

# **KARDİYOYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLİ İLAÇLAR**

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Özer Şehirli

# **KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLİ İLAÇLAR**

- 1. HİPERTANSİYON VE ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR**
- 2. ANTIANJİNAL İLAÇLAR**
- 3. KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR**
- 4. ANTIARİTMİK İLAÇLAR**
- 5. HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR**
- 6. ANTIKOAGÜLANLAR VE ANTİTROMBOSİTİK İLAÇLAR**
- 7. ANTIANEMİK İLAÇLAR**

# HİPERTANSİYON VE ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR

- **Kan basıncı:** periferik damar direnci, kalp debisi, dolaşımdaki kan hacmi ve nörohumoral faktörler gibi birçok faktöre bağlı olarak kontrol edilir. Bu faktörlerden bir ya da birkaçındaki değişiklikler kan basıncını değiştirir.
- **Hipertansiyon:** Sistemik arteriyel kan basıncının sürekli yükselmesi ile kendini gösteren bir kalp damar hastalığıdır.

- Kontrol altına alınmazsa zamanla ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açar. Olguların %95'inde temel neden belli değildir, buna **esansiyel (primer) hipertansiyon adı verilir.**
- **Hipertansiyon olgularının az bir kısmında, bilinen bazı nedenler sonucu kan basıncı yükselmiştir.** Örneğin, böbrek parenkiması hastalıkları, endokrin hastalıklar. Bu tip hipertansiyon **sekonder hipertansiyon diye adlandırılır.**
- Tedavisi nedene yönelik yapılmalıdır.

# HİPERTANSİYON VE ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR

- Hipertansiyonlu hastalarda ilk olarak farmakolojik olmayan yöntemler tercih edilmelidir. Bunlar;
- Kilo kaybı
- Sodyum kısıtlaması
- Alkol kısıtlaması
- Fiziksel egzersiz
- Relaksasyon ve biofeedback tedavisi
- Potasyum tedavisi

- Esansiyel hipertansiyonun tedavisi genellikle semptomatiktir.
- Hipertansiyon tedavisinde ilk seçenek **ACE inhibitörleridir.**
- Hafif hipertansiyonda tedaviye ya bir **diüretikle veya bir beta blokörle** devam edilir. Bu yetmezse, **diüretik beta blokörle, kalsiyum kanal blokörleriyle metil dopa, veya rezerpinle kombine edilir.**
- Orta ve şiddetli hipertansiyonda nadiren tek ilaç uygulanır. Genellikle kombinasyon tedavisi yapılır.
- Acil durumlarda **nitroprussid, diazoksid veya labetolol** parenteral uygulanır. Kan basıncı kontrol altına alındıktan sonra oral tedaviye geçirilir.

# HİPERTANSİYON VE ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR

- Antihipertansif ilaçlar temel etki mekanizmaları ve etki yerlerine göre 4 ana sınıfta toplanır.
  1. Diüretikler
  2. Sempatolitikler
    - a) Santral etkili sempatolitik ilaçlar, diğer sempatolitikler
    - b) Adrenerjik nöron blokörleri
    - c) Adrenerjik reseptör blokörleri
      - C1)Alfa reseptör blokörleri
      - C2) Beta reseptör blokörleri
    - 3) Vazodilatörler
      - a) Direkt etkili vazodilatörler
      - b) Ca kanal blokörleri
    - 4) Anjiyotensin inhibitörleri
      - a) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
      - b) Anjiyotensin reseptör blokörleri

# DIÜRETİKLER

- Tek başına veya diğer ilaçlarla kombine kullanılabilir. Vücuttan su ve tuz atılımını artırır.
- Antihipertansif olarak genellikle tiazidler kullanılır, seyrek olarak furosemid ve diğer kıvrım diüretikleri, ve tiazidlerle kombine olarak potasyum tutucu diüretikler kullanılır.



- **Furosemid, etakrinik asid ve bumetanidin** diüretik etkileri daha güçlüdür, ancak antihipertansif etkileri düşüktür.
- Yan Etkileri: Hipovolemi, hiponatremi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiperlipdemi, hiperglisemi ve hiperürisemi

# SEMPATOLİTİKLER

- SANTRAL ETKİLİ SEMPATOLİTİK İLAÇLAR
- **Metildopa, klonidin, guanfasin, guanabenz.**
- Beyin sapında vazomotor merkezi inhibe ederek, sempatolitik etkinlik gösterir.
- Yan Etkileri: Sedasyon, ağız kuruluğu, bradikardi ve konstipasyon. İlaç birden kesilmemelidir. Metildopa, ortostatik hipotansiyon, yorgunluk ve sedasyon yapabilir.

# ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRLERİ

Rezerpin, guanetidin (SSS'ne giremez), debrizokin

Adrenerjik sinir uçlarında noradrenalin depolayan veziküllerin membranındaki veziküller amin pompasını inhibe ederek sinir ucunda bulunan noradrenalin depolarını boşaltır.

Kan basıncını, kalp atış hızını ve kalp debisini azaltır. Periferik damarları gevşetir.

Santral sinir sistemini de etkileyerek sedasyon (sakinleşme) yapar.

Oral veya parenteral yolla kullanılabilir.

Tedaviye başladıktan birkaç gün sonra etki görülmeye başlar ve ilaç kesildikten birkaç gün sonra etki devam eder.

# ADRENERJİK NÖRON BLOKÖRLERİ

- Genellikle orta şiddetteki hipertansiyonda diüretikler veya vazodilatörlerle kombine edilerek kullanılır.
- Vücutta zamanla su ve tuz tutulmasına neden olduğundan diüretiklerle birlikte kullanılmalıdır.
- P.o.0.25 mg dozda verilir.
- Yan etkileri: Ortostatik hipotansiyon, burun tıkanıklığı, diyare, mide asit salgısındaki artış, peptik ülser, sedasyon ve depresyon sonucu intihar eylemi ortaya çıkabilir. Göğüs kanseri sıklığını artırdığı da öne sürülmektedir.

# ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

- Alfa reseptör blokörleri:
- Damarları genişletir. Refleks yolla taşikardi yapmaz.
- Uzun süre kullanılması vücutta su ve tuz tutulmasına neden olabilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Karaciğerden ilk geçişte önemli ölçüde metabolize edilir.

# ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

- **Prazosin ve doksazosin**, hipertansiyondan başka konjestif kalp yetmezliğinin ve selim prostat hipertrofisinin tedavisinde kullanılırlar.
- Yan Etkileri: İlk doz senkopu, baş ağrısı, güçsüzlük, palpitasyon, taşikardi, burun tıkanıklığı, baş dönmesi

# ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

- Periferik damarları genişletir.Oral yolla emilimi düşüktür. Karaciğerden ilk geçişi sırasında önemli ölçüde metabolize edilir.
- Hafif ve orta şiddetteki hipertansiyon tedavisinde bir diüretikle kombine edilerek kullanılır.
- Oral veya yavaş i.v. infüzyon şeklinde uygulanır.

# ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ (Beta Blokörler)

- En çok kullanılan antihipertansiflerdir. Kalp debisini ve renin salgılanmasını azaltırlar.
- Böylece kan basıncını düşürürler. Daha çok 60 yaşın altındaki hafif ve orta şiddetteki hipertansiyonluların tedavisinde kullanılırlar. Beta blokörlerle hipertansiyon tedavisine başlandığında kan basıncındaki düşme 1-2 haftada maksimuma erişir. Doz ayarlaması yapılırken bu özelliği göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç kesilmesi gerektiğinde birden kesilmemelidir.
- Anginalı hastalarda nöbetlere neden olabilir.
- Beta reseptör blokörleri: Kalpte semptomik tonusu azaltarak kalp debisini azaltırlar.
- Yan Etkileri: GI bozukluklar, bronkokonstrüksiyon, kalp yetmezliği, glukozaya dayancın azalması, ejakülasyonun bozulması



# VAZODİLATÖRLER

- Direkt etkili vazodilatörler:
- **Hidralazin:** Arteriyollerin düz kaslarını direkt etkiyle gevşetir ve güçlü vazodilatasyon yapar. Ancak belirgin refleks sempatik hiperaktiviteye neden olduğundan taşikardi ve kalp debisi artması, su ve tuz retansiyonu yapar. Bu nedenle bir Beta blokör ve diüretik ilaçla birlikte kullanılır.
- Diyastolik kan basıncını sistolik basınçtan daha çok düşürür. Genellikle bir diüretik veya beta blokörle birlikte kombine edilerek kullanılır. Oral veya i.m. yolla uygulanabilir. Sıklıkla başağrısı, iştahsızlık, yorgunluk ve terleme yapabilir.
- Koroner arter hastalıklarını daha da kötüleştirebilir.

# Vazodilatörler

- **Minoksidil:** Arteriyol düz kas K kanallarını açarak hiperpolarizasyon ve güçlü vazodilatasyon yapar.
- Damar düz kaslarını hidralazinden daha çok gevşetir. Diğer tedavilere cevap vermeyen şiddetli hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Solüsyon şeklinde erkeklerin saç dökülmesine karşı kullanılabilir.

# VAZODİLATÖRLER

- Kalsiyum kanal blokörleri
- Nifedipin, nitrendipin, amlodipin, felodipin.
- Vazodilatör etkilerine bağlı olarak hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar. Kalbi deprese etmesi nedeniyle verapamil pek tercih edilmez.
- **Nifedipin (Adalat), Nikardipin (Loxen), Nitrendipin (Baypres) ve Diltiazem (Diltizem) daha çok kullanılır.**
- **Uzun süre kalsiyum** kanal blokörleri ile tedavi edilen hastalarda ilacı kesmek gerektiği zaman, dozu giderek azaltılarak kesilmelidir. Anginalı hastalarda ilacın birden kesilmesi ağır iskemik nöbete neden olmaktadır.

# Kalsiyum Kanal Blokörleri

- Kalp kası ve damar düz kas hücrelerine kalsiyum girişini engeller. Sonuçta periferik ve koroner vazodilatasyon olur, kalp hızı ve kalbin oksijen tüketimi azalır. Antihipertansif kullanımlarına ilave olarak antianjinal olarak ve vazoselektif olmayanlar antiartimik olarak kullanılırlar.
- Yan Etkileri: Yüz ve bacakta cilt vazodilatasyonuna bağlı olarak yanma duyumsama, yüz kızarması, baş ağrısı, ayak bileği ödemi, palpitasyon, taşikardi.

## **Renin-Angiotensin Sistemini Etkileyen İlaçlar**

Renin, böbreklerde sentez edilen bir enzimdir. Plazmada bulunan bir substrat üzerine etki ederek onu angiotensin I'e dönüştürür. Bu da angiotensin dönüştürücü enzim (ADE) aracılığıyla angiotensin II ye dönüştürülür. Bu son madde vücuttaki en güçlü vazokonstriktör maddelerden biridir.

Ayrıca aldosteron salgılanmasını da artırır ve bu madde de böbreklerden su ve tuz atılmasını azaltır.

Bunun sonucunda hem vücuttaki sıvı hacmi artar, hem damarlar daralır ve kan basıncı yükselir.

Bu grup ilaçlar angiotensin dönüştürücü enzim sentezini ve kullanılmasını azaltarak angitensin II oluşmasını engeller ve kan basıncını düşürürler.

# Anjiyotensin İnhibitörleri

- Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
- **Kaptopril, enalapril, lizinopril, ramipril, silazapril.**
- Böbrekte sentezlenen renin anjiyotensinojenden, anjiyotensin I oluşturur. AI ise dönüştürücü enzim ile AI'ye döner. AI güçlü vazokonstriktör bir ilaçtır. Ayrıca aldosteron oluşumuna yol açarak su ve tuz tutulmasına neden olur. Bu ilaçlar AI oluşumunu engelleyerek etki gösterir.
- Yan Etkileri: Öksürük, nötropeni, ciltte döküntüler, tat almada bozukluk, baş ağrısı, iştahsızlık, anjiyoödem.

