemi-reperfüzyon hasarı (ör, kardiyopulmoner bypassten sonra veya kalp durmasından sonra spontan dolaşımın geri dönememesi) içeren durumlarda da görülebilir.

FİZYOPATOLOJİSİ

Her bir şok sendromu farklı etiyoloji ve fizyopatolojiye sahiptir. Fakat tüm şok sendromları doku perfüzyonu azalması ve selüler metabolizma üzerinde aynı etkilere sahiptir. İskemi-reperfüzyon hasarı, birkaç medyatörün salıverilmesi ile sistemik yangı cevap sendromuna yol açan, perfüzyonda ani azalmaya karşı konakçı cevabı sonucu gelişir. Ödematöz kapiller obstrüksiyon ve hücre membranının oksijen serbest radikal hasarına ilaveten, hücreler (ör, lökosit ve trombositler) ve humoral mekanizmalar (ör, prokoagulanlar, anti-koagulanlar, komplement ve kininler) aktive edilir ve diğer inflamatuvar medyatörlerin salıverilmesi ve mikrotrombüs şekillenmesine neden olur. Reperfüz-



Şekil 18-1. Şokun fizyopatolojisi. Bu şekil Dipiro, Joseph T., et al (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.

yon hasarı reversibl organ disfonksiyonu, çoklu organ yetmezliği veya hücre ölümü ile sonuçlanabilir. Hücreler hipoksiye farklı cevaplara sahiptir. Hücre ölümü uzun süren hasarla oluşur ve genelde vazodilatasyon ve asidoz öncülük eder.

Dolaşım şoku ile yoğun bakıma yatırılan çoğu hastalar, doku hasarına vücudun cevabı olan sistemik yangı cevap sendromuna sahiptir. Bu sendrom hastanın ateşi, lökosit sayısı ve farklılaşması, ve solunum ve kalp hızını yansıtan hipermetabolik değişikliklerin bir kısmı ile ifade edilir. Stres cevap sinir sistemi ile immünomodüle edici maddeler arasında kompleks etkileşimleri kapsar ve reperfüzyonda açıklanan benzer yararlı ve zararlı sonuçlara sahiptir. Stres cevabın bir kısmında, anti-inflamatuvar yollar lokal dokularda pro-inflamatuvar etkileri dengelemek için de aktive edilir. Asetilkolinin vagal sinirlerden salıverilmesi

makrofajlar tarafından pro-inflamatuvar sitokinlerin süpresyonuna yol açar. İlave, renin-angiotensin-aldosteron ve hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal sistem kardiyak önyükü artırmak için böbreklerde sodyum ve su tutar ve vazokonstriksiyonla kan basıncını idame ettirmek için salıverilen anjiyotensin II, vazopresin ve kortizolle aktive edilir. Adrenal bezden kortizol ve katekolamin salıverilmesi de proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder. Problemler tedavi edilemezse hastada çoklu organ disfonksiyon sendromu gelişebilir.

Kavramsal olarak, şok sendromu ön yük, kalp debisi ve ard yük'ün değerlendirilmesi ile ayırt edilebilir (Şekil 18-2). Örneğin, hipovolemik ve kardiyojenik şokta azalmış kalp debisi, hipovolemik şokta düşük kardiyojenik ön yük, ve kardiyojenik şokta artan kardiyak ön yük ile sonuçlanır. Kardiyojenik şok ve obstrüktif şok aynı profile sahiptir. Vazodilatör/distribütif şok

düşük SVR olan hiperdinamik şok durumu olarak ifade edilir fakat venöz dönüş düzeltildikten sonra (sıvı verilmesi ile) yüksek kalp verimi gelişir. Bu nedenle, vazodilatör/distribütif şok iki devreye ayrılır; pre-canlandırma ve post-canlandırma.

Hipovolemik şok vücudun kaybolan veya vücutta sıvı tutulumuna bağlı plazma kaybından veya travma, cerrahi veya internal hemorajiye bağlı kan kaybı ile sonuçlanan ekstraselüler hacim azalmasıdır. Vücut daha küçük kan damarlarının oto-regülatör vazokonstriksiyonu ile hacim azalmasını kompanse etmeye çalışır. Dolaşım yetmezliği devam ettiğinde, lokal mekanizmalar uygun kompenzasyonu sağlamada yetersiz kalır ve mikrosirküler değişiklikler görülür. Artan hacim azalması ile kalbe kan akışı azalır, KD'si azalmasıyla sonuçlanır ve sempatik boşalma yol açan baroreseptörler ve kemoreseptörlerin aktivasyonu ile sonuçlanır. İnterstisyel bölgeden intravasküler bölgeye sıvı geçişi transkapiller yeniden dolum olarak bilinen fenomenle oluşur ve böbrekler tarafından sodyum ve su retansiyonuna neden olan hormonlar (anjiyotensin, katekolaminler ve vazopresin) salıverilir. Bu fenomen normal plazma hacmine ulaşıldığında etkisini yitirir. Bu cevaplar vurum hacmi, kalp hızı ve sistemik vasküler rezistansta artışa neden olur ve bu nedenle, kan basıncı ve doku perfüzyonu sürdürülebilir. Fakat, başlangıç etkisi daha fazla ise endojen cevap sonlanır ve dolaşım şoku bunu izler. Hemorajik olayına bağlı hipovolemik şokta (hemorajik şok) plazma kayıpları yanında hücresel kayıp da meydana gelir. Kanama olayı boyunca eritrosit kaybı vital organlarda önemli iskemik hasar oluşturabilir. Pıhtılaşma faktörleri ve trombositler de hemorajide kaybolur. Sonuçlanan kanama problemleri pıhtılaşma faktör aktivitesi üzerinde sıvı uygulamasının dilüsyonel etkisiyle kötüleşir. Hemorajik şok koagülopati, asidoz ve hipotermi ile ilgilidir ve bunlar letal üçlü olarak ifade edilir.

Kardiyojenik şok, doku hipoperfüzyonuna yol açan intrakardiyak nedenlere bağlı kalp debisinin azalmasıdır. Kardiyojenik şok olaylarının yaklaşık %80'i sol ventrikül disfonksiyonuna yol açan akut miyokardiyal enfarktüsle meydana gelir. Akut mitral regürgitasyon, veya ventriküler septum veya serbest

Şok durumu	Ön yük	Kardiyak output	Ard yük
Hipovolemik	↓	↓	↑
Kardiyojenik	↑	↓	↑
Obstrüktif	↑	↓	↑
Vazodilatör/Distribütif			
Pre-resüsitasyon	↓	↓	↓
Post-resüsitasyon	↑	↑	↓

Şekil 18-2. Şok Durumlarında KVS Disfonksiyonlar. Yuvarlak içine alınanlar şoktaki primer disfonksiyonu göstermektedir (CO, kardiyak output). Bu şekil Dipiro, Joseph T., et al (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.

duvar rüptürü gibi akut miyokart enfarktüs komplikasyonu mekanik düzensizlikler de kardiyojenik şoka yol açar. Çok az da olsa akut-kronik valvüler kalp hastalığı, aritmiler, miyokardit sonucu da gelişebilir. İzole sağ ventrikül kardiyojenik şok nadirdir. Sempatik sinir sistem aktivasyonu kompensatuvar taşikardi ve vazokonstriksiyona neden olur. Endojen katekolamin salıverilmesi başlangıçta kan basıncını sürdürürken iskemiye kötüleştiren miyokardiyal oksijen talebini de artırır. Adaptif mekanizmalar olarak, sol ventrikül de vurum hacmini sürdürmek için dilate olur. Bu artan kardiyak ön yük, pulmoner venöz hipertansiyon ve sonuçta pulmoner ödeme yol açar. Kardiyojenik şoklu hastalarda mikrosirküler disfonksiyon ve sitokin aracılı vazodilatasyon görülür.

Obstrüktif şok kaynağı ya bozulan diastolik doluma (ör, pnömotoraks veya kardiyak tampon) veya bozulan sistolik kontraksiyona (ör, pulmoner embolizm veya akut-kronik pulmoner hipertansiyon) yol açabilen kardiyovasküler akışın ekstrakardiyak obstrüksiyonudur. Diastolik dolumun bozulduğu olaylarda, ventriküler ön yük azalır. Fakat, bozulan sistolik kontraksiyon ventriküler yetmezliğe yol açar, ventrikül ard yükü aniden artar. Obstrüktif şokun harici etiyolojisi kardiyojenik şokun izlediği gibi azalan KD ve benzer kompensatuvar mekanizmalara yol açabilir.

Vazodilatör/distribütif şok sistemik vazodilatasyonla meydana gelir. Damar düz kas hücre kasılmasının tam eksikliği, vazokonstriktif yolların yetmezliği veya vazodilatör mekanizmaların aktivasyonundan kaynaklanır. Septik şokta enfeksiyöz etken NO (nitrik oksit) üretimi ile sonuçlanan indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunu artıracak endotel hücre-

leri aktive eden proinflamatuvar sitokinlerin salıverilmesine yol açar. Nitrik oksit, siklik guanosin monofosfat yoluyla vazodilatasyona neden olur. Ayrıca, laktat ve intraselüler asidoz potasyum efluksi ve selüler hiperpolarizasyona yol açar. Bu hiperpolarizasyon selüler depolarizasyon ve vazokonstriksiyonu engelleyen vazokonstriktör ligantların (ör, katekolaminler, vazopressin, anjiyotensin II) bulunduğu bile voltajla açılan kalsiyum kanalları ile kalsiyum inflüksini bozar. Sonuç olarak, endojen ve ekzojen vazokonstriktörlerin etkinliği azalır. Katekolaminlere damar endotel duvarının uzun süre maruz kalması da katekolaminlere desensitizasyon ve reseptör downregülasyonunu hızlandırır. Sistemik vazodilatasyon kapiller sızıntı ile intravasküler hacim kaybı, şiddetlenen venöz kapasistanda artış, dolaşım plazma hacmi azalmasına neden olur. Venöz dönüşün azalması kalp ön yükü ve KD azalmasına yol açar. Sıvı uygulanması ve katekolamin verilmesi etkin dolaşım plazma hacmini düzeltir ve yüksek KD durumu düşük sol ventrikül ard yükü durumunu izler. Septik şoklu bazı hastalar tam anlaşılmayan mekanizmalarla sıvı uygulamasından sonra miyokardiyal disfonksiyona da sahip olabilir. Üstelik, mikrotromboz ve mikrosirkülasyonun disfonksiyonu mikrosirkülatör amaca ulaşılmasına rağmen değişen doku perfüzyonu ve sunulan oksijenin heterojen dağılımına yol açabilir.

Venöz oksimetri (venöz oksijen satürasyonu) doku oksijenizasyonunun yeterliliğini belirler. Santral venöz oksijen satürasyonu (SvO₂) sırasıyla pulmoner arter ve santral venlerden elde edilen venöz kanın oksihemogloblin satürasyonudur. Doku oksijen talebi sağlandıktan fazla olduğunda, oksijen ekstraksiyon oranı (O₂ER) artar ve SvO₂ ve ScvO₂ değerleri düşer. Hemoglobin, arteriel oksijen satürasyonu ve VO₂ stabil olduğunda, SvO₂ veya ScvO₂ değerleri KD'ni yansıtır. Bu nedenle, venöz oksimetre KD için kullanılır ve şok durumunun ayırt edilmesinde yararlı olabilir. Genel olarak, SvO₂ değerleri %70'in üzerindeyse yeterli ve normal olarak kabul edilir. SvO₂ değeri %50 altında ise düşüktür ve anaerobik metabolizmanın oluşacağı ve laktat konsantrasyonunun artacağı kritik O₂ER'ni gösterir. Doku perfüzyonu belirteci tüm aralıklarda kullanılır. Yüksek venöz oksimetre değerleri (%80'den yukarı) KD'nin yüksek olduğunu gösterir, fakat yeterli DO₂

gösteren zayıf bir prognostik işaretidir. Fakat dokunun oksijeni alma kapasitesi zayıftır.

Hemodinamik parametreler şok sendromunun ayırt edilmesi, tedavi seçimi ve hastanın tedaviye cevabını belirlemede önemlidir. Tek bir parametre yerine birçok parametre göz önünde bulundurulmalıdır. Şok tipi hastada mevcut semptomlar ve fiziksel muayeneye belirlenebilir. Örneğin, kan kaybından dolayı bu durum mevcutsa hipovolemik şoka (hemorajik şok alt tipi) sahiptir. İlave hemodinamik değerlendirme şok tipini değerlendirmek gerektiğinde, ekokardiyografi, daha invazif metotlar (santral venöz veya pulmoner arter kateterleri gibi) önerilir. Çoğu klinisyenler hızlı ve noninvaziv şok teşhisini sağlayan transtorasik ekokardiyogramı sıkça kullanır. Kardiyak ekokardiyogram ile hızlı değerlendirme sol ve sağ ventrikül hacmi ve fonksiyonun değerlendirilmesi, perikardiyal görünüm, solunumsuz ve solunumlu vena kava hacmini kapsar. Ventriküler hacim ve fonksiyonu şokun ayırt edilmesi için en önemli unsurlardır, çünkü bunlar sırasıyla ventriküler dolum ve kontraktileti yansıtır.

İleri hemodinamik izleme şoklu hastanın teşhis ve tedavisini artırmak için gerekebilir. İnternal juguler veya subklavian vene yerleştirilen santral venöz kateter santral venöz basıncı (SVB) değerlendirmek, laboratuvar testi için venöz numune almak, dolaşıma ilaç veya sıvı vermek için kullanılabilir. Genelde üçlü lumen kateter kullanılır. Bu şekilde aralarında geçimsizlik olan ilaçların verilmesini sağlar. SVB, şok durumunun ayırt edilmesi için ön yükün takip edilmesinde kullanılabilir, fakat tedavi amacıyla kullanılmamalıdır. Özet olarak, ventrikül hacmi için ekokardiyografi, SVB ön yükün tespiti ve SvO₂, ScvO₂ veya ekokardiyografide kontraktilete KD için kullanılır.

Şok tedavisinin amacı kritik organlara uygun perfüzyon sağlamak için OAB 65 mmHg üzerinde olmalı ve sürdürülmelidir. Hemodinamik ve perfüzyon takibi genel ve bölgesel olarak yapılır. Sistemik kan basıncı, venöz oksimetri ve laktat gibi genel parametreler tüm vücudun perfüzyonu ve oksijen kullanımını değerlendirir. Bölgesel izleme teknikleri organın fonksiyonunda değişiklikler ve doku-spesifik oksijen sunumu üzerinde odaklanır. Bu değerlendirmeler

koagülasyon anormaliteleri (dissemine intravasküler koagülasyon), değişen renal ve/veya karaciğer fonksiyonu, gastrointestinal perfüzyon değişikliği, ekstremitelerde soğukluğu ve kardiyak iskemiye kapsar. Bu belirtilerler canlandırma amacı için sık kullanılır.