# Anjiyotensin İnhibitörleri

- Anjiyotensin Reseptör Blokörleri
- **Losartan, valsartan, irbesartan**
- All'nin AT1 reseptörlerini bloke ederek vazodilatasyon, böbrekte su-tuz atılımında artma, plazam hacminde azalma sonucu kan basıncında düşmeye neden olur.
- ACE inhibitörelrinden üstünlüğü, öksürük ve anjiyoödem yapmamalarıdır.

# HİPERTANSİF KRİZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- Ani kan basıncı yükselmesi hipertansif ensefalopati, intrakraniyal kanama, kalp yetmezliği ve buna bağlı akciğer ödemine neden olabilir. Tedavide amaç kan basıncını kısa zamanda ve kontrollü bir şekilde düşürmektir.
- Sodyum nitro purisiyat: Hem arterlerde hemde venlerde güçlü vazodilatasyon yapar. Acil durumlarda kullanılır. Ayrıca ameliyatlarda kanamayı azaltmak amacıyla kontrollü hipotansiyon oluşturmak için de kullanılır.



# HİPERTANSİF KRİZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- **Diazoksid (Hyperstat)**
- Kimyasal yapısı tiyazid türevi diüretiklere benzer. Ancak diüretik etki göstermez. Direkt etkisiyle damarları gevşetir. Malign (kötü huylu) hipertansiyon ve hipertansif kriz tedavisinde kullanılır. Aşırı hipotansiyon yapar ve refleks sempatik aktivite artışı nedeniyle angina ve myokard iskemisini daha kötüleştirebilir. İdrarla sodyum ve su atılmasını engelleyerek ödem yapabilir.

## **Trimetafan Kamsilat (Arfonad)**

Otonom gangliyonları bloke eder. Etkisi kısa sürdüğünden i.v. infüzyon şeklinde kullanılır.

İnfüzyon kesilince 5-10' içinde kan basıncı normale döner. Hipertansif krizlerde ve ameliyatlarda kontrollü hipotansiyon oluşturmak için kullanılır.

**Yan Etkileri: Ağız kuruluğu, bradikardi, psişik bozukluklar, yorgunluk.**

**Hastaların %10-20** kadarında ilaç kesilmesi gerekebilir. Sarılık geçirenlerde, psişik tedavi görenlerde ve rezerpinle birlikte kullanılmamalıdır. Genellikle beta blokör-diüretik kombinasyonuna tahammülsüzlük varsa, metildopa-diüretik kombinasyonu yapılabilir.

# Hipertansiyon Tedavisinde Önemli Noktalar

- Hastanın tuz ve tuzlu besinlerden kaçınması önerilir. Bu diyet sistemiyle bazan ilaca gerek kalmayabilir.
- Kullanılan ilaçlardan birçoğu ortostatik (postüral) hipotansiyon yaptığından hastaların yatar veya oturur durumdan birdenbire ayağa kalkmamaları ve uzun süre ayakta kalmamaları önerilir.
- İlaçlar birdenbire kesilmemeli, doz giderek azaltılmalı ve daha sonra bırakılmalıdır.
- Kullanılan ilaçların birçoğu impotense (cinsel iktidarsızlık) yol açabileceğinden, böyle durumlarda hekime danışılarak yeniden doz ayarlanması gerekir.
- Antihipertansif kullanan hastaların sıcak ortamda uzun süre kalmamaları ve dikkat gerektiren işleri (taşıt veya makine kullanma gibi) yapmamaları gerekir.

# ANTIANGİNAL İLAÇLAR

- **Angina Pectoris:** Kalp dokusunu oksijenlenmiş kana gereksinimi ile kalbe koroner arterler içinde sunulan kan miktarı arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelen ve göğüste şiddetli ağrı gösteren geçici miyokard iskemisidir.
- Hastalığın belirtileri, özellikle egzersiz sırasında gelen şiddetli göğüs ağrılarıdır (retrosternal ağrı). Bu sırada geçici miyokard iskemisi gelişir. Hastalık nöbetler şeklinde seyrederek. Tedavide kullanılan ilaçlar semptomatik tedavi sağlar.

# ANTIANGİNAL İLAÇLAR

- Kalp kasını uzun süre kanlanamaması durumu ise myokard infarktüsü olarak tanımlanır. Myokard dokusunun iskemisi ve hipoksisidir.
- Kalbin O<sub>2</sub> gereksinimi;
- Kalp atış hızı ve arteriyel kan basıncı
- Myokardın diastol sonu gerilmesi
- Kontraktilite
- İyi bir koroner dilatörü ilaç, sadece koroner damar yatağında güçlü vazodilatör etki yapmalı, fakat diğer damar yataklarını ileri derecede genişletmemeli ve arteriyel kan basıncını düşürmemelidir.

# ANTİANJİNAL İLAÇLAR

- **NİTRİTLER:** Nitrogliserin, gliseril trinitrat, izosorbid dinitrat
- Hem arteriyoller, hem de venüllerde dilatasyon yapar.
- Kalbe venöz dönüşü ve kalbin oksijen ihtiyacını azaltırlar.
- Koroner arterleri ve beyin damarlarını da gevşetir ve başağrısına neden olurlar.

Cilt, mukoza, sindirim kanalı ve akciğerlerden kolayca absorbe olabilir.  
Sublingual (dilaltı) uygulamayla etki çabuk (2-5') başlamakta ve kısa sürmektedir. (30' dan az).

Akut nöbetlerin en iyi tedavisini sağlamaktadırlar.

Oral preparatları sürekli salıverilen tabletler şeklindedir ve daha uzun süreli etki göstermektedir. Bu şekilde profilaksi sağlanabilmektedir.

Ayrıca nitrogliserinin cilt üzerine uygulamaya özgü farmasötik şekilleri de profilaksi için kullanılır.

Bunlardan birisi TTS, diğeri de merhem şeklindedir.

**Yan Etkileri:** Hipotansiyon ve senkop, başağrısı, akut zehirlenme de dolaşım kolapsı ve methemoglobinemi görülebilir.

**Nitrogliserin:** Angina profilaksisi ve akut nöbetlerin tedavisinde kullanılır.

## Methemoglobinemi tedavisinde hastaya;

- Oksijen koklatılır,
- ■ **Metilen mavisi** verilir (%1 lik çözeltisinden 10-15 ml kadar yavaş i.v. infüzyon şeklinde),
- ■ **Askorbik asidin** (C vit.) 1 g.lık ampulü yavaş i.v. infüzyon şeklinde verilebilir,
- ■ Solunum depresyonu varsa, yapay solunum uygulanır.

Nitritler kullanılma amaçlarına göre ikiye ayrılabilir:

- Angina nöbeti sırasında veya nöbetten hemen önce kullanılanlar (kısa etkililer): **Nitrogliserin (Tirinitrine), İzosorbid Dinitrat (Isordil) ve Amilnitrit (Vaporale).**
- Nöbeti önlemek için devamlı kullanılanlar (uzun etkililer): **Pentaeritrol Tetranitrat (Eritrat), Eritritil Tetranitrat (Cardilate).**



# ANTIANGİNAL İLAÇLAR

- **Beta Blokörler:** Efor anjinasında kullanılır. Kalpte sempatik sistemin blokajı, miyokard kontraktilesi azalır.

## **Propranolol (Dideral, İnderal):**

Kalpdeki beta reseptörleri bloke ederek kalbin sempatik yolla uyarılmasını azaltır.

Kalbin kasılma gücünü azaltır.

Özellikle egzersiz sırasında kalbin atış hızını azaltır.

Sonuç olarak hem egzersiz hem de istirahat sırasında kalbin oksijen ihtiyacı azalır.

Angina nöbetlerinin şiddetini ve sıklığını azaltır.

Nitritlerle kombine edilirse, nitrit dozu ve dolayısıyla yan etkileri azalır.

Profilaktik amaçla oral yolla kullanılır. İlaç birdenbire kesilmemelidir.

Nöbetlerin sıklaşmasına, ventriküler aritmilere ve myokard infarktüsüne yol açabilir.

## **Verapamil (Isoptin), Nifedipin (Adalat, Nidilat) ve Nitrendipin (Baypres)**

**Güçlü terapötik etkinliği olan antianginal ilaçlardır.**

Bu ilaçlar kalp kası ve damar düz kaslarında  $Ca^{++}$  un hücre içine girişine engel olurlar.

Serum kalsiyum konsantrasyonunu değiştirmezler. Koroner damarları genişletirler.

Koronerlerde spazmı azaltırlar. Periferik damarları da genişletir ve kan basıncını düşürürler.

Böylece myokardın  $O_2$  ihtiyacını azaltırlar. SA düğüm ve A-V düğümde iletimi yavaşlatırlar.

Her üç ilaç da oral yolla çabuk ve tam absorbe olur, serum proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar.

Verapamil karaciğerden ilk geçiş sırasında önemli ölçüde metabolize edilir.

Diğerleri de karaciğerde metabolize edilir ve böbreklerle atılır. Bu ilaçlar hipertansiyon ve migren tedavisinde de kullanılır.

Ayrıca verapamil aritmi tedavisinde kullanılır. Genellikle oral yolla uygulanır. Verapamil acil durumlarda i.v. yolla da verilebilir.

**Yan Etkileri:** Uyuşukluk, periferik ödemler yapabilirler. Beta blokörlerle kombinasyonları hipotansiyon, A-V blok yapabilir ve konjestif kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir. Verapamil digitallerin serum düzeyini yükseltir ve zehirlenmelere yol açabilir.

### **Dipiridamol (Drisentin)**

Güçlü vazodilatör etki gösterir, kan basıncını düşürür ve trombosit agregasyonunu da inhibe eder. Nadiren angina nöbetlerini artırabilir.

# KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- **Konjestif kalp yetmezliği:** Kalbin dokulara onların gereksindikleri oksijen ve diğer maddeleri yeterli derecede taşıyacak miktarda kan pompalayamaması durumudur.

# KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- **Sol ventrikül yetmezliği:** Hipertansiyon ve aort kapakçığının daralması gibi kalbin sistolde yenmesi gereken yükün (post-şarj) arttığı veya aort kapakçığının yetmezliği, mitral yetmezlik gibi ventrikülün pompalaması gereken kan hacmini artıran durumlarda, ya da iskemiye ağıl olarak gelişebilir.

# KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- **Starling Yasası:** ventriküllerin sistolde arterlere pompaladığı kan hacmi ventrikül miyokardının diastol sonu gerilme derecesi ile doğru orantılıdır. Kalp yetmezliği gelişirken yetmezliği kompanse etmek için çalışan mekanizmalar,
  - Sempatik hiperaktivite
  - Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

# KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- Kalp yetmezliğini tedavisinde iki temel ilke vardır.
- Kalp debisini artırmak
- Konjestiyonun, ödemin çözülmesi, yetmezliğe yol açan faktörlerin ortadan kaldırılması



# KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

1. Kalp kasının kasılmasını artıran ilaçlar
  - a) Kardiyak glikozitler
  - b) Fosfodiesteraz inhibitörleri
  - c) Beta agonist ajanlar
2. Vazodilatörler
3. Diüretikler olmak üzere 3 alt kısımda toplanırlar.

# Kalp Glikozidleri (digoksin, digitoksin)

- a) Pozitif inotropik etki
- b) Negatif kronotropik etki
- c) Negatif dromotrop etki
- d) Batmotrop etki (düşük dozda artar, yüksek dozda azalır)
- **Yan Etkileri:** Bradikardi, iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, karı ağrısı, görme bozuklukları, baş ağrısı, yorgunluk, jinekomasti, konfüzyon, deliryum, halüsinasyonlar.

Bu ilaçların en önemli sakıncaları güvenlik aralıklarının dar olmasıdır. Yani tedavi edici dozları ve toksik dozları arasındaki aralık çok dardır. Minimal etkin dozun 5-10 katı letal (öldürücü) doz olabilir.