Kan laktatı, şoktan şüphe edilen tüm hastalarda değerlendirilmelidir. Laktat üretimi anaerobik durumda arttığı için, kan laktat konsantrasyonu doku hipoperfüzyonu için teşhis aracı olabilir. Tip A hiperlaktemi oksijen talebi, sunumundan fazla olduğunda laktat artışı ile belirlenir. Tip B hiperlaktemi ise doku hipoksisiyle ilişkili değildir, fakat ilgili hastalıklar (ör, malignansi, sepsis) veya ilaçlarla ilgili nedenler (ör, epinefrin, metformin, linolenid) veya doğumsal metabolizma bozuklukları ile ortaya çıkar. Laktat üretimi artışı, laktat atılımı azalması veya her iki mekanizmayla ortak hiperlaktemiye yol açabilir. Laktat başlıca karaciğerde metabolize edilir ve şiddetli karaciğer disfonksiyonlu hastalarda laktat atılımı bozulur. Bu hastalarda şokla daha da şiddetlenir. Ayrıca, bölgesel doku hipoperfüzyonu (ör, arteriel tromboz) da laktat konsantrasyon artışına neden olur. Laktat konsantrasyonu (>2 mmol/L) başlanan tedavi ile normal düzeye getirilemezse, bunun nedeni araştırılmalıdır ve doku hipoksisine bağlı olmadığını gösterir.

Kan basıncı, KD, kan laktatı ve venöz oksimetre parametreleri organların perfüzyonu hakkında bilgi vermez. Organ spesifik hipokside trombositopeni (trombosit miktarı $<100.000/L$) ve/veya uzamış pıhtılaşma zamanı (INR: $>1,5$) veya aktif parsiyel tromboplastin zamanı (normalin en az 1,5 katı) ile belirlenen koagülopati, idrar üretimi $<0,5$ mL/kg/saat ve/veya BUN ve kreatinin artışı ile bozulan renal fonksiyon, artan transaminaz ve bilirubin serum konsantrasyonu ile ilgili değişen karaciğer fonksiyonu, ileus olarak ortaya çıkan değişen gastrointestinal perfüzyon ve bozulan bağırsak sesleri, soğuk ekstremiteler, artan troponin düzeyli kalp iskemisi ve elektrokardiyogram veya ekokardiyografik değişiklikler, kötüleşmiş parsiyel arteriel oksijen basıncı (PaO_2) pulmoner iskemi belirgin olabilir. Canlandırmanın başarısı için kan basıncı, bölgesel perfüzyonun organ spesifik parametreleri ve genel perfüzyon değerleri birlikte değerlendirilmelidir.

Oksijen salıverilmesinin olduğu mikrosirkülasyon doku oksijenizasyonunda anahtar rol oynar. Mikrosirküler kan akışı şokta (özellikle septik şok) değişir ve mikrosirkülasyonu kan akımında düzelmeler tedavinin yararlı olduğunu gösterir.

RESEPTÖR FARMAKOLOJİSİ

Endojen ve eksojen verilen katekolaminler, vazopresin ve anjiyotensin II'nin karşılaştırmalı reseptör aktiviteleri Tablo 18-1'de özetlenmiştir. Endojen katekolaminler damar ve bronşiol düz kas tonusu ve miyokardiyal kontraktilete düzenlenmesinden sorumludur. Bu etkiler damarlar, miyokard ve bronşiollerde bulunan otonom sinir sisteminin sempatik adrenerejik reseptörleri ile ortaya çıkar. Postsinaptik adrenoreseptörler sinaptik kavşakta veya yakınında bulunur. Bu reseptörler doğal olarak dolaşım veya eksojen katekolaminler (ör, norepinefrin, epinefrin ve fenilefrin) ile aktive edilebilir. Presinaptik adrenoreseptörler lokal olarak salıverilen nörotransmitterlerle (ör, norepinefrin) ile uyarılır ve negatif feedback mekanizmayla kontrol edilir.

Kalp ve kan damarlarında katekolamin, vazopresin ve anjiyotensin II'nin neden olduğu etkilerle ilgili sinyal transdüksiyon şekil 18-3'te gösterilmiştir. β -Adrenoreseptörler ve dopamin (D_1) reseptör agonistleri G-proteini (G_s) bağımlı mekanizma ile adenil siklazı uyarır. Adenil siklazın aktivasyonu ile adenosin trifosfattan (ATP), siklik adenosin monofosfat oluşur. İntraselüler sAMP'deki artışla sAMP-bağımlı PKA aktive olur ve selüler fonksiyonu değiştirecek hedef proteinler fosforile olur. Bu mekanizmalarla, β_1 -adrenoreseptör aktivasyonu kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etkileri meydana getirir. β_2 -adrenoreseptör ve D_1 -reseptör aktivasyonu damar düz kas gevşemesine neden olur. α_1 -adrenoreseptör agonistleri G protein (G_q)-bağımlı işlevle fosfolipaz C- β (PLC- β)'yı uyarır. PLC- β hücre membranı fosfatidilinositol bifosfattan inositol trifosfat ve diasilgliserol oluşturur. Diasilgliserol hücre fonksiyonu değiştiren (ör, hipertrofi) birkaç anahtar protein (ör, ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz, janus kinaz, NH_2 -terminal kinaz ve mitojen aktive protein kinaz)'i fosforile eden enzim protein kinaz C (PKC)'yi aktive eder. İnositil trifosfat sarkoplazmik retikulum gibi intraselüler depolardan kalsiyum salıver-

Tablo 18-1. Adrenerjik, Dopaminerjik, Vazopresin ve Anjiyotensin Reseptör Farmakolojisi ve Organ Dağılımı		
Efektör Organ	Reseptör Alt Tipleri	Fizyolojik Cevap
Kalp		
Sinoatriyal nod	β_1 , β_2 , AT-1	Artmış kalp hızı
Atriyum	β_1 , β_2	Artmış kontraktile Artmış ileti hızı
Atrioventriküler nod	β_1 , β_2 , AT-1	Artmış otomatisite Artmış ileti hızı
His-purkinje sistemi	β_1 , β_2 , AT-1	Artmış otomatisite Artmış ileti hızı
Ventriküller	α_1 , AT-1 β_1 , β_2	Artmış kontraktile Artmış kontraktile Artmış ileti hızı Artmış otomatisite Artmış hız idioventriküler pacemaker hücreler
Arterioller		
Koroner	α_1 , α_2 , V_1 , AT-1; β_2 , D_1 , V_2 (NO ile)	Kasılma; gevşeme
Deri ve mukoza	α_1 , α_2 , V_1 , AT-1	Kasılma
İskelet kası	α_1 , V_1 , AT-1; β_2 , AT-2	Kasılma; gevşeme
Serebral	α_1 , V_1 , AT-1; V_2 (NO ile)	Kasılma (zayıf); gevşeme
Pulmoner	α_1 ; β_2 , V_2 (NO ile)	Kasılma; gevşeme
Abdominal visera (mezenter)	α_1 , V_1 ; β_2 , D_1	Kasılma; gevşeme
Renal	α_1 , α_2 , V_1 , AT-1; β_1 , β_2 , D_1 , AT-2	Kasılma; gevşeme
Venler (sistemik)	α_1 , α_2 ; β_2	Kasılma; gevşeme
Akciğerler		
Trakeal/bronşial düz kas	β_2	Gevşeme
Bronşial bezler	α_1 ; β_2	Azalmış; artmış sekresyon
Mide		
Motilite ve tonus	α_1 , α_2 , β_1 , β_2	Azalmış (genellikle)
Sfinkter	α_1	Kasılma (genellikle)
Sekresyonlar	α_2	İnhibisyon
Bağırsak		
Motilite ve tonus	α_1 , α_2 , β_1 , β_2 ; V_1	Azalmış (genellikle)
Sfinkterler	α_1	Kasılma
Sekresyonlar	α_2	İnhibisyon
Böbrek		
Aldosteron sekresyonu	AT-1	Artmış
Renin sekresyonu	α_1 ; β_1	Azalmış; artmış
Su reabsorpsiyonu	V_2 , AT-1	Artmış
Sodyum reabsorpsiyonu ve H^+ eks-kresyonu	AT-1; AT-2	Artmış; azalmış

İskelet Kası	β_2	Artmış kontraktile, glikoneojenezis, K^+ alımı
Karaciğer	α_1, β_2	Glikojenolizis ve glikoneojenezis
Yağ hücreleri	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	Lipoliz (termogenesis)
Pitüiter	$V_1, AT-1$	Adrenokortikotrofik hormon sekresyonu
Hipotalamus	$AT-1$	Vazopresin sekresyonu
Sinirler	$AT-1$	Artmış norepinefrin sekresyonu
İmmün Sistem		
Pro-inflamatuvar sitokin salımı, makrofaj ve T hücresi aktivasyonu	$AT-1; AT-2$	Artmış; azalmış
Koagülasyon Sistemi		
	V_1	Tromboksan sentezi (trombosit agregasyonu)
	$AT-1$	Plazminojen aktivatör inhibitör-1 salımı, trombosit aktivasyonu
<i>AT, anjiyotensin; D, dopamin; NO, nitrik oksit; V, vazopresin. Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.</i>		

rilmesine neden olur. Kalsiyum kalsiyum/kalmodulin-bağımlı protein kinaz (CaMK)'ı aktive eden kalmodulinle kompleks yapar. CaMK'lar hücre fonksiyonunu değiştirecek hedef proteinleri fosforile eder. Miyosin hafif-zincir kinaz CaMK örneğidir. **Fosforile olan miyozin hafif zincirin etkisi damar düz kas kontraksiyonuna neden olur.**

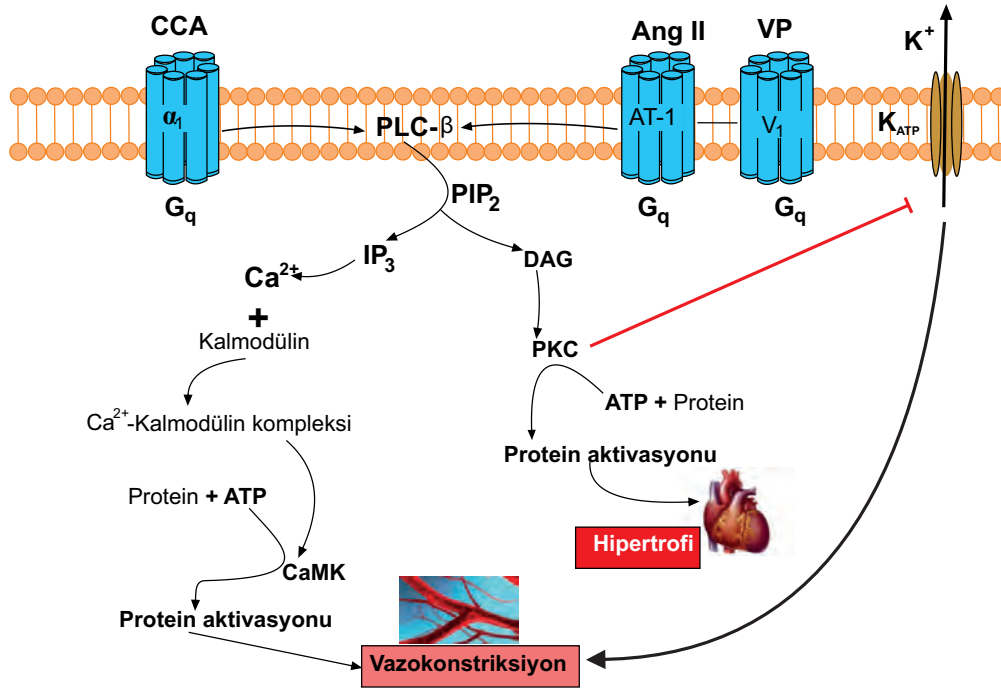
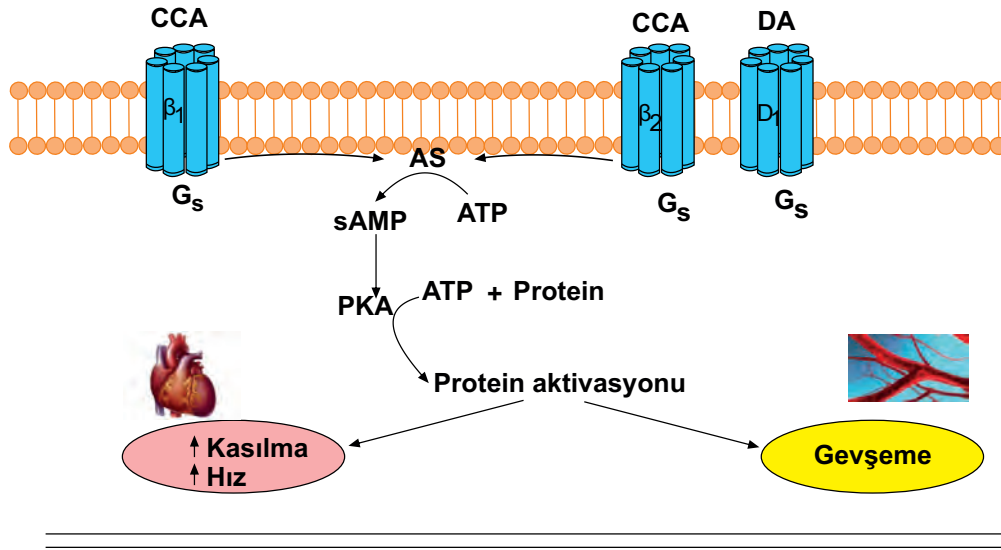
Kalp dokusu başlıca postsinaptik β_1 reseptörler bulundurulur. Uyarılması kalp hızı ve kontraktilesini artırır. Bu etkiye adenilil sızlaz aktivasyonu aracılık eder ve sAMP üretimi ve birikimiyle sonuçlanır. Postsinaptik kalp α_1 -reseptörlerin uyarılmasına PLC'nin aracılık ettiği etki, kalp hızında artış olmadan kontraktilede önemli artışa neden olur. Artan kontraktile düşük kalp hızında daha belirgindir ve β_1 -aracılı inotropik cevapla karşılaştırıldığında daha yavaş etki başlangıcı ve daha uzun süreye sahiptir. Presinaptik α_2 -adrenoseptörler de kalpte bulunur ve sempatik sinirden salıverilen norepinefrin ile aktive edilir. Bu aktivasyon sinir uçlarından norepinefrin salıverilmesini inhibe eder.

Hem presinaptik hem de postsinaptik adrenoseptörler damarlarda bulunur. Postsinaptik α_1 ve α_2 reseptörler vazokonstriksiyona, postsinaptik β_2 reseptörler vazodilatasyona neden olur. Presinaptik α_2 reseptörler damarlarda norepinefrin salıverilmesini inhibe eder ve vazodilatasyonu artırır. Presinaptik β_1 reseptörler nörotransmitter salıverilmesini destekler. Perifer D1 reseptörler renal, koroner ve mezenterik vazodilatasyon

ve natriüretik cevap meydana getirir. D2 reseptörlerin uyarılması sempatik sinir uçlarından norepinefrin salıverilmesini inhibe eder, prolaktin ve aldosteronun salıverilmesine ve bulantı ve kusmaya neden olur. D1 ve D2 reseptör uyarılması peristaltizmi de süprese eder ve ileusu artırır.

Vazopresinin neden olduğu vazokonstriksiyon direkt ve indirekt mekanizmalarla oluşur. Damar vazopresin (V_1) reseptörlerinin uyarılması α_1 adrenerjik reseptöre benzer, ikinci habercilerle intraselüler depolardan kalsiyum salıverilmesi ve reseptörle bitişik PLC ile vazokonstriksiyona neden olur. Vazopresin indirekt olarak vazokonstriksiyona yol açan PKC aktivasyonu ile vasküler potasyum duyarlı ATP kanallarını da inhibe eder. V_1 -reseptör uyarılması interlökin (IL)-1 β etkilerini inhibe eder ve bu nedenle ilave vazokonstriksiyonu kolaylaştırır. Vazopresin adrenerjik reseptörlerin aktivitesini de artırır. En fazla vazokonstriksiyon cilt, yumuşak doku, çizgili kas, yağ dokusu, pankreas ve tiroid bezinde oluşur. Buna karşın, vazopresin bu dokularda V_1 ve V_2 -reseptör uyarısı ile endotel NO salıverilmesini artırarak serebral, pulmoner, koroner ve seçili renal damar yataklarında vazodilatasyon oluşturur. Vazopresinin inotropik ve kronotropik etkisi çok az veya hiç yoktur.

Böbreklerde bulunan V_2 reseptörler vazopresinin antidiüretik etkisinden sorumludur. V_2 reseptörlerin uyarılması permeabiliteyi artıracak distal tübül ve toplayıcı kanal kapillerlerin luminal hücre membranı-



Şekil 18-3. Kalp ve damar düz kaslarında katekolaminler, angiotensin II ve vazopresinin etkileri. CCA: katekolamin. AC, adenilat siklaz; ATP, adenozin trifosfat; sAMP, siklik adenozin monofosfat; PKA, sAMP-bağımlı protein kinaz. Ca⁺⁺, kalsiyum iyonu; CaMK, kalsiyum/kalmodulin-bağımlı protein kinaz; DAG, diasilgliserol; IP₃, inositol trifosfat; KATP, ATP-sensitif potasyum kanalı; P, fosfor; PIP₂, fosfatidylinositol bisphosphate; PKC, protein kinaz C; PLC-β, phospholipase C-β; SR, sarkoplazmik retikulum.

Bu şekil Dipiro, Joseph T., et al (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e*. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.

na akuaporinlerin toplanmasını artırır ve bu nedenle intravasküler hacim artar. Fakat, V1 reseptörlerinin vazopresin stimülasyonu idrar üretimini artıracak glomerüler perfüzyon basıncı ve filtrasyon hızını artıracak efferent arteriollerin vazokonstriksiyonu ve kısmen afferent arteriollerin vazodilatasyonuna neden olur.

Vazopresin hipofiz bezinde V3 reseptörleri uyarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) salıverilmesi artışına bağlı serum kortizol düzeylerini artırır. Kortizol pro-inflamatuvar durumları düzenler ve iNOS inhibisyonu ile NO üretimi azalması, adrenerjik reseptör desensitizasyonunun tersine çevrilmesi ve sodyum ve su retansiyonu ile intravasküler hacim artışını içeren birkaç mekanizma ile kan basıncını artırır.

Ang II de hem direkt hem de indirekt mekanizmalar ile vazokonstriksiyona neden olur. Ang II arteriollerde Angiotensin (AT)-1 reseptörlerine bağlandığında, PLC- β aktivasyonu ile G-protein (Gq) bağlı işlemi başlatır ve vazokonstriksiyon oluşturur. Bu α 1-adrenoseptör ve V1-reseptör aracılı vazokonstriksiyona benzer mekanizmadır. Hipotalamus ve hipofizde AT-1 reseptörlerinin uyarılması vazopresin ve ACTH salıverilmesine yol açar, ilaveten vazokonstriksiyon artar. AT-1 reseptörler böbreklerde de bulunur ve aldosteron sekresyonu, sodyum reabsorpsiyonu ve H⁺ sekresyonunu kapsayan birçok etkilere yol açar. Renal damarlarda, AT-1 reseptörler efferent arterioller üzerinde bulunur fakat afferent arteriollerde bulunmaz ve artan glomerüler filtrasyon basıncı ile sonuçlanır. Koagülasyon faktörleri de plazminojen aktivatör inhibitör-1 (fibrinolitik yolak inhibisyonu) ve trombosit aktivasyonu artışı ile AT-1 tarafından etkilenir. Birkaç immün medyatör, pro-inflamatuvar sitokin salıverilmesi, makrofaj ve T-hücre aktivasyonunu içeren AT-1 uyarısı ile de etkilenir; AT-2 reseptörlerin uyarılması vazodilatasyon (çizgili kas ve renal afferent arterioller) ve anti-inflamatuvar aktiviteye yol açar.

Adrenoseptör Fonksiyon

Şoklu hastalarda, adrenerjik reseptör aktivitesindeki düzensizlik ekzojen olarak verilen katekolaminlere rezistansla sonuçlanabilir. Bu “desensitizasyon” inotropik ve vazopresör ajanların yüksek dozlarına miyokard ve vasküler cevap azalması ile karakterize-

dir. Vazopresör ilaçlar (α 1 adrenerjik agonistler) veya endojen katekolaminlere damar endotel dokunun uzun süre maruz kalması ilave reseptör downregülasyonunu artırır. Artan endojen katekolamin konsantrasyonları voltaja duyarlı kalsiyum kanallarındaki değişiklik ve adrenerjik reseptörlerin desensitizasyonu ve kazanılmış adrenerjik reseptör bozukluğuyla sonuçlandığı ileri sürülmüştür. Bu problem azalan reseptör aktivitesi ve konsantrasyonuyla ilişkili olabilir. Fakat, septik şoklu hastalarda daha yüksektir, bu nedenle intraselüler sinyal iletici medyatörlerin konsantrasyonundaki azalma ile ilgili olması daha fazladır. Kötüleşmiş reseptör anormalite düzenleyici G-protein sinyal iletim yollarında disfonksiyon, PLC veya adenilat siklazdan adrenerjik reseptörlerin birleşmemesi gibi reseptör bölgesine distal bozukluklar ile açıklanabilir. Hipoksemi ve asidoz ilaveten reseptör adrenerjik aktiviteyi kötüleştirir.

Katekolaminlere ilaveten, dolaşımda yangı sitokinleri kısmen distal değişikliklerden sorumlu olabilir. Makrofaj türevi IL-1 ve tümör nekroz faktör (TNF)- α farklı inotrop ve vazopresör ilaçlara miyokardiyal cevap azalması ile sonuçlanan β -reseptörlerin adenilat siklaz birleşmesini bozar. Ayrıca, IL-1 ve TNF- α α 1-adrenoseptör gen ekspresyonunu süprese eder. Sitokin aracılı iNOS ekspresyonu direkt olarak NO aşırı üretimi ile vazodilatasyona neden olur. NO indirekt olarak da katekolamin deaktivasyonu, α 1-reseptörlerin PLC ile birleşmemesi ve süperoksitle birleşerek vazodilatasyon meydana getirir. Yangı, vazodilatasyon ve şoku artıracak ve miyokardiyal performansı kısıtlayacak adrenerjik reseptör disfonksiyonu hızlandıran bir sistemdir. Fakat, vazopresör ve inotropik ajanlara klinik cevap zamanla değişebilir çünkü α 1 ve β 1 adrenerjik düzensizlik dinamik yangı işlevleri ile değişebilir. Bu nedenle, bu ilaçlar maksimum terapötik etki oluşturacak dozlara yakın uygulanmalıdır, yüksek dozlarda kullanmak gereksizdir.

Vazopresin, Kortizol ve Anjiyotensin II

Antidiüretik hormon olarak bilinen peptid hormon, endojen arjinin vazopresin, normal fizyolojik şartlarda ozmoregülasyon için önemlidir. Vazopresin posterior hipofizde depolanır, hipotalamusta üretilir ve hipotalamusun magnoselüler nöronlarından salıverilir. Artan serum

Tablo 18-2. Sıvı Dağılımı ve Ana Endikasyonlar ^a				
Sıvı	İntraselüler	İnterstisyel	İntravasküler	Majör endikasyon
%0,9 sodyum klorit, laktatlı Ringer, ya da multipl elektrolit enjeksiyonu (ör, plazma-Lyte A)	Yok	750 ml	250 ml	İntravasküler hacim genişletme
%3 sodyum klorit	→	750 ml+	250 ml+	Artmış intrakranial basıncı ya da semptomatik hiponatremisi olan hastalar için küçük boluslar (ör, 150-300 ml) ve/veya aralıklı infüzyonlar şeklinde
%5 dekstroz/%0,45 sodyum klorit	333 ml	500 ml	167 ml	Hacim azalmasının hafif belirti/semptomları görülen övolemik ya da dehidrate (sodyum ve su kaybı) hastalarda idame sıvısı
%5 dekstroz	667 ml	250 ml	83 ml	Hacim azalmasının hafif belirti/semptomları görülen hastalarda dehidratasyon (temel olarak su kaybı)
%5 albümin	Yok	Yok	1000 ml ^b	İntravasküler hacim genişletme
%25 albümin	→	→	1000 ml+++ ^b	Genelde aralıklı infüzyonlarla interstisyel bölgeden hacim takviyesi yaparak intravasküler hacmi genişletme (ör, yüksek hacimli parasentezden sonra)

^a Karşılaştırma amacıyla her solüsyondan 1 litre uygulandığı baz alınmıştır. Bu miktarda sıvı, özellikle %3 salin ve %25 albümin için, uygun değildir ve kısa süre içinde verilirse muhtemelen zararlı olacaktır. Sayılar yaklaşık değerleri göstermektedir ve kritik hastalarda gerçek sıvı dağılımını yansıtmamaktadır. Oklar sıvı değişiminin yönünü göstermektedir ve artı işaretleri diğer kompartmanlardan çekilen sıvıyı göstermektedir.

^b Dağılımdan ve kararlı durum sağlandıktan sonra, albüminin %60'ı (ve ilişkili sıvı) interstisyel kompartmanda, %40'ı intravasküler kompartmandadır.

Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e*. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.

ozmolalite ve hipovolemi vazopresin salıverilmesi için ana uyarıcıdır. Şokla ilgili diğer genel uyarı dopamin, histamin, angiotensin II, prostaglandinler, ağrı, hipoksi, asidoz, hipotansiyon, hiperkarbi ve α 1-adrenerjik reseptör uyarısıdır. Vazopresin salıverilmesi NO, natriüretik peptidler, γ -aminobütirik asid, β -adrenerjik ve/veya α 2-adrenerjik reseptör uyarısı ile inhibe edilir.

Normal serum vazopresin konsantrasyonları <4 pg/mL (3,7 pmol/L)'dir. Serum vazopresin konsantrasyonu hipertansiyonla artar. Septik şokta vazopresin cevap bifaziktir. Septik şok başlangıcında, vazopresin serum konsantrasyonu kan basıncı ve organ perfüzyonuna yardımcı olmak için yüksektir. Serum vazopresin konsantrasyonları 96 saat sonra normal fizyolojik düzeyine gelir. Benzer durum travmaya bağlı hipovolemik (hemorajik) şoklu hastalarda görülür. Buna kar-

şın, serum vazopresin konsantrasyonları kardiyojenik şoklu hastalarda yüksek kalır. Vazopresinin 0,01 ve 0,07 Ü/dk. uygulanması erken septik şok ve diğer şok durumunda görülene benzer konsantrasyonları sağlar; fakat vazopresin konsantrasyonu ile kan basıncı arasındaki ilişki açık değildir. Vazopresin verilmesi yangı medyatörlerinin azalmasını artırır.

Septik ve hipovolemik şokta vazopresin yetmezliğinin mekanizması iyi bilinmemektedir. Hipofiz bezinin posterior lobunda nörohipofizal depolar şok boyunca azalır ve kısıtlı vazopresin salgı depolarını azaltan aşırı ve sürekli baroreseptör uyarısı sonucudur. Ayrıca, vazopresin sekresyonu hacim replasmanı ve mekanik ventilasyona cevapta gerilim reseptörleri ile tonik inhibisyon, adrenerjik agonistlerin yüksek dolaşım konsantrasyonu (hem endojen hem de ekso-

Tablo 18-3. Plazma Genişleticilerinin Yan Tesirleri**Dengeli Tuz Solüsyonları** (Ringer laktat ya da multipl elektrolit enjeksiyonu [ör, plazma-Lyte A])

Temelde farmakolojik etkiye bağlı sonuçlar (ör, sıvı aşırı yüklenmesi, dilüsyonel koagülopati)

Ringer laktat ile hiponatremi (130 mEq/L [mmol/L] sodyum vardır); multipl elektrolit enjeksiyonunda 140 mEq/L sodyum bulunduğundan bu solüsyonda böyle bir problem yoktur.

%0,9 Sodyum Klorit (“normal salin”)

Temelde farmakolojik etkiye bağlı sonuçlar (ör, sıvı aşırı yüklenmesi, dilüsyonel koagülopati)

Hiperkloremik metabolik asidoz (154 mEq/L [mmol/L] klor içerir)

Hipernatremi (154 mEq/L [mmol/L] sodyum içerir)

Akut böbrek hasarı (hiperkloremiden dolayı)

%3 Sodyum Klorit (“hipertonik salin”)

Temelde farmakolojik etkiye bağlı sonuçlar (ör, sıvı aşırı yüklenmesi, dilüsyonel koagülopati; intraselüler hacim azalması)

Hipernatremi (513 mEq/L [mmol/L] sodyum içerir)

Hiperkloremi (513 mEq/L [mmol/L] klor içerir)

Albümin

Temelde farmakolojik etkiye bağlı sonuçlar (ör, sıvı aşırı yüklenmesi, dilüsyonel koagülopati)

Aminoasit profili ve katabolizm değişiklikleri (klinik önemi?); ekzojen protein ile verilirse (ör, parenteral nütrisyon) potansiyel protein aşırı yüklenmesi

Anafloktoid/anafilaksi reaksiyonları (hayatı tehdit edici reaksiyonlar nadirdir; immünoglobulin A eksikliği olan hastalarda daha sıktır)

Enfeksiyon komplikasyonları (tüm rapor edilen vakalar üretici firma tarafından uygunsuz hazırlanma ile ilişkilidir; HIV ya hepatiti geçişi rapor edilmemiştir)

İlaç ya da besinlerle etkileşim (klinik önemi değişkendir)

Metal yüklenmesi, özellikle alüminyum (renal yetmezlikli hastalarda uzun dönem kullanımda)

Negatif inotropik etki; iyonize kalsiyum konsantrasyonlarında düşüş (kaydı iyi tutulmamıştır)

Pirojenik reaksiyonlar (kaydı iyi tutulmamıştır)

Hiperonkotik albüminli renal disfonksiyon

Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.

jen) ve artan endotelial NO üretimi ile inhibe edilir.