Tedavi sırasında bile zaman zaman zehirlenme belirtileri ortaya çıkabilir. Zehirlenme belirtileri zaman zaman konjestif kalp yetmezliği belirtileriyle EKG hastanın dijital aldığını gösterir. Ancak toksisitenin (zehirlenmenin) saptanmasında kullanılamaz. Şüpheli durumlarda, plazmada digital glikozidlerinin düzeyi ölçülmelidir.

## Zehirlenme Belirtileri

İştahsızlık, bulantı, kusma (bu belirtiler ilaç parenteral yolla verildiğinde de ortaya çıkabilir)

Baş ağrısı, yorgunluk, keyifsizlik, psikolojik belirtiler, ağrılar ve deliryum (çılgınlık)

Görme bozuklukları ve cisimlerin etrafında sarı, yeşil hareler görme.

Nadiren jinekomasti (memelerde büyüme). Çünkü bu ilaçların kimyasal yapıları steroid yapılı seks hormonlarının kimyasal yapılarına benzemektedir.

Kalple ilgili belirtiler (Belirgin bradikardi, atriyoventriküler blok, aritmiler, atriyal ve ventriküler taşikardi).

## **Zehirlenmelerin Tedavisi**

İlaç kesilir, diüretik kullanılıyorsa o da kesilir.

Eğer hipokalemi (Kan K<sup>+</sup> düzeyinde azalma) varsa yavaş i.v. infüzyonla veya oral yolla potasyum verilir. A.V. (atriyoventriküler) blok varsa veya plazma K<sup>+</sup> düzeyi yüksekse potasyum verilmez.

Hipokalemi ile birlikte hipomagnezemi de olabilir. Böyle durumda gerekirse Mg'da verilebilir.

Aritmiler için fenitoin, lidokain, prokain veya propranolol verilebilir.

Bradikardi ve A-V blok varsa atropin verilebilir.

İlaç ağızdan alınmışsa emilimi engellemek için ağızdan aktif kömür veya kolestiramin verilebilir. Digitoksin zehirlenmesinde ilacın enterohepatik dolanıma (sirkülasyon) girmesi nedeniyle bu yöntem etkili olabilir.

Zehirlenme hayatı tehdit edecek kadar şiddetli ise saflaştırılmış özgül-dijital antikoru (Digibind, Digitalis-Antidot) verilebilir.

İ.v. yolla disodyum EDTA verilebilir (Na<sub>2</sub>EDTA)

# Farmakokinetik Özellikleri

Digoksinin barsaklardan absorpsiyonu, kişiler arasında önemli farklılıklar gösterir ve bazı kişilerde %40'a kadar inebilir.

Digoksin, vücutta pek metabolize edilmez ve değişmeden böbrekler aracılığıyla atılır.

Digitoksin sindirim kanalından iyi emilir ve karaciğerde metabolize edilir.

Ayrıca enterohepatik sirkülasyona girdiğinden etki süresi oldukça uzundur.

Karaciğer bozukluğu olanlarda digoksin, böbrek bozukluğu olanlarda ise digitoksin tercih edilir.

**TABLO V: Digoksin ve Digitoksinin Farmakokinetik Özellikleri**

İlaç	Oral abs.	Proteine bağlanma	t <sub>1/2</sub>	Serum konsantrasyonu (ng/ml)
Digoksin	%70	%30	36 saat	Terapötik: 0.5 - 2.0 Toksik : 2.0
Digitoksin	%90-100	%97	5-7 gün	Terapötik : 10-25 Toksik : 35

Kalp glikozidleri ağızdan küçük dozlar halinde verilirse terapötik konsantrasyona uzun bir sürede ulaşırlar.

O nedenle tedavinin başlangıcında yükleme dozunda verilirler. Buna digitalizasyon dozu denir.

Günlük yükleme dozu 4 veya 5 defaya bölünerek uygulanır. Etkin plazma konsantrasyonu bu şekilde elde edildikten sonra günlük küçük dozlarla bu düzey sürdürülmeye çalışılır. Buna da idame doz denir.

Digitalizasyon, hastanın durumuna göre yavaş veya hızlı yapılabilir.

Eğer hastanın durumu acil değilse 5-7 gün kadar sürebilir.

**TABLO VI : Digoksin ve Digitoksinin Dozları**

İlaç	Digitalizasyon dozu	İdame dozu
Digoksin	1-1,5 mg	0.25-0,7 mg
Digitoksin	1.2-1.5 mg	0.1-0.2 mg.

**Lanatosid C:** Mide barsak kanalından çok az (%10) absorbe edilir. Etkisinin başlama ve devam süresi digoksininki kadardır.

**Uvabain :** En çabuk etki yapan kalp glikozididir. Etkisi çok kısa sürer. Acil dijitalleme için kullanılır. Sadece i.v.uygulanır. İdame ağız yolundan alınan diğer bir glikozid ile yapılır.



# Fosfodiesteraz inhibitörleri: (Enoksimon, milrinon)

- Pozitif inotropik etki gösterir, periferik damar direncini düşürerek etki gösterir. Digoksin tedavisi yetersiz gelirse tedaviye eklenir.
- **Yan Etkileri:** Hipotansiyon, baş ağrısı, uykusuzluk, bulantı, kusma, üşüme, titreme ve idrar reatnsiyonudur.

# Beta agonistler (Dobutamin, dopamin)

- Pozitif inotropik etkileri vardır. Kalp ameliyatları sırasında ortaya çıkan kardiyojenik şokta kullanılırlar.
- **Yan Etkileri:** Taşikardi ve sistolik kan basıncında artma görülür.

# Vazodilatörler

- Arteriyollerde ve venüllerde dilatasyona yol açarak önyükü ve ard yükü hafifletirler.  
Nitratlar, Ca kanal blokörleri, ADE inhibitörleri, alfa adrenerjik reseptör blokörleri kullanılır.