Vazopresinde olduğu gibi, sepsis boyunca nispeten adrenal yetmezlik adrenal bezde kortizolün azalmasına neden olan IL-1, IL-6 ve TNF- α ile hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin devamlı aktivasyonu ile meydana gelir ve katekolamin vazopresörlerinin dozunu azaltır. Kortikosteroidlerin vazokonstriktör etki mekanizması α 1- ve β 1-adrenerjik reseptörleri sayısında artış ve uyarılması ve vazodilatasyondan sorumlu yan medyatörlerinin üretiminin azaltılması ile açıklanır.

Septik şok tedavisi için kortikosteroidlerin kullanılması yıllardır tartışmalıdır. Adrenokortikal yetmezlik septik şoklu hastaların %50-70'inde bulunur, bu nedenle kortikosteroid kullanımı ile şiddetlenebilir. Adrenal yetmezlik kortizol konsantrasyonu <10 mcg/dL (280 nmol/L) veya sentetik ACTH dozunu mütakiben <9 mcg/dL artışı ifade eder.

Anjiyotensin II konsantrasyonu hipovolemili hastalarda (hipovolemik şok ve vazodilatör şok) renin sekresyonundan dolayı artar. Fakat, proinflamatuvar sitokinler (ör, IL-1 ve TNF- α) renin ve Ang II'nin yüksek konsantrasyonlarına rağmen düşük aldosteron konsantrasyonlarına yol açan AT-1 down regülasyonuna neden olabilir. Ayrıca, angiotensin dönüştürücü enzimle angiotensin I'in Ang II'ye dönüşümünün bozulması yanında AT-1 reseptörün angiotensin II'ye duyarlılığının azaldığı da gösterilmiştir.

TEDAVİ

Dolaşım şoklu hastaların tedavisi her biri farklı tedavi ve tedavi stratejisine sahip olan dört evreye ayrılabilir. Birinci evre minimum perfüzyon basıncı ve KD'nin sağlanmasıdır. Bunlar cerrahi/müdahale ile hemostaz, sepsis için antimikrobiyal ilaçlar ve akut miyokardiyal enfarktüs için koroner revaskülarizasyonu içerir. İkinci evre uygun organ perfüzyonu ve DO₂'nin sağlanmasıdır. Üçüncü evre uç organ disfonksiyonunun önlenmesi yani stabilizasyondur. Dördüncü evre ilaç uygulaması ve sıvı eliminasyonunun sonlandırılmasıdır.

Tedaviye Genel Yaklaşım

Arteriyel kan basıncı tedavide en yaygın kullanılan kriterdir, fakat uygun perfüzyon basıncının düzeltilmesi tedavinin ana belirleyicisidir. Belirgin hipotansiyon

(OKB<60 mmHg) koroner, serebral ve renal kan akımında basınç azalmasını gösterir ve miyokardiyal, serebral ve renal iskemi ile sonuçlanabilir. **Bu nedenle, 65 mmHg basıncın üzerinde OKB sağlamak perfüzyonu sürdürmek için, şok tedavisi için ana hedeftir.** Fakat hastaya bağlı spesifik özellikler göz önünde bulundurulmalıdır. Hemorajik şoklu hastalarda ilave kanamayı kısıtlamak için, kanama kontrol edilene kadar kısıtlı hacim replasman stratejisi ile SB 80-90 mmHg olmalıdır. OKB veya SB, bu değerler altında kalır ise doku perfüzyonunu sağlamak için vazopresörler başlatılmalıdır.

Kan basıncı canlandırmanın duyarsız parametresidir çünkü birkaç hemodinamik parametreden (ör, kan basıncı normal aralıkta olduğunda KD yetersiz olabilir) etkilenir. İlave uygulamalar uç-organ perfüzyonu sağlamak için kullanılır ve DO₂ düzeltilir. Uygun DO₂ KD, SvO₂ veya ScO₂ değerlendirilmesi ile sağlanabilir. Uç-organ perfüzyonu (ör, idrar üretimi) ve laktat konsantrasyonu ile tedavinin etkinliği değerlendirilir. Laktat konsantrasyonları şok tedavisinin erken fazında tespit edilmelidir çünkü laktat klerensi ve normalizasyonu doku perfüzyonunun düzeltilmesini gösterir.

Koruyucu tedavi evresinden sonra sıvılar sadece yetersiz doku perfüzyonlu hastalara verilmelidir. Çünkü hemodinamik olarak unstabl hastaların yarısına cevap verdiğinden, sıvı uygulamasının yararları (düzeltilmiş KD ve doku perfüzyonu) sıvı yüklenmesi riskine karşı (ör, pulmoner ödem) dengeli olmalıdır. Bu risk/yarar değerlendirmesi hızlı sıvı bolusu ile KD veya vücut hacminde >%10 artışın olmasını ifade eder. Yaygın olarak kullanıldığı halde, kardiyak dolum basıncı (ör, CVP ve pulmoner arter oklüzyon basıncı [PAOP]) sıvı cevabının az da olsa tahmin edilmesini sağlar; bu nedenle sıvı cevabının dinamik belirteçleri kullanılmalıdır. Sıvı cevabının dinamik belirteçleri mekanik olarak ventile edilen hastalarda (ör, nabız basınç değişikliği, vücut hacmi değişiklikleri ve inferior vena cava durum değişimi) veya pasif ayak kaldırılmasına cevap (tüm hastalarda kullanılabilir) kalp-akciğer etkileşimini esas alan değerlendirmeleri içerir. Bu dinamik belirteçlerin her biri güvenilirlikleriyle kısıtlamalara sahiptir. Sıvı verilmesi endike ise, sıvı uygulama tekniği, sıvının tipi, veriliş yolu, sağlanacak amaç ve güvenlik sınırları bilinerek uygulanmalıdır.

Nonfarmakolojik Tedavi

Şok için nonfarmakolojik tedavi uygun oksijenizasyon gibi temel yaşam desteği tüm hastalarda uygulandığı halde, teşvik edici olaya bağlıdır. Hipovolemik hastalar için, hipotermi koagülopati ve kanama gibi diğer problemleri şiddetlendirdiği için, cerrahi (kırıkların stabilizasyonu), fiziksel baskı ile kan kaybının kontrolü, kan elemanlarının transfüzyonu ve ısı kaybının önlenmesini kapsar. Sıcağa maruz kalan hastalar (ör, ısı şoku) için soğutma işlemi endikedir. Termal yaralı hastalar soğuk, ıslak steril örtü ile kapatılmalıdır. Akut miyokard enfarktüsü bağlı kardiyojenik şokta acil koroner revaskülarizasyon uygulanmalıdır (ör, intra-aortik balon pompa veya ekstrakorporeal yaşam desteği). Nonfarmakolojik tedavi obstrüktif şok için sıkça uygulanan tedavi seçimidir. Cerrahi veya kateter trombekтоми pulmoner embolizme bağlı obstrüktif şok için muhtemel tedavi uygulamalarından biridir. Septik şoka bağlı vazodilatör/distribütif şoklu hastalarda enfeksiyöz kaynağın kontrolü ve eksternal soğutma ile ateş kontrolü yapılmalıdır.

Farmakolojik Tedavi

İntravenöz Sıvılar ve Kan Ürünleri

Çoğu şok sendromlarında İV sıvılar başlangıç tedavisi olarak kullanılır. İV sıvıların verilme amacı vücut hacmi, kalp debisi, DO₂ ve kan basıncını artırmak için venöz dönüşü artırmaktır. İntravenöz sıvılar kristaloidler ve kolloidler olarak sınıflandırılır. Her birinin avantaj ve dezavantajları vardır. Kan ürünleri venöz dönüşü artırması yanında selüler ve plazma kayıplarını yerine koymak için de uygulanabilir.

Kristaloid Solüsyonlar

Dolaşım yetmezliklerinde **izotonik** kristaloidler (sodyum içeren) seçilecek ilk hat sıvılardır. Normal serum sodyum konsantrasyonlarını içeren solüsyonlar genelde indikedir çünkü bunlar dekstroz solüsyonları ile karşılaştırıldığında intravasküler ve interstisyel bölgenin daha fazla genişlemesine neden olur (Tablo 18-2). Laktatlı Ringer ve %0,9 sodyum klorit (normal salin) kristaloid solüsyonlara örnektir. Dengeli tuz solüsyonları ve %0,9 sodyum klorür plazma hacminin artırılmasında benzer etkilere sahiptir fakat dengeli solüsyonlar daha güvenlidir. %0,9 sodyum

klorür infüzyonu ile aşırı klorür verilmesi hiperkloremik asidoza ve akut böbrek hasarına yol açabilir. Dengeli solüsyonlarda ise daha az gelişebilir. Dengeli kristaloid solüsyonlarda serum bikarbonat konsantrasyonları daha yüksek ve sodyum klorit konsantrasyonu daha düşüktür. Klinikte dengeli kristaloid solüsyonların kullanımı artmıştır. Fakat, dengeli tuz solüsyonları beyin hasarlı hastalarda serebral ödemi şiddetlendirdiği için, bu solüsyonlar dikkatli kullanılmalıdır (Tablo 18-3). Laktatlı ringer rasemik solüsyonundaki laktatın D-izomerinin proinflamatuvar etkileri (ör, nötrofil aktivasyonu) artırdığı ileri sürülmüştür.

Laktatlı ringer solüsyonu laktat içerdiği halde, serum laktat düzeyleri artışına neden olmaz. Uygun plazma hacmi sıvı verilmesi ile düzeltildiğinde, vücut hem anaerobik metabolizma hem de laktatlı ringer solüsyonu artan aşırı laktatlı kanı kolayca temizler.

Alternatif Sıvı Tedavileri

Hipertonik sodyum klorür özellikle travmatik beyin hasarlı hastalarda, hipovolemik şok için izotonik kristaloid solüsyonlara alternatiftir. İntraselüler bölgeden yeniden dağılıma neden olarak, hipertonik solüsyonlar hayati organların perfüzyonunda gerekli olan intravasküler kompartmanın hızlı artışına neden olur. Beyin travmalı hastalarda, bu yeniden dağılım intrakranial basıncı azalttığından önerilir çünkü beyin damarları vücudun diğer bölgelerindeki damarlardan sodyum iyonlarına daha geçirgendir. Ayrıca, hipertonik sodyum klorür solüsyonları izotonik solüsyonlarla karşılaştırıldığında yararlı immünomodulatuvar etkilere sahiptir.

Güvenlik anlamında, hipertonik sodyum klorürün yüksek-risk konsantrasyonlu elektrolit solüsyonu olduğu düşünülmelidir. Hipertonik sodyum solüsyonu ehliyetli klinisyenler tarafından verildiğinde, potansiyel doz ve uygulama hataları ve ilgili yan etkiler oluşabilir. Muhtemel yan etkileri hipernatremi ile ilgili belirgin sıvı kaybının neden olduğu hücre büzülme ve hasarı, hiperkloremiye bağlı metabolik asidoz ve yüksek ozmolariteden kaynaklanan perifer ven tahribini kapsar. %3 sodyum klorürün ozmolaritesi 1026 mOsm/L'dir. 600 mOsm/L'den yukarı ozmolariteli İV solüsyonların genelde büyük venler içerisine verilmesi tavsiye edilir.

Tablo 18-4. Kan ürünleri ve Protrombin Kompleks konsantrasyonları için genel endikasyon ve kontrendikasyonlar*		
Ürün	Major Endikasyon	Major Kontrendikasyonlar
Kırmızı kan hücreleri	Kanın oksijen taşıma kapasitesini artırır. Genellikle hacim resplasmanından sonra kötüleşmeye devam eden ya da kan kaybı yaşayan hastalarda endikedir.	Hipokalsemi, hiperkalemi, hiperfosfatemide, dolaşım aşırı yüklenmesi, ARDS (kan ürünleri arasında en düşük risk), immünomodülasyon, transfüzyon reaksiyonları, hipotermi, ve virüs bulaşması
Taze donmuş plazma	Pıhtılaşma faktörlerinin yerine konulması. Genelde aşırı kullanılır; devam eden hemorajili hastalarda PT/PTT >normalin 1.5 katı ise, viskoelastik testte uzamış fibrin oluşumu (R değeri) görülürse, ciddi hepatik hastalıkta, ya da diğer kanama diyatezlerinde endikedir.	Hipokalsemi, dolaşım aşırı yüklenmesi, ARDS (kan ürünleri arasında en yüksek risk; özellikle kadın donörlerden olan transfüzyonlarda), immünomodülasyon, transfüzyon reaksiyonları, hipotermi, ve virüs bulaşması
Trombositler	Ciddi trombositopeni (trombosit sayısı < 20,000/μL [$20 \times 10^9/L$]) nedenli kanamada, masif kanamada olduğu gibi hızla düşen trombosit sayısı durumunda, ya da viskoelastik testte azalmış pıhtı kuvveti (maksimum amplitüd değeri) görüldüğünde kullanılır.	Hipokalsemi, dolaşım aşırı yüklenmesi, ARDS, immünomodülasyon, transfüzyon reaksiyonları, hipotermi, ve virüs bulaşması
Kriyopresipitat	Konsantre fibrinojen, von Willebrand faktörü, faktör VIII ve faktör XIII içerir. Genelde akut hemorajide endike değildir ancak spesifik bozukluklar tespit edildiğinde kullanılır (ör, viskoelastik testte pıhtı oluşum hızında azalma [α değeri])	Hipokalsemi, dolaşım aşırı yüklenmesi, ARDS, immünomodülasyon, transfüzyon reaksiyonları, hipotermi, ve virüs bulaşması
Protrombin kompleks konsantratları (PCC'ler)	En çok kullanılan ürün inaktive faktör II, VII, IX ve X, ve Proteins C ve S içerir. Başka bir ürün aktive edilmiş faktörler içerir. Akut major kanamada ya da acil cerrahi/girişim öncesi, antitrombotik ajanları tersine çevirmek için kullanılır.	Tromboz (arterial ya da venöz), anafilaktik reaksiyonlar, ve virüs bulaşması. Bazı ürünler heparin içerir ve heparin aracılı trombositopenisi olan hastalara verilmemelidir.
*Yüksek hacimli kan kaybında tam kan kullanılabildiği halde, çoğu hastanede tamamlayıcı tedavi, ve plazma genişletme için kristaloidler ya da kolloidler kullanılır. ARDS, akut respiratuvar distress sendromu; PT, protrombin zamanı; PTT, parsiyel tromboplastin zamanı. Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.		

Kullanımları tartışmalı olduğu halde, **kolloidler** olarak bilinen büyük molekül ağırlıklı solüsyonlar (ör, >30,000 Da) kristaloidler ile birlikte tavsiye edilmektedir. Bu bileşiklerin avantajı kristaloid solüsyonlarla karşılaştırıldığında uzun süre damar içinde kalmalarıdır. Kristaloid solüsyonlar İV verildikten sonra dakikalar içerisinde interstisyel sıvıya geçer fakat kolloid solüsyonlar kolloid molekül ve kapiller permeabilite gibi faktörlere bağlı olarak saatler veya günlerce damar içerisinde kalır. Kolloid solüsyon olarak albümin, hidroksietil nişasta ve çok daha az dekstran kullanılır. Albümin monodispers kolloiddir çünkü tüm molekül-

leri aynı hacim ve ağırlıktadır. Hidroksietil nişasta ve dekstran solüsyonları molekül ağırlıkları orantılı olan farklı molekül hacimli polidispers bileşiklerdir. Kolloidlerin hacim ve ağırlık farklılıkları ürünlerin dağılımının önemli bir göstergesidir çünkü düşük molekül ağırlıklı maddeler intravasküler bölgede kısa süreli kalır.

Hasarsız kapiller permeabilite hastalarda bile, albümin gibi küçük ve orta hacimli kolloid molekül-ler santral sinir sistemi ve glomerül dışında, kapiller membrandan sızacaktır. Normal bireylerde 15 saat dağılım yarı ömrü ile albümin uygulandığında verilen

miktarın %60'ı 3-5 gün içinde interstisyel sıvıya geçer. Vasküler permabilitesi değişmiş hastalarda (ör, sepsis) intravasküler bölgeden interstisyel bölgeye saatler içerisinde ulaşır. Tüm kolloidlerin primer yan tesiri farmakolojik etkisini uzatan sıvı yüklenmesidir. Aşırı sıvı verilmesinin endotel hasarı ile kapiller permeabiliteyi artırdığı görülmüştür. Diğer yan tesirler albümin ve diğer kolloidlerin hiperonkotikliği ile ilgili olan renal disfonksiyondur. Bu yan tesirlerin mekanizması böbrekte lezyonların şekillenmesi veya normal glomeruler onkotik basınç farklılıklarının değişimi ile ilgili olabilir.

Albümin %5 ve %25 konsantrasyonlarda bulunur. Plazma protein fraksiyonu %5 albümin solüsyonuna benzer onkotik etkilere sahiptir, çünkü albümin plazmada predominant proteindir. Eşit miktarlarda verildiğinde, albümin kristaloid solüsyonlardan çok daha pahalıdır. %25 albümin uygun şekilde dilue edilemediğinde hemoliz ve ölüm olayları meydana gelebilir. %5 albümin izo-onkotik, %25 albümin hiperonkotiktir. Genelde, %5 albümin yetersiz venöz dönüşlü şok durumlarında kullanılır. %25 albümin akut dolaşım yetmezliğinde kullanılmaz. Albümin plazma genişletici etkisi yanında farklı etkilere de sahiptir: bağlayıcı özelliği, inflamatuvar gen modifikasyonu, antioksidan ve serbest radikal süpürücü etki.

Kan Ürünleri

Hemorajili hastalarda plazma kaybı yanında hücrelerde de hasar oluşabilir. Kanama boyunca eritrosit kaybı hayati organlarda iskemik hasara yol açabilir. Eritrosit transfüzyonları kanın oksijen taşıma kapasitesini artırmak için gereklidir çünkü oksijen transportu sadece kalp debisi değil, oksijenin hemoglobin afinitesinin ve hemoglobin konstrasyonu ve saturasyonunun da bir fonksiyonudur. Eritrositler oksijeni dokulara ulaştıran hemoglobin içerir. Ne kolloid ne de kristaloidler bu fonksiyonu yerine getiremez. Gastrointestinal hemorajili ve cerrahi işlemle kan kaybı olan hastalar paketlenmiş eritrositler gibi kan elemanlarına ihtiyaç duyar (Tablo 18-4).

Aşırı kan ürünlerinin verilmesi, hemoglobinin yüksek veya subnormal konsantrasyonlara yükseltilmesi, kan viskozitesini artırarak oksijen sunumunu azaltabilir. Depolanmış eritrositler doku düzeyinde oksijen

ayrılmasını azaltacak biyokimyasal değişikliklere uğrar. Ayrıca, eritrosit transfüzyonu ile hiperkalemi, hiperfosfatemi ve immünomodülasyonun ilişkisi vardır. Birçok klinikte 10 g/dL'den daha az transfüzyon eşiği stratejisi ile kısıtlanmıştır.

Pıhtılaşma faktörleri kanama ile eksilebilir veya replasman gerektiren hemostatik mekanizmalar ile tükenebilir. Pıhtılaşma faktörlerini içeren kan ürünleri taze dondurulmuş plazma, trombositler ve kriyopresipitatı içerir (Tablo 18-4). Protrombin kompleks konsentratları veya fibrinojen konsentratı gibi alternatif liyofilize tozlar kan ürünleri yerine kullanılabilir. Bunlar hipervolemi veya immünomodülasyona neden olmaz fakat tromboembolik olayların riskini artırır. Antitrombotik ilaçlara bağlı kanamaların tedavisinde de verilebilir (ör, varfarin için protrombin kompleks konsentratı, dabigatran için idarusizumab, rivaroksaban veya apiksaban için andeksanet).

Kan ürünleri immünomodülasyon dışında risklere de sahiptir. Nadiren de olsa virüs bulaşma riski (ör, hepatit ve insan immün yetmezlik virüsü) taşır. Pıhtılaşmayı önlemek için depolanmış kan ürünlerine ilave edilen sitrat kalsiyumu bağlayabilir ve hipokalsemi ile sonuçlanır. Büyük miktarlarda kan ürünü verilen hastalarda profilaktik kalsiyum verilmesi gerekebilir. Potasyum ve fosfat konsantrasyonları özellikle hemoliz depolanma boyunca oluştuğunda, depolanmış paket eritrositlerde artabilir. Ayrıca kan ürünlerinin verilmesi ile, akut respiratuvar distres sendrom (özellikle taze dondurulmuş plazma ve trombosit) veya dolaşım aşırı yüklenmesi oluşabilir. Özellikle büyük hacimlerde pediatrik hastalara verildiğinde hipotermi artan sıvı ihtiyacı ve mortaliteyle sonuçlanır.

Septik (Distribütif) Şokta Sıvı Uygulanması

Septik şoklu hastalarda başlangıç sıvı uygulama miktarı belli değildir. Genelde sıvı verilmesi tedavinin ilk 6 saatinde 50-75 mL/kg olarak uygulanır fakat vazopresör gibi ilave uygulamalar yapılmışsa ≤ 30 mL/kg olarak hesaplanır. Aşırı sıvı uygulaması etkin venöz dönüşü düzeltirken, fonksiyonu bozulan organlar içinde ödeme katkı sağlar. Toplamda kristaloid sıvıların 30 mL/kg'dan daha fazlası OKB, hipoperfüzyonu (laktat klerens, ScvO₂ $\geq$ %70) veya bölgesel organ spesifik perfüzyonu (ör, idrar üretimi) sağlamak için ihtiyaç

Tablo 18-5. Reseptör farmakolojisi ve şokta kullanılan vazopresör ve inotrop ilaçların yan tesirleri*									
İlaç (Yan Tesirler)	α_1	α_2	β_1	β_2	D	V₁	V₂	AT-1	AT-2
Anjiyotensin II (5000-10000 ng/mL NS)	Taşikardi, tromboz, periferik iskemi, laktik asidoz, bronkospazm, enfeksiyon								
1,25-80 ng/kg/dk.	0	0	0	0	0	0	0	++++	++++
Dobutamin (500-4000 mcg/mL DW ya da NS)	Taşikardi, disritmi, hipotansiyon								
2-10 mcg/kg/dk.	+	0	++++	++	0	0	0	0	0
>10-20 mcg/kg/dk.	++	0	++++	+++	0	0	0	0	0
Dopamin (800-3200 mcg/mL DW ya da NS)	Taşikardi, disritmi, azalmış PaO ₂ , mezenterik hipoperfüzyon, GI motilite inhibisyonu, T-hücre inhibisyonu								
1-3 mcg/kg/dk.	0	0	+	0	++++	0	0	0	0
3-10 mcg/kg/dk.	0/+	0	++++	+	++++	0	0	0	0
>10-20 mcg/kg/dk.	+++	0	++++	+	0	0	0	0	0
Epinefrin (8-16 mcg/mL DW ya da NS)	Taşikardi, disritmi, mezenterik hipoperfüzyon, artmış laktat, hiperglisemi, immünomodülasyon								
0.01-0.05 mcg/kg/dk.	++	++	++++	+++	0	0	0	0	0
0.05-3 mcg/kg/dk.	++++	++++	+++	+	0	0	0	0	0
Norepinefrin (16-64 mcg/mL DW ya da NS)	Miyokardiyal performans ve mezenterik perfüzyon üzerinde karma etkiler, periferik iskemi								
0.02-3 mcg/kg/dk.	++++	+++	+++	+/++	0	0	0	0	0
Fenilefrin (100-400 mcg/mL DW ya da NS)	Miyokardiyal performans üzerinde karma etkiler, periferik iskemi								
0,5-9 mcg/kg/dk.	+++	+	+	0	0	0	0	0	0
Vazopresin (0.2-1 Ü/mL DW ya da NS)	Miyokardiyal performans üzerinde karma etkiler, mezenterik hipoperfüzyon, periferik iskemi, trombositopeni, hiperbilirubinemi								
0.01-0.1 Ü/dk.	0	0	0	0	0	++++	++++	0	0
Aktivite aralığı, hiç aktivite olmayışından (0) maksimum aktiviteye (++++), kadardır. AT, anjiyotensin; D, dopamin; DW, su içinde %5 dekstroz; GI, gastrointestinal; NS, normal salin (%0,9 sodyum klorit); PaO ₂ , arterial oksijen basıncı; V, vazopresin.									
Tablo, Dipiro, Joseph T., et al (2020). <i>Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e</i> . New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.									

duyulabilir. Bu nedenle, birkaç sıvı boluslar hemodinamik stabiliteyi sağlamak için erişkin şoklu hastalarda 250-500 mL sıvı uygulaması kan basıncı veya asit-baz dengesinde değişikliğe neden olmaksızın uygulanabilir. Fakat, özellikle kalp yetmezliği ve pulmoner ödemli hastalarda aşırı sıvı uygulanmasından kaçınılmalıdır ve ayrıca mortalite riskini artırır. Bu nedenle, total sıvı verilmesi hesaplanmalıdır.

Hipovolemik (Hemorajik/Travmatik) Şokta Sıvı Verilmesi

Hemorajik şok, plazma genişleticilerin (kristaloid veya kolloid) acil uygulanmasını gerektirir. Minimal seviyeleri (ortalama arteriyel basınç ≥ 60 mmHg) dışında sıvı uygulanması hemodilüsyon ve pıhtı destabilizasyonuna bağlı abdominal travmalı hastalarda zararlıdır. Hipertonik sodyum klorür solüsyonlarının verilmesi izotonik solüsyonlardan daha az sıvı gerektirir. Bu nedenle, izotonik solüsyonun neden olacağı dilüsyon hipertonik solüsyonlarda minimuma iner. Şoklu travmalı hastalar ve şiddetli travmatik beyin hasarlı hastalarda yapılan çalışmalarda hipertonik sodyum klorit solüsyonların %0,9 sodyum kloritten daha yararlı olmadığı belirlenmiştir. Bu nedenle, izotonik kristaloidler seçilecek sıvılardır çünkü yüksek riskli elektrolit solüsyon olan hipertonik solüsyonla karşılaştırıldığında daha düşük yan tesir riskine sahiptir ve etkinliği eşittir. Laktatlı ringer solüsyonu %0,9 sodyum klorüre alternatif solüsyon olarak kullanılabilir fakat travmatik beyin hasarlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır, çünkü serebral ödemi kötüleştirebilir. Bu hastalarda hipertonik solüsyonlar da kullanılmamalıdır. Genelde kanama kaynağı cerrahi müdahale ile kontrol edilmelidir. Sıvılar küçük miktarlarda ortalama kan basıncı 60 mmHg, sistolik kan basıncı 90 mmHg'dan daha az olduğunda uygulanmalıdır. Ayrıca, kanamanın neden olduğu şok, doku hasarı ile ilgili trombin-trombomodulin kompleks üretimi ve antikoagülan ve fibrinolitik yolak aktivasyonu ile sonuçlanan akut travmatik koagülopatiyi azaltmak ve korunmak için kullanılmalıdır. Antitrombotik ilaçlara bağlı kanamaların düzeltilmesinde (varfarin alan hastalar için protrombin kompleks konsentratları) antifibrinolitik ajan traneksamik asit yararlıdır. **Kanamalı riski yüksek veya kanamalı erişkin travmalı hastalarda 1 g 10 dk. İV traneksamik asit verilmesini**

mütakiben 8 saat 1 g uygulanmasının mortalitede önemli azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Travmayı izleyen ilk 3 saat içerisinde traneksamik asit verildiğinde oldukça etkili olur.

Kanamalı hastada, hemostaz sağlandığında, daha kısıtlı transfüzyon stratejisi (ör, hemoglobin ≤ 7 g/dL ise) hastada aktif kardiyak iskemi yoksa kullanılır. Antitrombotik tedavinin düzeltilmesi (ör, varfarin için protrombin kompleks konsentratları) de şiddetli kanamalarda kullanılabilir.

Vazopresörler ve İnotropalar

Vazopresör ve inotropalar, sıvı uygulaması ile uygun kan basıncı (OKB ≥ 65 mmHg) sürdürülemezse ve doku ve organlar hipoperfüze kaldığında şoklu hastalarda gerekir. Ayrıca, vazopresörler doku perfüzyonu aşırı sıvı uygulamasına rağmen yetersiz olduğunda hayatı tehdit edici hipotansiyonu tedavi etmek için geçici olarak ihtiyaç duyulabilir. İnotropalar septik şok ve kardiyojenik şok olaylarında DO2 normalleştirmek için sıkça kullanılır.