# Diüretikler

- Pulmoner konjestiyonu ve periferik ödemi giderirler.
- Başlangıçta tiazid diüretikleri tercih edilir. Spirinolakton ve triamteren ile kombine kullanılabilirler.
- Plazma hacmini ve sonuçta kalbe venöz dönüşü **azaltırlar**. Bu kalbin iş yükünü ve oksijen ihtiyacını azaltır. Böbrek yetmezliği olanlarda kıvrım diüretikleri tercih edilir.

# ARİTMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

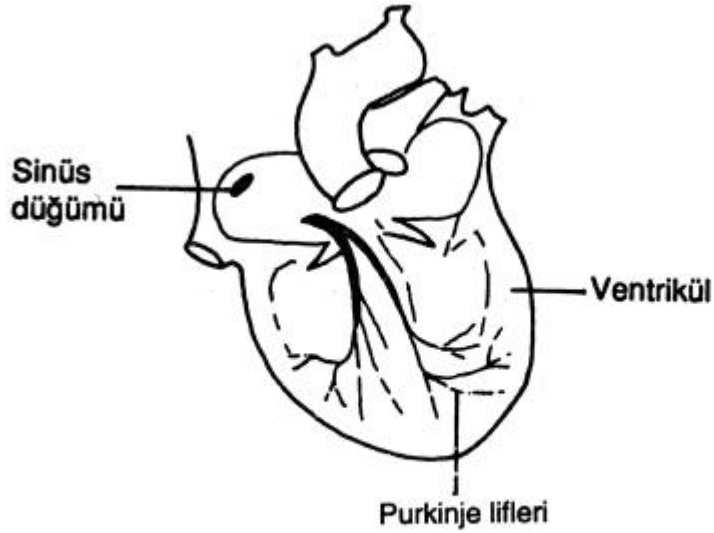
- Kalp kendi kendine impuls (uyarı) çıkarabilme ve bu uyarıyı iletebilme özelliğine sahip bir organdır.
- Kalbin impuls çıkarabilme özelliğine "Otomatisite" denir. Uyarı atriyumda sinüs düğümünden kaynaklanır, atriyum kasında yayılır, A-V düğümünden geçer. His demeti ve Purkinje lifleri aracılığıyla ventrikül kasına doğru bir yol izler.

Kardiyak aritmiler, impulsun kaynaklandığı yer, impuls iletim hızı ve düzenindeki anormallikler veya uyarının normal iletilme yolundaki bozukluklara bağlı olabilir. Buna göre aritmiler;

Ya uyarının üretilmesindeki bir bozukluktan,

Ya uyarının iletilmesindeki bir bozukluktan,

Ya da bu ikisinin bir arada olmasından kaynaklanabilir.



Şekil 5.1: Kalpte normal uyarı sinüs düğümünden kaynaklanır.

İnsanda Sino-atriyal düğüm (sinüs düğümü) öncü odaktır. Dakikada 70-80 kadar uyarı çıkarabilir.

Atriyovenriküler düğüm 40-50, His hüzmesi ve Purkinje lifleri de 30 kadar uyarı çıkarabilir.

Bunlardan sinüs düğümü diğer kısımlara fırsat vermeden kalp ritmini sağlar. Diğerleri latent (sessiz, gizli) odaklardır.

Sino-atriyal düğüm yavaşladığında veya oradan uyarıların kalpte yayılması bozulduğunda latent odakları ateşlemeye başlar.

Birçok sinüs düğümünden ziyade bu latent odakların otamatisitesini deprese eder.

İletim bozuklukları ventriküllerde veya ventrikül dışında olabilir.

Bazan kalp kasının bölgeleri hasar görebilir. Böyle durumlarda uyarı normal yolunu izleyemez.

Farklı izleyerek gideceği yere gecikmiş olarak ulaşır. Bu şekilde de aritmiler oluşabilir.

# ANTIARİTMİK İLAÇLAR

- Na kanal blokörleri (Kinidin, prokainamid, disopiramid, lidokain, tokainid, meksiletin, enkainid, lorkainid, felkainid)
- Ektopik odakların otomatisitesini baskılayarak etki gösterir. Atriyal taşikardi, atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonun tedavisinde kullanılırlar.
- **Yan Etkileri:** Aritmi, bulantı, kusma, diyare, aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşturabilirler. Çinkonizm: Kulak çınlaması, işitme kaybı, kusma, diyare, başağrısı ışıktan rahatsız olma (fotofobi), çift görme, bilinç bozukluğu ve psişik bozukluklarla karakterize bir durumdur.



## **Prokainamid (Pronestyl)**

Kalp üzerine etkileri kinidine benzer. Oral, i.v. veya i.m. yolla kullanılabilir. Karaciğerde metabolize edilir ve böbreklerle atılır. Böbrek yetmezliğinde toksisitesi artar. Kinidin gibi kullanılır.

Yan etkileri de kinidine benzer. İlaça-bağılı lupus eritematozus olgularının en başta gelen nedenlerinden biri prokainamid kullanılmasıdır. Alerjik reaksiyonlar kinidinden daha çok görülür. Ateş, eklem ve kas ağrıları, cilt döküntüsü ve fatal (öldürücü) agranülositoz yapabilir. İdrar retansiyonu ve akut glokom yapabilir.

## **Dizopiramid (Norpace)**

Kinidin gibi kalp üzerine direkt ve indirekt etki gösterir. EKG deęişiklikleri de kinidin gibidir.

Atropin-benzeri etkisi vardır. Oral yolla kullanılır. Yan etkileri kinidinden daha azdır. Kalp üzerine gösterdiği yan etkiler, iletim bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği ve hipotansiyondur.

Bunun yanında antikolinergik yan etkileri (ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme, idrar retansiyonu gibi) de vardır.

## **Lidokain (Aritmal)**

Lokal anestezi etkili bir ilaçtır.

Sinüs düğümünü pek fazla etkilemez. Purkinje lifleri ve atriyum kasındaki otomatiziteyi deprese eder.

Karaciğerden ilk geçişi sırasında önemli ölçüde metabolize edilir. Bu nedenle oral yolla kullanılmaz.

Dar spektrumlu bir antiaritmiktir.