Özellikle vazopresör veya inotrop ajanların seçimi şok fizyopatolojisi, tedavi amacı ve ilacın klinik farmakolojisine bağlıdır. Katekolaminlerle aşırı perifer vazokonstriksiyon, cilt ve mezenterik ve iç organ dolaşımı gibi önceden zayıf perfüze dokuların nekroz veya iskemisine neden olabilir. Yaygın vazokonstriktör etkiler vazopresöre başlamadan önce sıvı uygulaması ile oluşabilir. Vazopresör katekolaminler uygulama boyunca damar dışına sızarsa doku hasarına neden olma potansiyeline sahiptir. İnfiltrasyon olayında $\alpha 1$ -reseptör antagonist (fentolamin gibi, 10 mL salinde 5-10 mg) intradermal olarak enjekte edilmeli veya nitroglicerinin flaster lokal vazokonstriksiyonu gidermek için uygulanabilir. $\beta 1$ kardiyak stimülasyon koroner arter hastalığı, ateroskleroz, kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği veya disritmili hastalarda, miyokardiyal iskemi ve atriyal ve ventriküler aritmilere neden olabilir. Tablo 18-5'te yaygın kullanılan vazopresör ve inotropaların potansiyel yan tesirleri gösterilmiştir.

Septik şok tedavisinde norepinefrin ilk hat vazopresör olarak seçilir. Vazodilatör/septik şokta, norepinefrin, sıvı uygulaması ile OKB ≥ 65 mmHg ve/veya uygun doku perfüzyonu sağlanamazsa başlanmalıdır. Norepinefrin infüzyonları 0,05-0,1 mcg/kg/dk. dozun-

da başlanmalıdır ve kan basıncı artışı sağlanana kadar (OKB $\geq$ 65 mmHg) ve/veya genel ve bölgesel perfüzyon düzelene kadar (ör, azalan kan laktatı veya idrar üretimi düzelmesi) hızla titre edilmelidir. Norepinefrin yüksek dozları ile taşidisritmilere neden olabilir.

Epinefrin, norepinefrine yardımcı tedavi olarak veya ikinci hat olarak düşünülmelidir, çünkü taşidisritmiler ve kan laktat artışlarına sebep olur. Diğer vazopresörlerin aksine, laktat konsantrasyonları farklı arteriyel pH değerleri ile sonuçlanan epinefrin tedavisi boyunca sıkça yükselir. Laktattaki artış glikojen yıkımı ve kalorigenesiste direkt artış (β 2 stimülasyonu artan aerobik laktat üretimi) veya laktat mobilizasyonu karaciğer (sonuçta anaerobik metabolizma) veya karaciğer-iç organ dolaşımına DO₂ sunumu kötüleşmesi olabilir.

Tüm vazopresörler içerisinde, epinefrin insülin sekresyonunun α aracılı süpresyonu ile glikoneojenezis ve glikojenoliz artışı ile hiperglisemiye oluşturacak en fazla etkiye sahiptir. Yüksek dozlarda verilmesine rağmen, epinefrinle ilgili klinik olarak önemli disritmiler veya kardiyak iskemi farklı oranlarda oluşur. Bunun yanında, koroner arter hastalığında yetersiz KD'li hastalarda hipoperfüzyon kontrolü için epinefrin kullanılmadan önce dikkat edilmelidir. Özellikle revaskülarize koroner dolaşımli hastalarda kalp cerrahisinden sonra inotrop olarak da kullanılabilir.

Epinefrin başlıca β 2-adrenerjik etkilerin aracılık ettiği immünomodülatuar etkilere sahiptir çünkü tüm immün hücreler bu reseptörü bulundurur. Genelde, katekolaminler inflamatuvar sitokinlerin üretimini (ör, IL-6, TNF- α) inhibe eder, antiinflamatuvar sitokinleri (ör, IL-4 ve IL-10) artırır, nötrofillerden oksijen serbest radikal üretimini süprese eder, ve direkt proapoptotik etkilere sahiptir. Bu anti-inflamatuvar etkiler ya oksijen serbest radikal aracılı doku hasarının zararlı etkilerini yavaşlatarak ya da bakteriye karşı nötrofil savunmasını azaltarak yararlı veya zararlı olabilir. Fakat, bu etkilerinin klinik önemi bilinmemektedir.

Refrakter şok tedavisinde kullanılmasına rağmen fenilefrinin klinik etkinliği yönünden çok az bilgi bulunmaktadır. Sepsisli hiperdinamik, normotensif hastalarda miyokardiyal performansı düzeltir fakat KD'de azalma ve SVR'da artış sonucu olarak kardiyojenik şoklu hastalarda miyokardiyal performansı kötüleştirir. Bu ne-

denle, fenilefrin dikkatli kullanılmalı ve miyokardiyal disfonksiyonlu şok hastalarında başlangıç vazopresör olarak kullanılmamalıdır. Fenilefrin β 1 reseptörleri etkilmediği için yüksek dozlarda bile taşidisritmilere neden olmaz. Fenilefrin epinefrin veya norepinefrine refrakter olan (β -adrenerjik reseptör desensitizasyonu) hastalarda ve norepinefrin veya epinefrin kullanımı ile taşikardi veya taşidisritimleri tolere edemeyen hastalarda özellikle yararlı alternatif olabilir.

İlk hat vazopresör olarak **dopamin** kullanılması artık tavsiye edilmemektedir. Çünkü dopamin taşikardi, taşidisritmi, ve miyokardiyal iskemiye neden olabilir. Teorik olarak, taşidisritmiler dopamin 5-10 mcg/kg/dk. uygulanana kadar beklenmediği halde, β 1 etkileri 3 mcg/kg/dk. kadar küçük dozlarda görülebilir. Dopamin hemodinamik fonksiyonları düzeltirken, şok için dopamin kullanılması tartışmalıdır çünkü bölgesel hemodinamikler, oksijen transport farklılıkları ve düzelen organ perfüzyonunun fonksiyonel parametreleri tutarlı bir şekilde artmaz ve negatif olarak etkilenebilir.

Septik şoklu hastalarda miyokardiyal disfonksiyon mevcudiyetinde (artan kardiyak dolum basıncı, düşük kalp debisi, sol ventrikül disfonksiyonu) **dobutamin** 20 mcg/kg/dk.'ye kadar infüze edilebilir. Dobutamine cevapta artan kalp performansı sepsis boyunca hayatta kalmayı artırır. Fakat, doku hipoperfüzyonu (ör, düşük idrar üretimi) yokluğunda normal KD, DO₂ veya ScvO₂ sağlamak için sadece dobutamin verilmesi tavsiye edilmez. Dobutamin ile supranormal oksijen transportunun sağlanması normal değerlerle dobutamin tedavisi karşılaştırıldığında çok az değerlidir. Ayrıca, bu yüksek değerleri sağlamak için dobutamin verilmesi mortalite oranı ve/veya yan tesir insidensini artırır.

Dobutamin 2,5-5 mcg/kg/dk. doz aralıklarında başlanmalıdır. Dobutaminin 20 mcg/kg/dk. üzerinde doz artışları taşikardi, miyokardiyal iskemi, hipertansiyon ve taşidisritmi komplikasyonlarından dolayı kısıtlıdır. Dobutamin $\geq$ 5 mcg/kg/dk. dozlarında oksijen transport değerleri üzerinde kısıtlı yararlı etkilere sahip olduğu ve zıt kardiyak etkileri artırabildiği gösterilmiştir. İntervasküler hacmi azalmış hastalara verildiğinde, dobutamin hipotansiyon ve refleks taşikardiye neden olur. Dobutamin miyokardiyal oksijen ihtiyacını artırdığı için, özellikle koroner revaskülerizasyon yapılmamış

olan akut miyokardiyal enfarktüs, kardiyojenik şoklu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Diğer inotrop- lar gibi, dobutamin miyokardiyal fonksiyon düzelene veya doz-kısıtlayıcı yan tesirler görülene kadar verilir.

Diğer vazoaaktif ilaçlar (ör, vazopresin ve/veya ang II ve/veya kortikosteroidler) katekolamin ihtiyacını azaltmak veya OKB düzeltmek için ilave edilir.

Adrenerjik ilaçların doz artışının önlenmesi, norepinefrin doz azaltılması veya OKB artırılması için **vazopresin** ilavesi vazodilatör/septik (distribütiv) şoklu hastalarda düşünülmelidir. Vazopresin ile norepinefrin dozları arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Vazopresinle başlangıç tedavisinin kan basıncının kontrolünü sağladığı septik şoklu hastalarda ispatlanmıştır fakat ilaca cevap geç görülür. Bu nedenle, vazopresin tedavi ilk hat tedaviden kullanılanlarda daha sonra katekolamin adrenerjik ajanlara yapılan tedaviye ilave edilerek kullanılmalıdır. Septik şoklu hastalarda vazopresin 0.03 veya 0.04 Ü/dk. kullanılır, daha yüksek dozları rezerv tutulmalıdır (norepinefrin dozu>0,6 mcg/kg/dk.). Yapılan çalışmalarda vazopresinin katekolaminlere ihtiyacı azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, vazopresin bir veya iki adrenerjik cevabın yetersiz olduğu durumlarda kullanılmalıdır. Artan arteriel basınç vazopresin tedavisinin ilk başında meydana gelir, adrenerjik ilacın dozu istenen OKB sağlandığında azaltılır. Kardiyak cerrahiden sonra vazodilatör şoklu hastalarda vazopresin 0,1 Ü/dk. doza kadar istenen OKB sağlamak için sıkça titre edilir.

Vazopresin ile ilgili mesenterik iskemi klinik olarak görülebilir. Vazopresin tedavisi ile karaciğer transaminaz, total bilirubin konsantrasyonları artışı oluşabilir. Bu bozulan karaciğer kan akımı veya direkt karaciğer salgı fonksiyonu üzerinde etkisine bağlıdır. Mezenterik vazokonstriksiyon 10 pg/mL kadar düşük vazopresin serum konsantrasyonlarında oluşurken, katekolamin vazopresörlerinin düşük veya yüksek dozlarına ilave edildiğinde 0,04 Ü/dk. vazopresin dozunun mide mukoza perfüzyonunu kötüleştirdiği çalışmalarda gösterilmiştir. Vazopresin norepinefrine rezistans şoka ilave edildiğinde iskemik cilt lezyonları %30 kadar yüksek oranda oluşabilir.

Septik şoklu hastalarda vazopresin düzeyi düşük olduğundan vazopresin replasmanı yapılmalıdır. Va-

zopresin ihtiyacı septik şokun düzelmesi ile azalır. Vazopresinin uzun süre verilmesi hiponatremi ve trombositopeniye neden olabilir.

Ang II kullanımı vazodilatör/septik şoklu hastaların tedavisinde katekolaminler ve vazopresine yardımcı olarak kullanıldığı halde, günümüzde açık değildir. Fakat, Ang II vücuttaki reseptörleri üzerindeki etkilerine bağlı yan tesirleri ortaya çıkar. Bu yan tesirler plazminojen aktivatör inhibitör-1 (fibrinoliz inhibisyonu ile sonuçlanır) salıverilmesi ve trombosit aktivasyonuna bağlıdır. Angiotensin II başlandıktan sonra kalp hızı önemli ölçüde artar ve bu ilaç kalp hızı artışını tolere edemeyenlerde (ör, koroner arter hastalıklı yaşlı hastalarda) dikkatli kullanılmalıdır. Açıklanamayan mekanizma ile, ang II uygulanan hastalar özellikle mantar enfeksiyonu, sekonder enfeksiyon için daha yüksek riske sahiptir. Ang II bronkospazma neden olur ve astım ve bronkospazmlı hastalarda kullanılmamalıdır.

Kortikosteroidlerle septik şok tedavisi hemodinamik değişiklikleri düzeltir ve minimal etki ile katekolamin vazopresör dozunu azaltır. Kortikosteroidler, sıvı ve orta-yük doz vazopresörler hemodinamik stabiliteyi düzeltemediğinde düşünülmelidir. Adrenal yetmezlik şüphesi olan şok olaylarında da başlanmalıdır. Kortikosteroidler genelde 7 gün gibi kısa süre kullanıldığından, yan tesirleri çok az görülür. Kısa süre, düşük doz kortikosteroid kullanımı gastrointestinal kanama ve süperenfeksiyon olaylarının oranını değiştirmez fakat hipernatremi ve hiperglisemi riskini artırır ve nöromusküler halsizlik riskini artırabilir. Kan üre, nitrojen ve lökosit düzeylerinde artış da oluşabilir.

Hipovolemik (Hemorajik/Travmatik) şokta diğer şok olaylarının aksine ilaç tedavisi uzak bir alternatiftir. Doku perfüzyonunun sürdürülmesini sağlayan kompensatuvar mekanizmalara bağlı perifer rezistans yüksektir. Sıvılar yerine vazopresör kullanılması bu rezistansı şiddetlendirir. Vazopresörler sadece perfüzyonu sağlamak için tüm uygulamalar başarısız olduğunda kullanılabilir. Norepinefrin ilk hat vazopresör ilaç olarak seçilebilir.

Vazoaaktif Ajanların Karşılaştırılması

Yapılan çalışmalarda, norepinefrin dopaminle karşılaştırıldığında canlı kalma oranı daha fazladır. Norepinefrin daha az taşidiritmilere neden olur. Norepinefrin kan basıncını artırmada daha etkindir ve güvenlidir.

Epinefrin ve norepinefrin karşılaştırmalı çalışmalarda epinefrinin daha fazla taşıdırıtmilere neden olduğu gösterilmiştir. Epinefrinin arteriel pH'ı düşürdüğü ve daha yüksek laktat konsantrasyonlarına neden olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmaların verilerine dayanarak kardiyojenik şokta norepinefrinin epinefrine tercih edilmesi önerilmiştir.

Bu verilere göre norepinefrin birçok yararlarından dolayı çoğu şok durumunda seçilecek vazopresördür: (1) norepinefrin septik şokta mortaliteyi azaltır; (2) uygunsuz vazodilatasyonu düzeltir ve genel oksijen ekstraksiyonunu düşürür; (3) miyokardiyal depresyonu azaltır; (4) renal perfüzyon ve renal infiltrasyonu düzeltir; (5) iç organ perfüzyonunu artırır; (6) diğer vazopresörlerden daha az taşıdırıtmilere neden olur.

Klinikte kullanılan vazopresörler ve inotropaların reseptör selektivitesi ve hemodinamik etkileri Tablo 18-5'te verilmiştir.