Açık kalp ameliyatlarında, digital zehirlenmelerinde ve myokard infarktüsünde i.v. veya i.m. yolla

Etki süresi kısa olduğundan i.v. infüzyon şeklinde verilebilir. Tedavi dozlarında yan etkileri daha azdır. Etkin plazma konsantrasyonu 2-6 µg/ml dir. Bu sınır aşılsa önce santral sinir sistemi ile ilgili yan etkileri ve sonra da kalp ile ilgili yan etkileri ortaya çıkar.

Yüksek dozlarda uyuşukluk, işitme kaybı, konvülsiyonlar, solunum durması ve koma gelişebilir.

## **Tokainid (Xylotocan)**

Kimyasal yapısı ve etkileri lidokaine benzer. Sadece oral yoldan kullanılır. Ancak bazı durumlarda ventriküler aritmileri daha da kötüleştirebilir. Yan etki olarak sindirim sistemi ve santral sinir sistemi bozuklukları ve alerjik reaksiyonlar yapabilir.

## **Meksiletin (Mexitil)**

Yapıca Lidokaine benzer. Ondan farklı olarak ağız yolundan da etkilidir. Özellikle akut mykard infarktusu sırasında oluşabilen ventriküler taşiaritmilerin tedavisinde kullanılır. Ciddi durumlarda önce i.v. lidokain ile tedavi yapılır, sonra meksiletine geçilebilir. Yan tesirleri lidokaininkilere benzer. Konjenstif kalp yetmezliği, kardiyoljenik şok ve ağır bradiaritmilerde kontraindikedir.

## **Fenitoin (Epdantoin)**

Epilepsi tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Ancak kalp üzerine de lidokain gibi etki gösterir. Önce dikkatli bir şekilde i.v. veya oral yoldan yükleme dozu (total 500 mg kadar) verilir. Daha sonra idame doza geçilir ve oral yolla uygulanır.

# ANTIARİTMİK İLAÇLAR

- **Beta blokör ilaçlar ( Propranolol, esmolol, asebutalol, pindolol)**
- Kalp hızı, kontraktilitesini ve otomatisiteyi azaltarak etkinlik gösterir. Taşikardi ve atriyal fibrilasyonda etkinlik gösterir.

## Propranolol (Dideral)

Beta adrenerjik reseptör blokörüdür. Sinüs düğümündeki beta reseptörleri bloke ederek bradikardi yapar.

Purkinje liflerindeki otomatisiteyi de deprese eder.

Bazı atriyal ve ventriküler aritmilerin tedavisinde oral veya i.v. yolla kullanılabilir.

Yan etki olarak hipotansiyon, kalp yetmezliğine eğilim yapabilir ve astmalılarda bronkospazm gelişebilir. İlaç birden kesilmemelidir.

# ANTIARİTMİK İLAÇLAR

- **Repolarizasyonu uzatıp, membran cevabını azaltanlar (Amiodoron, bretilyum)**
- Ektopik odakların otomatisitesini baskılayarak etki gösterir. Ventriküler taşikardi ve fibrilasyonda kullanılır.



## **Bretilyum (Bretylol)**

Diğer ilaçlara cevap vermeyen ventrikül fibrilasyonu tedavisinde kullanılır. İ.m. veya i.v. yolla uygulanabilir.

Yan etki olarak bulantı, kusma ve ortostatik hipotansiyon görülebilir.

## **Amiodaron (Cordarex)**

Sinüs düğümünde otomatisiteyi azaltır. Koroner damarları genişletir.

Vücuttaki biyolojik yarılanma ömrü 20-100 gün kadardır.

Ventrikül kaynaklı aritmilerin tedavisinde kullanılır.

Ciddi yan etkiler oluşturur. Hipotansiyon, bradikardi, sinoatriyal (SA) veya A-V blok, ışığa duyarlılık, hipertiroidi veya hipotiroidi, bulantı kusma, iştahsızlık yapar.

Serum digital, kinidin, prokainamid ve diltiazem düzeylerini yükseltir.

# ANTIARİTMİK İLAÇLAR

- **Kalsiyum Kanal Blokörleri (verapamil, diltiazem)**
- Ektopik odakların otomatisitesini baskılayarak etki gösterir. Ventriküler taşikardi ve fibrilasyonda kullanılır.
- **Bradiaritmilerin tedavisinde kullanılanlar (Atropin, adrenalin, izoprenalin, oksprenalin, efedrin)**
- Bradikadinin tedavisinde kullanılır.

# HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- Koroner kalp hastalığının oluşmasında ki en büyük etken kolesterol düzeylerinde ki yükseklidir. Yüksek plazma kolesterol düzeylerinin düşürülmesi uzun vadede aterosklerotik hastalığın progresyon hızını azaltmakta ve akut koroner olayların (angina pectoris, akut MI) gelişmesini de azaltmaktadır.

# HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- **LİPİD DÜŞÜRÜCÜ İLAÇLAR**

- **HMG KoA Redüktaz İnhibitörleri:** Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, simvastatin.

- Bu ilaçlar karaciğerde kolesterol sentezinde rol oynayan  $\beta$ -hidroksi-  $\beta$ -metilglutaril koenzim A redüktaz enzimini bloke ederek kolesterol sentezini inhibe ederler. Ayrıca LDL reseptör sayısını artırarak LDL partiküllerinin dolaşımdan temizlenmesini sağlarlar.
- **Yan Etkileri:** Miyopati

# HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- **Safra asidi bağlayan reçineler:** Fenofibrat, gemfibrozil, kolestipol, kolestiramin.
- Oral alımdan sonra emilime uğramayan bu ilaçlar karaciğerden safra asitlerini bağlayarak, onların enterohepatik siklusa girmelerini engelleyerek feçesle atılmalarını sağlarlar. Böylece azalan safra derişimini düzeltmek için karaciğer kolesterolü safra asidine dönüştürür.
- **Yan Etkileri:** Konstipasyon, şişkinlik hissi, mide yanması ve diyare

# ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

- **Heparin:** Pıhtılaşma faktörlerini inhibe eder. Derin ven trombozu ve pulmoner embolinin önlenmesinde kullanılır.
- Sadece parenteral yolla kullanılır.
- Venöz trombus profilaksisinde, açık kalp ameliyatlarında ve hemodiyaliz sırasında kullanılır. İ.v. infüzyon şeklinde,(40 000 ünite heparin %5 lik 500 ml glukoz çözeltisi içinde), i.v. enjeksiyon şeklinde (6 saatte bir 10 000 ünite) veya s.c. (2x500 ünite) yolla uygulanabilir. Profilaktik amaçla sürekli i.v. infüzyon, i.v. enjeksiyon şeklinde uygulanır.