Norepinefrin

Norepinefrin güçlü α_1 aktivite, daha az güçlü β_1 agonist etki ve zayıf β_2 aktiviteye sahiptir. Norepinefrin tüm damar yataklarında daha belirgin α etkileri ile vazokonstriksiyon meydana getirir, bu yüzden SVR artar. Norepinefrin verilmesi vurum hacminde küçük (%10-15) artışlara neden olur. Şiddetli hipotansiyonlu hastalarda norepinefrin sıvı uygulamasının etkisiz olduğu veya ilk-hat tedavi olarak OKB düzelttiği ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Norepinefrin 0,05-2 mcg/kg/dk. dozlarında çoğu şoklu hastada hemodinamik parametreleri normal değerlere getirir. OKB'da önemli artış SVR'da artışla oluşur. Kalp hızı genelde azalır çünkü artan SVR'a bağlı refleks bradikardiden dolayı meydana gelir. Daha yüksek OKB sürdürmek için artan norepinefrin dozları kalp hızı, kalp indeksi, DO₂ ve cilt kan akışını artırabilir fakat bu sonuçlar değişkendir. Yaşlı hastalarda norepinefrinin kombine α ve β_1 adrenerjik etkileri yararlı olabilir. OKB düzelmesi ve buna bağlı koroner perfüzyonun iyileşmesi ile, kalp indeksi yaşlı hastalarda artar. Kalp indeksi yüksek ve daha az koroner arter hastalığı olan gençlerde norepinefrin başlıca vazokonstriktör olarak etkilidir. Norepinefrin kalp dolum basıncını ya etkilemez ya da çok az artırır.

Epinefrin

Epinefrin α ve β agonist etkilere sahiptir. Düşük dozlarda (0,01-0,05 mcg/kg/dk.) β -adrenerjik etkiler vurum hacmi ve KD'de artışla belirgindir. Bu nedenle, epinefrinin düşük dozları kardiyak cerrahiden sonra inotrop olarak kullanılır. Daha yüksek epinefrin dozları α -adrenerjik etkilere neden olur ve SVR ve OKB'nı artırır. Epinefrin vazokonstriktör ve inotropik etkilerden dolayı şok hastaları için hemodinamik destek sağlamak amacıyla kabul edilebilir bir seçimdir. Vazodilatör/septik şokta OKB cevabı için norepinefrin kadar etkilidir. Epinefrin 0,04-1 mcg/kg/dk. dozunda koroner arter hastalığı olmayan şok hastalarında hemodinamik ve oksijen transportunu da artırır. Büyük dozları (0,5-3 mcg/kg/dk.) özellikle septik şoklu hastalarda gerekebilir. Daha küçük dozları (0,1-0,5 mcg/kg/dk.) diğer vazopresör ve inotropalara epinefrin ilave edildiğinde etkilidir. Ayrıca genç hastalar, daha fazla β -adrenerjik reaktiviteye bağlı olarak epinefrine daha iyi cevap verir.

Epinefrin hemodinamik farklılık ve DO₂'yi hızlı düzelten linear doz-cevap eğrisine rağmen lokal hemodinamik ve oksijen kullanımı üzerinde zararlı etkilere sahiptir. Mide mukozal perfüzyonunda azalma epinefrin uygulaması boyunca görülür fakat bu etki dobutaminle de kısmen önlenebilir. Bu mukoza kan akışının yeniden dağılımıyla sonuçlanan mide mukoza mikrosirkülasyonu üzerinde dobutaminin vazodilatör etkisiyle açıklanabilir. Norepinefrin ve dobutaminin kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, epinefrin iç organ DO₂'sini azaltır ve VO₂ artmaksızın sistemik laktat konsantrasyonu artırır. Tam ve fraksiyonel kan akışı üzerinde epinefrinin etkileri şiddetli şok boyunca daha belirgindir. Fakat, epinefrin dopaminin aksine iç organ dolaşımına sunulan total KD oranını artırır (VO₂ ise yeterince artmaz). Sonuç olarak, O₂ER (oksijen ekstraksiyon oranı) değerleri epinefrin ile diğer vazopresörlerden genelde daha düşüktür fakat dobutaminle birlikte verilmesi O₂ER'nin sürdürülmesine yardımcı olur.

Fenilefrin

Fenilefrin α_1 -agonisttir ve vazokonstriksiyonla kan basıncını artırır. Kalpte α_1 reseptörler olmadığı halde, fenilefrin de kontraktilete ve KD'ni artırabilir. β_1 -agonist etkinin istenmediği taşiaritmili hipotansif hastalarda terapötik yaklaşımdır.

Fenilefrin başlıca vasküler etkili selektif α -agonizmadan dolayı, vazodilatör/septik şokta kullanım için tercih edilebilecek bir ilaçtır. Diğer vazodilatörler gibi, tedavi için ihtiyaç duyulan fenilefrin dozu, genelde kullanılan önemli ölçüde daha yüksektir. Düşük doz dopamin veya dobutaminle kombinasyonda veya tek kullanılan 0,5-9 mcg/kg/dk. fenilefrin vazodilatör/septik şoklu sıvı verilen hastalarda kan basıncı ve miyokardiyal performansı düzeltir. Fenilefrinin artan dozları SVR ve MAP'de artışlara neden olur. Septik şokta, fenilefrin önemli ölçüde kalp indeksi, PAOP veya perifer perfüzyonu bozmaz. Fenilefrin kalbe artan venöz dönüşle SVR ve vurum indeksini artırarak OKB'nı düzeltir.

Septik şokta, fenilefrinin doku oksijen kullanımını artırdığı görülür. VO₂'deki artışlar OKB ve SVR'da değişiklik sonucu, oksijen kullanımı düzelterek, önceden perfüzyon alanlarına kan akışının yeniden dağılımı ile sonuçlanır. Düzelen perifer doku perfüzyonu belirtisi laktat konsantrasyonu azalması olarak görülür ve idrar üretimi artar, VO₂ de önemli ölçüde artar. Artan O₂ER düzelen doku cevabına katkı sağlayabilir.

Oksijen transport değişikliği ve lokal hemodinamikler üzerinde fenilefrinin etkisi bulunur. Fenilefrin septik şoklu hastalarda norepinefrinin yerine kullanıldığında, iç organ kan akımını azaltır ve bu yüzden iç organ DO₂ ve laktat uptake oranı azalır. Bununla birlikte arteriel laktat konsantrasyonları artar. Fenilefrin ve norepinefrin benzer kısa süreli hemodinamik profile sahiptir ve septik şokta başlangıç vazopresör olarak kullanıldığında perfüzyona neden olur.

Dopamin

Dopamin D₁, D₂, β ₁ ve α ₁ reseptör aktivitelere sahiptir. Şoklu hastalarda, dopaminin 3 mcg/kg/dk.'den küçük dozları hemodinamik etkilerini oluşturur. Eskiden dopamin şokta ilk hat tedavi olarak kullanıldığı halde, günümüzde artık düşünülmemektedir.

Dopamin norepinefrin ve epinefrinin doğal prekürsörüdür. Genel olarak şoklu hastalarda OKB'nın istenen düzeye getirilmesinde epinefrin ve norepinefrin kadar etkili değildir. Septik şoklu hastalarda dopamin 5-10 mcg/kg/dk. dozda özellikle β ₁ etkisiyle kontraktile ve kalp hızını düzelterek KD'ni artırır. Daha yük-

sek dozlarda (10 mcg/kg/dk.) β ₁ ve α ₁ kombine etkilere bağlı artan KD ve SVR sonucu olarak OKB artar.

Şok durumunda vazopresör olarak dopaminin klinik yararı sınırlıdır çünkü yüksek dozları KD ve OKB sürdürmek için gereklidir. Dozun 20 mcg/kg/dk. düzeylerine çıkarılması, kalp performansı ve lokal hemodinamiklerde ilave düzelme ile sınırlıdır. Genel oksijen-transport değişkenliği üzerinde dopaminin etkisi hemodinamik etkilere paraleldir. Dopamin DO₂'yi düzelttiği halde, α ₁ aracılı vazokonstriksiyonla iç organ ve mezenter dolaşımında O₂ER'yi düzelterek. İç organ kan akımı ve DO₂ dopamin ile artar fakat iç organ perfüzyonunda beklenen artış değildir. Dopaminin büyük dozları doku O₂ER'de azalma ve lokal VO₂'de azalmaya neden olur. Dopaminin düşük veya vazopresör dozları mide motilitesini önler ve şokta gastrointestinal iskemiye artırır. Yüksek dozlardaki gibi, dopaminin düşük dozları iç organ kan akımını artırır fakat sepsiste iç organ VO₂'yi azaltır. Düşük dozları (ör, 2 mcg/kg/dk.) renal kan akımı ve glomerül filtrasyon oranını artırır fakat idrar üretimi kritik hastalarda plaseboya benzer.

Dobutamin

Sentetik katekolamin olan dobutamin vazokonstriksiyonsuz güçlü pozitif inotropik aktivite ile sonuçlanan, hafif β ₂ ve α ₁ aktiviteli selektif β ₁ agonistidir. Dopaminle karşılaştırıldığında, dobutamin KD'ni artırır ve daha az aritmojeniktir. Kalpte α ₁-adrenoseptörler direkt olarak dobutaminin (-) izomeri ile uyarılır fakat β ₁ ve β ₂ aktivite (+) izomerinde görülür. Dobutaminin güçlü pozitif inotropik etkisi yapısı, kalp α ₁- ve β ₁- agonist ilave etkisi ve β -reseptörler üzerinde (+) izomer etkisiyle sınırlı nisbeten zayıf kronotropik etkisinin bir fonksiyonudur. Klinik olarak, β ₂ neden olduğu vazodilatasyon ve sempatik tonusta refleks azalma sonucu artan miyokardial kontraktile SVR'da azalmaya yol açar. Dobutamin uygun sıvı tedavisine rağmen genel veya lokal hipoperfüzyon belirtileri gösteren veya düşük KD ve yüksek dolum basıncı (ör, sol ventrikül disfonksiyonu) hastalarda kullanılır; fakat vazopresörler arteriel vazodilatasyonun önlenmesinde ihtiyaç duyulabilir.

Dobutamin vazodilatör özellikli bir inotropdur (inodilatör). KD'ni artırmak için (%25-50) septik ve kardiyojenik şok tedavisinde kullanılır. Septik şokta, sol ve

sağ ventrikül fonksiyonu yüksek KD'ne rağmen deprese olmuştur ve ventriküler hacim artmıştır. Dobutamin PAOP'u artırmaksızın vurum hacmi, sol ventrikül vurum indeksi ve bu nedenle kalp indeksi ve DO₂'yi artırır. Ayrıca, kronotrop etkiye de sahiptir. Dobutamin ve norepinefrin kombinasyonu epinefrinin tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında kalp hızında düşük artışla sonuçlanır.

Dobutamin VO₂'yi etkilemeksizin DO₂'yi artırır ve azalan O₂ER ile sonuçlanır. Arteriel laktat konsantrasyonu dopamin ve epinefrin infüzyonlarına göre dobutamin ve norepinefrinle önemli ölçüde azalır. Dobutaminin diğer vazopresörlere ilavesi KD'de artış olmadan bile mide mukozal perfüzyonunu düzeltir. Bu etki mide duvarında kanın yeniden dağılımı ve/veya genel hepatosplenik kan akışına katkı sağlayan KD'de artışa bağlı mide mukozasına kan akımının yeniden dağılımı ile ilişkilidir. Sublingual mikrosirkülasyon arteriel basınç veya KD ile ilişkisi olmadan vazopresör bağımlı septik şoklu hastalara dobutamin ilavesinden sonra düzelir. Artan perfüzyonun "çalma" fenomeni sonucu olduğu ileri sürülmüştür. Mide mukozal perfüzyonu ve doku oksijen kullanımı aynı OKB düzeyinde diğer vazopresör kombinasyonlarına göre norepinefrin ve dobutamin birlikteliği ile en fazla düzelme gösterir.

Vazopresin

Vazodilatör/septik şoklu hastalarda vazopresin uygulaması SVR ve arteriel kan basıncını artırır. Katekolamin ilaç doz ihtiyacının azalmasını sağlar. Bu etkiler hızlı ve sürekli. Vazopresinin en güçlü vazokonstriktör etkisi cilt, yumuşak dokular, çizgili kaslar ve yağ dokusunda oluşur. Vazopresin uygulandıktan sonra SVR artışına bağlı refleks bradikardiden dolayı kalp hızını azaltır. Adrenerjik reseptör agonistlerden farklı olarak, vazopresinin vazokonstriktör etkileri hipokse-mi ve şiddetli asidemi boyunca korunur ve pulmoner arteriel basınç vazopresinle artmaz. Vazopresin uygulandıktan sonra, organ-spesifik vazodilatasyon, kalp ve renal fonksiyon korunur. V₂ stimülasyonu distal tübül ve toplayıcı kanallardan su retansiyonunu artırır. V₁ reseptörler idrar üretimini artırır, glomerül perfüzyon basıncı ve filtrasyon hızını artırarak nisbeten afferent arteriollerde vazodilatasyona ve efferent arteriollerin vazokonstriksiyonuna neden olur.

Vazopresin vazokonstriksiyon ile SVR'ı artırdığı için, vazodilatör/septik şoklu hastalarda kullanılır. Septik şok kontrolünde vazopresin infüzyonu kan basıncında hızlı ve sürekli düzelme sağlar. Bu etkiler 0,04 Ü/dk. verildiğinde görülür. Bu dozun üzerinde (>0,04 Ü/dk.) KD ve mezenterik mukozal perfüzyonda negatif değişiklikler meydana getirir. Vurum hacminde azalma ve kalp iskemisi 0,04 Ü/dk. veya düşük dozlarda kullanıldığında nadiren görülür. Fakat sol ventrikül fonksiyonu bozuk septik şoklu hastalarda vazopresinin daha yüksek dozları oldukça dikkatli kullanılmalıdır. Vazopresin mezenterik ve cilt perfüzyonu üzerinde zararlı etkilere sahip olduğu halde serebral, pulmoner, koroner ve bazı renal damar yataklarında vazodilatasyon meydana getirdiği bildirilmektedir ve idrar üretiminin artması dışında klinik sonuçları bilinmemektedir.

Angiotensin II

Ang II vazodilatör/septik şoklu hastalarda kullanılabilir ve SVR'yi artırır. Kan basıncı, düşük SVR'lı hastalarda ang II verildikten sonra hızla yükselir. OKB kontrolü için ang II'nin başlama dozu hızlı titrasyon (her 5 dk.) ile 10-20 ng/kg/dk.dir. Tedavinin ilk 3 saatinde, doz 80 ng/kg/dk.ye kadar artırılabilir; bundan sonra, dozaj 40 ng/kg/dk.'yi aşmamalıdır. Miyokardiyal performans, oksijen transport parametreleri ve lokal organ perfüzyonu üzerinde ang II'nin etkileri açık değildir. Fakat, laktik asidoz ve delirium riski ang II ile daha yüksek olduğu için, lokal doku perfüzyonu üzerinde zararlı etkileri olabilir. Sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda oldukça dikkatli kullanılmalıdır. Ang II glomerül perfüzyon basıncını ve filtrasyonu da artırır fakat böbrekler üzerindeki etkisi açık değildir. Ang II bilinmeyen bir mekanizma ile kalp hızını artırır fakat kalpte AT-1 reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olabilir.

TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tedavinin başlangıçtaki amacı etkin doku ve organ perfüzyonu sağlamaktır. Öncelik yaşam desteği ABC (ör, solunum yolu, soluma ve dolaşım), hayati işaret ve mental durumun değerlendirilmesi ve doku perfüzyonu tespiti (ör, kateterizasyondan sonra idrar üretimi) üzerinde olmalıdır. Hastanın doku perfüzyonunun nedeni

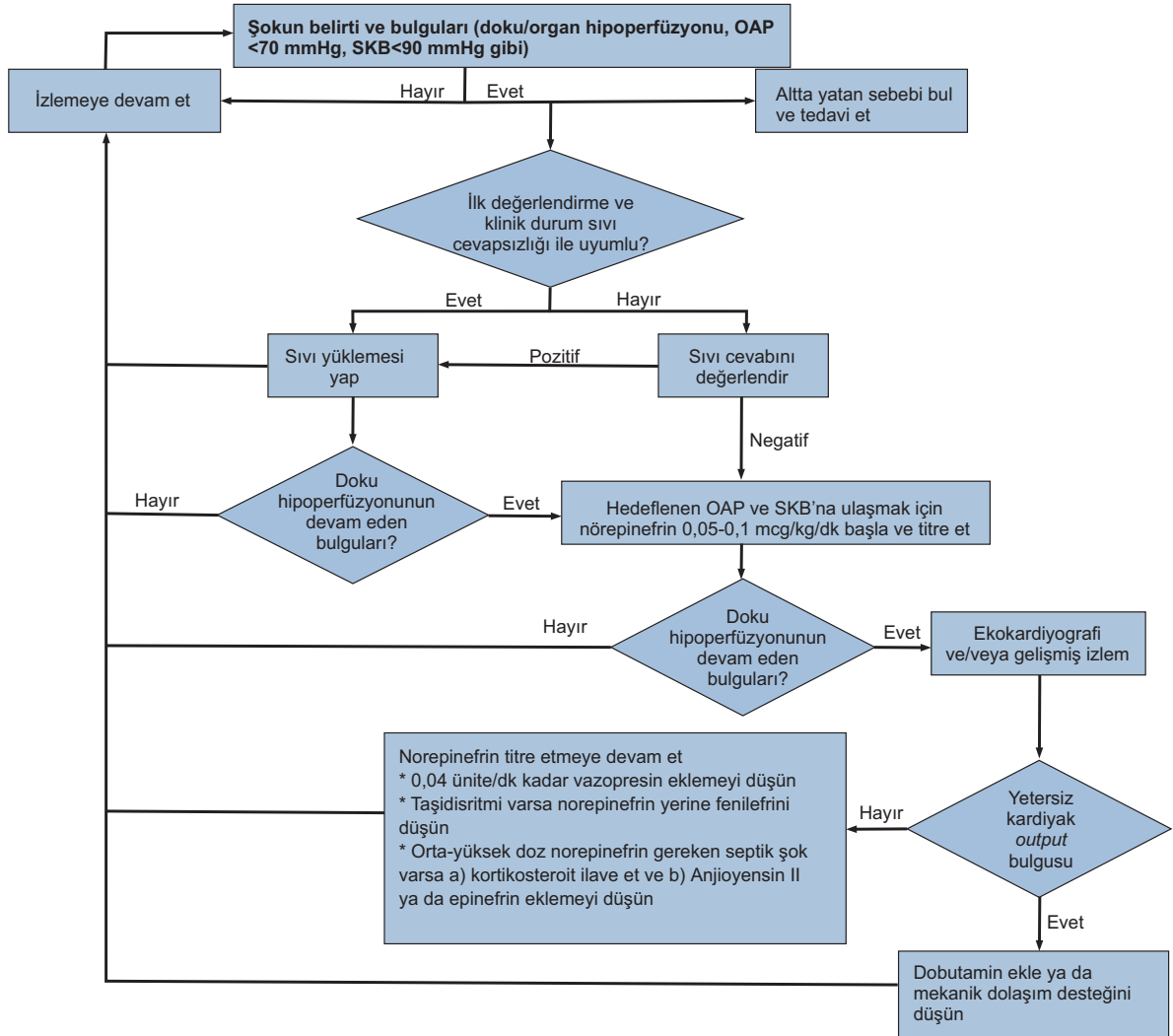
değerlendirilmelidir çünkü bu doğru tedavi yaklaşımını sağlar. Örneğin, travmaya bağlı hemorajik şokta, en önemli müdahale kanamanın cerrahi müdahale ile kontrol edilmesidir. Hasta doku hipoperfüzyonu belirtilerine ve sıvıya cevap veren (hipovolemik) şok durumuna sahipse, en az 500 mL kristaloid sıvı verilmelidir.

Sepsisli hastalar için günümüzde önerilen kan laktat konsantrasyonunu ölçmek, hipotansiyon için 3 saat içerisinde 30 mL/kg kolloid verilmesi, vazopresörlerle OKB'nı ≥ 65 mmHg'ya getirmek, volüm durumunu yeniden değerlendirmek ve serum laktat konsantrasyonunu yeniden ölçmektir. Genelde acilde antibiyotik verilmesi ve yoğun sıvı uygulaması yapılmaktadır. Şekil 18-4'te şoklu hastaların kontrolü için algoritma gösterilmiştir. Bu algorithmada OKB'nı düzeltmek adım adım yaklaşım, kristaloid sıvı verilmesi ve norepinefrin kullanılmasını gerektirir. Sıvı tedavisinde başlangıçta kristaloidler seçilmelidir. Albümin dolaşım yetmezliğinin başlangıç tedavisi veya önlenmesi için önerilmediği halde, kristaloidlere cevap vermeyen hastalarda ve interstisyel sıvı birikimi gibi problemler geliştiğinde uygun olabilir. Sıvı uygulamasına cevapsız yetersiz KD'li hastalarda inotropolar başlanmalı veya mekanik dolaşım desteği düşünülmelidir. İnotropolar düşük KD'li veya sol ventrikül disfonksiyonlu şok durumlarında ilave edilebilir. Bazen, fenilefrin ve epinefrin gerektiğinde kullanılır. Klinik pratikte bu yaklaşım uygulanmaktadır fakat güçlü vazokonstriktörlerle ilgili yan tesirlerden sakınılmalıdır. Etkin doku perfüzyonunun sağlanması mortaliteyi azaltır. Başlangıçta hasta sıvıya cevap veriyorsa, kristaloid sıvı uygulanır ve vazopresör ilaçlar OKB'yi en azından 65 mmHg (veya travmalı hastalarda SB 80-90 mmHg) sağlamak için verilmelidir. Ayrıca, genel ve lokal perfüzyon için sıkça klinik değerlendirmeler yapılmalıdır (ör, laktat klerensi $\geq$ %20 veya ScvO2 $>$ %70 veya idrar üretimi $\geq$ 0,5 mL/kg/saat sağlayacak ilave sıvı veya inotrop tedavi). Normalin üstünde DO2 ve VO2 gelişen hastalar daha düşük mortaliteye sahiptir, fakat vazopresör/inotropoların uygulanması ile bu hedefler yararlı değildir ve tavsiye edilmez. İlave çalışmalarla lokal doku perfüzyonu, oksijen transport değerleri ve lokal hemodinami üzerinde vazopresörlerin farklı etkilerinin daha iyi açıklanması gerekir.

Sıvı uygulanması ile doku perfüzyonu sağlanamazsa, vazopresörler başlanmalıdır. Vazopresör ve inotropik tedavinin izlenmesi ve doz titrasyonu “en iyi klinik cevap” ve laktat klerensi ile kontrol edilmelidir. Şokta vazopresör ve inotropoların klinik olarak etkin dozları çoğu referanslarda tavsiye edilenden çok daha yüksek dozlar gerektirir. Bu büyük dozlar yan tesir gelişimi ile ayarlanmalıdır. Amaç, miyokardial (ör, taşidisritmiler, elektrokardiografik değişiklikler, troponin değerleri), renal (azalan glomerüler filtrasyon hızı ve/veya idrar üretimi), iç organ/gastrik (bağırsak iskemisi, artan transaminazlar), pulmoner (PaO2) veya periferik (soğuk ekstremiteler) iskemi gibi genel hipoperfüzyon (laktat, ScvO2) ve lokal hipoperfüzyon olayını azaltmak için en etkili dozlarda kullanılmasıdır. Katekolamin vazopresör ve inotropolarla tedavi şoka bağlı miyokardial depresyon ve/veya vasküler bozukluk düzelene kadar devam edilir.

Sonuçta, dolaşım şokunda yetersiz genel doku perfüzyonu vardır. Şok sendromları tipik olarak hipovolemik, kardiyojenik, obstrüktif veya vazodilatör/septik (distribütif) şok olarak sınıflandırılır. Bu sendromların ayırt edilmesi ön yük, kalp debisi ve ard yüke göre yapılır. Hasta organ ve doku perfüzyonu, uygun DO2 ve sıvı duyarsızlığını içeren yakın takibini gerektirir.

Kristaloidler ve norepinefrin şokta ilk hat sıvı ve vazopresör olarak tavsiye edilir. Dengeli tuz solüsyonları veya %0,9 sodyum klorür tercih edilir. İlave sıvılar, vazopresörler veya inotropik ilaçların seçimi hemodinamik ve genel ve lokal perfüzyon izlenmesi ile elde edilen veri ve hastanın klinik ihtiyacına göre yapılmalıdır.



Şekil 18-4. Şok tedavi algoritması. (OAP, ortalama arteriyel basınç; SKB, sistolik kan basıncı.) Bu şekil Dipiro, Joseph T., et al (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 11e*. New York: McGraw-Hill Education kitabından uyarlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Allen, J. M., Feild, C., Shoulders, B. R., & Voils, S. A. (2019). Recent updates in the pharmacological management of sepsis and septic shock: a systematic review focused on fluid resuscitation, vasopressors, and corticosteroids. *Annals of Pharmacotherapy*, 53(4), 385-395.
- Bullock, S., & Manias, E. (2013). *Fundamentals of pharmacology*. Pearson Higher Education AU.
- Clark, M. A., Finkel, R. S., Rey, J. A., & Whalen, K. (Eds.). (2012). *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Cochrane Collaboration website. www.thecochranelibrary.com
- Dipiro, Joseph T., et al (2020). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*, 11e. New York: McGraw-Hill Education.
- Dugar, S., Choudhary, C., & Duggal, A. (2020). Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleve Clin J Med*, 87(1), 53-64.
- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., ... & Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive care medicine*, 47(11), 1181-1247.
- Gamper, G., Havel, C., Arrich, J., Losert, H., Pace, N. L., Muellner, M., & Herkner, H. (2016). Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane database of systematic reviews*, (2).
- Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (Eds.). (2011). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Laurence L. Brunton, Bruce Chabner, and Björn C. Knollmann. (2018). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill.
- Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2009). *Pharmacology: lippincott illustrated reviews*.
- Howell, M. D., & Davis, A. M. (2017). Management of sepsis and septic shock. *Jama*, 317(8), 847-848.
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2018). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Kayaalp, OS. (2012). *Akılci tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara, Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.
- Nishida, O., Ogura, H., Egi, M., Fujishima, S., Hayashi, Y., Iba, T., ... & Oda, S. (2018). The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2016 (J-SSCG 2016). *Journal of intensive care*, 6(1), 1-77.
- Scheeren, T. W., Bakker, J., De Backer, D., Annane, D., Asfar, P., Boerma, E. C., ... & Teboul, J. L. (2019). Current use of vasopressors in septic shock. *Annals of intensive care*, 9(1), 1-12.
- Seymour, C. W., & Rosengart, M. R. (2015). Septic shock: advances in diagnosis and treatment. *Jama*, 314(7), 708-717.
- Shi, R., Hamzaoui, O., De Vita, N., Monnet, X., & Teboul, J. L. (2020). Vasopressors in septic shock: which, when, and how much?. *Annals of Translational Medicine*, 8(12).
- Soliman, A. A., Mohamad, I. L., & Mohammed, A. S. (2018). Clinical audit on pediatric hypovolemic shock. *Journal of Current Medical Research and Practice*, 3(1), 63.
- Standl, T., Annecke, T., Cascorbi, I., Heller, A. R., Sabashnikov, A., & Teske, W. (2018). The nomenclature, definition and distinction of types of shock. *Deutsches Ärzteblatt International*, 115(45), 757.
- Thiele, H., Ohman, E. M., Desch, S., Eitel, I., & de Waha, S. (2015). Management of cardiogenic shock. *European heart journal*, 36(20), 1223-1230.
- Van de Voorde, P., Turner, N. M., Djakow, J., de Lucas, N., Martinez-Mejias, A., Biarent, D., ... & Maconochie, I. (2021). European resuscitation council guidelines 2021: paediatric life support. *Resuscitation*, 161, 327-387.
- Weiss, S. L., Peters, M. J., Alhazzani, W., Agus, M. S., Flori, H. R., Inwald, D. P., ... & Tissieres, P. (2020). Executive summary: surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive care medicine*, 46(1), 1-9.
- Whalen, K. (2018). *Lippincott illustrated reviews: pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins.

Dinamik bir bilim olan "Tıbbi Farmakoloji", klinik yaklaşımlardaki önemi ile oldukça önemli bir yere sahiptir. Uzun zamandır Dünya Sağlık Örgütü'nün istatistiklerinde ilk sırada yer alan "Kardiyovasküler Hastalıklar", hâlen en çok çalışılan alanların başında gelmektedir. Her geçen yıl Farmakoloji'deki güncel literatür verileri ışığında tedavi protokollerinde güncellemeler yapılmaktadır.

Rasyonel tedavi yönünden kardiyovasküler sistem fizyopatofarmakolojisi ile ilgili temel ve güncel bilgi edinmek isteyenlerin gereksinimleri dikkate alınarak hazırlanan bu kitap, "ACET Kardiyovasküler Sistem Farmakolojisi" kitabının literatür ve kılavuzlar eşliğinde güncellenmiş hâlidir ve gerek lisans öğrencilerine gerekse kardiyovasküler hastalıklara ilgi duyan akademisyenler için başlıca kaynak olma amacı gütmektedir.

Hayat boyu öğrenme programlarında da önemli bir yeri olan kardiyovasküler farmakoloji konularını işlediğimiz bu kitapta, otonom sinir sistemi farmakolojisinden antikoagülan ilaçlara, kalp yetmezliğinde kullanılan ilaçlardan pulmoner arter hipertansiyon tedavisindeki güncel yaklaşımlara kadar geniş bir konu yelpazesi yer almaktadır. Kitabın yazımında okuma kolaylığı açısından görseller ve diyagramlara sıkça yer verilmiş olup güncel literatürler ile zenginleştirildi.