Ameliyatlardan önce ise s.c. yolla düşük dozda verilir. İ.m. yolla kullanılmaz.

Yan etki olarak aşırı kanamalar, osteoporoz (kemik dokusundan Ca++ kaybı) geçici saç dökülmesi yapabilir.

Alerjik kişilerde, aktif tüberkülozda kafa travması ve yeni ameliyat geçirenlerde kullanılmaz. Kanamalar görüldüğünde, ilaç kesilir ve 100 ünite heparin için 1-1.5 mg protamin sülfat (Protamin) yavaş i.v. enjeksiyon şeklinde uygulanır.

## **Oral Antikoagülanlar**

Sadece ağız yolundan kullanılırlar. Etkileri ilaç verilmeye başladıktan 2-3 gün sonra başlar; ilaç kesildikten birkaç gün sonraya kadar devam eder.

Vücutta K vitamini aracılığıyla oluşan bazı pıhtılaşma faktörlerinin sentezini engellerler.

Sadece in vivo olarak etki gösterir. İn vitro etkinliği yoktur.



Ŗu durumlarda bu ilaçlara karŖı duyarlılık artar:

K vitamini eksikliđi,

Hipertiroidi,

Konjestif Kalp yetmezliği,

YaŖlı hastalar,

Alkolikler ve karaciğer hastalığı olanlar.

Gebelik sırasında K vitaminine bağlı olarak yapılan faktörler arttığından, oral antikoagulanlara duyarlılık azalır.

Ancak heparin plasentayı geçemedięinden gebelerde daha güvenlidir.

Plazma proteinlerine yüksek oranda (%99) bağlanırlar ve aynı şekilde bağlanan diğer ilaçlarla etkileşirler.

Enterohepatik sirkülasyona girerler.

Venöz trombus profilaksisi ve akciğer embolisinde kullanılır.

Tedavi dozu protrombin zamanını normal değerin 1.5-2 katına çıkaracak şekilde ayarlanır. Tedavi sırasında sık sık protrombin zamanı ölçülmelidir. Eğer buna olanak yoksa oral antikoagulanlar kesinlikle kullanılmamalıdır.

Yan etki olarak, kanamalar, iştahsızlık, kaşıntı, saç dökülmesi yapabilir.

Plasentayı aşabilir ve bebekte zararlı etkiler yapabilir o nedenle gebelerde, peptik ülserlilerde, karaciğer ve böbrek yetmezliği durumlarında kullanılmamalıdır.

Oral antikoagulanlarla oluşan kanamalarda ilaç kesilir.

Oral veya parenteral yolla K vitamini preparatları verilir. Ayrıca taze tam kan veya dondurulmuş plazma infüzyonu yapılır.

# ANTİTROMBOSİTİK İLAÇLAR

- **Aspirin:** Trombosit agreasyonunu önler.
- **Yan Etkileri:** GI ülserasyon, kanama, hemoraji
- **Dipiridamol:** Trombosit agreasyonunu önler.
- **Yan Etkileri:** GI bozukluklar, sersemlik hissi, baş ağrısı
- **PGI2:** Trombus oluşumu insidansını düşürür. Anjina, pulmoner hipertansiyonda kullanılır.
- **Yan Etkileri:** GI bozukluklar, baş ağrısı, sersemlik

# TROMBOLİTİK İLAÇLAR

- **Streptokinaz, Ürokinaz, Anistrepiaz, TPA (Doku plazminojen aktivatörü):** Fibrin ve fibrinojenlerin yıkımını sağlar. İnfarktüs sonrası iskemide, koroner arterlerde ki trombus, pulmoner emboli, derin ven trombozunda kullanılır.
- **Yan Etkileri:** Kanama, nadiren anafilaktik reaksiyonlar

## PERİFERİK VAZODİLATÖRLER

Periferik vazodilatörler, perierik arter ve arteriyollerinin daralma ve tıkanmasına bağlı olan lokal dolaşım yetmezliklerinin tedavisinde kullanılırlar. Bu dolaşım yetmezlikleri şunlardır;

Vazospastik hastalıklar; lokal sempatik tonus artmasına bağlı olarak damarlarda oluşan spazm sonucu lokal iskemi gelişir. Örneğin Raynaud sendromu, akrosyanoz.

Arter çeperinde gelişen organik lezyonlar sonucu olan tıkanmalar; Arter çeperinde lipid toplanması, intima kalınlaşması, aterom plağı oluşması ve zedelenmiş endotelde trombus gelişmesi damarın lumenini daraltır ve tıkar.

## **Nilidrin (Dilatol)**

İskelet kaslarının damarlarındaki beta adrenerjik reseptörleri aktive eder. Kalbi de uyardığından ilerleyen angina pectoris akut myokard infarktüsü ve paroksizmal taşikardide kullanılmamalıdır.

## **Papaverin (Paver)**

Haşhaşta bulunan bir alkaloiddir. Büyük damarları gevşetir, bağımlılık yapmaz. Total periferik damar direncini düşürür. İ.v. kullanıldığında kinidin-benzeri etkisiyle ölümlere yol açabilir.

## **Dipiridamol (Drisentin, Persantin)**

Vazodilatör ve düz kas gevşetici etkileri vardır.

# KAYNAKLAR

- Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 10. Baskı, Hacettepe Taş, 2002.
- Bertram G. Katzung, Basic&Clinical Pharmacology, 7th edition, Appleton&Lange, 1998.
- Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Farmakoloji Ders Notları