



## BÖLÜM 4

### Kardiyovasküler Sistem Farmakolojisine Temel Bakış

Aylin ŞAFAK ARSLANHAN<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada ve ülkemizde önde gelen mortalite ve morbidite sebebidir (1,2). Bu nedenle hem primer koruma hem de tedavi için her geçen gün yeni farmakolojik ajanlar ortaya çıkmaktadır. Bu kitabın ilerleyen bölümlerinde kardiyovasküler ilaçlar detaylı olarak ele alınacağı için bu bölümde kardiyovasküler sistem hastalıklarına etki eden ilaç grupları genel özellikleri ile anlatılacaktır.

#### ANTIHIPERTANSİF İLAÇLAR

Hipertansiyon dünya sağlık örgütü verilerine göre dünyada en sık görülen kardiyovasküler hastalıktır (3). Akut bir şekilde ortaya çıkan yüksek tansiyon hayatı tehdit edici bir acil olduğu gibi uzun süreli arteriyel hipertansiyon vücudun birçok sisteminde uç organ hasarına neden olmaktadır (3,4).

Sağlıklı kişilerde kan basıncı kardiyak debi ile periferik direncin çarpımına eşittir ve kan basıncı otonom sinir sistemi, dolaşım sistemi ve böbrekleri içine alan nörohumoral mekanizmalar ile düzenlenir.

Otonom sinirler baroreflleksler üzerinden normal kan basıncını sürdürebilmek için renin-an-

jiyotensin- aldosteron sistemi dahil olmak üzere çeşitli hümorale mekanizmalar üzerinden etki gösterirler. Karotid baroreseptörler kan basıncı düşüşü ile uyarıldığında otonom sinirler aracılığı ile sempatik deşarj olur ve kalbin kontraktilitesi artar (5,6). Kan basıncı düştüğü ve böbreklere giden kan akımı azaldığı zaman böbrek korteksinden renin salgılanır. Renin anjiyotensinojenden anjiyotensin I oluşumunu sağlayan bir enzimdir. Anjiyotensin I daha sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiyotensin II ye dönüştürülür. Anjiyotensin II vazokonstriktör bir maddedir ve kan basıncının artmasını sağlar. Vazokonstriksiyon dışındaki görevi böbrek üstü bezlerinden aldosteron salınımını uyarmaktır. Aldosteron ise sodyum ve su geri emilimini artırarak kan basıncının korunmasına yardımcı olur. Bu hemodinamik etkilerinin yanı sıra anjiyotensin II vasküler yatakta hipertrofik, enflamatuvar ve protrombotik etkilere de sahiptir.

Kan basıncını düzenlemeye yardımcı bir diğer yolak endotel üzerinden salınan endotelin, serotonin ve tromboksan A2 gibi vazoaaktif maddelerdir (5). Antihipertansif ilaçlar tüm bu mekanizmaların farklı basamaklarına etki ederek hipertansiyonu kontrol altına alırlar.

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, draylinsafak@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6658-090

Klopidogrel, P2Y12 reseptörünü geri dönüşsüz olarak inhibe eden bir önilaçtır. Farmakolojik etkisi hastanın mevcut obezite ve diyabetes mellitus gibi hastalıklarına, ince bağırsaklarda bulunan ABCB 1 proteini polimorfizmine ve karaciğerde bulunan CYP450 enzim polimorfizmine bağlıdır (48).

Tikagrelor, P2Y12 reseptörlerini geri dönüşlü olarak inhibe eder. Etki başlangıcı klopidogrel göre daha hızlıdır. Diğer ajanlardan farklı olarak ön ilaç değil aktif ilaçtır (48).

Prasugrel, P2Y12 reseptörünü geri dönüşsüz olarak inhibe eden bir diğer ajandır. Etkisi daha hızlı başlar ve daha potenttir. Enzim polimorfizminden etkilenmez. Diğer ajanlar ile stent trombozu gelişen hastalarda tercih edilir. Ancak kanama riski yüksek hastalarda kullanılmaması en büyük dezavantajıdır (48).

Kangrelor, intravenöz olarak kullanılan yarı ömrü çok kısa olan (3-5 dakika) P2Y12 inhibitörüdür (48,49).

### Glikoprotein IIb / IIIa İnhibitörleri

Trombositler yüzeylerinde bulunan Gp IIb/IIIa reseptörleri ve fibrinojen aracılığı ile diğer trombositler ile agrege olurlar. Bu reseptörleri inhibe eden tirofiban, absiksimab ve eptifibatid trombosit agregasyonunu engellerler. Bu ilaçlar trombüs yükü fazla olan ST yükselmeli ve yükselmez miyokard enfarktüsü hastalarında intravenöz infüzyon olarak kullanılırlar (50, 52).

Antikoagülan ajanlar, etkilerini pıhtılaşma faktörlerinin sentezini engelleyerek ya da bu faktörleri inhibe ederek gösterirler. Oral ve parenteral yollarla kullanılan antikoagülan ilaçlar mevcuttur.

Varfarin, oral olarak kullanılan bir K vitamini antagonistidir. Dolayısıyla karaciğerde sentezlenen VII, IX, X, II, protein C ve S sentezlerini inhibe eder. Etkisi 48-72 saat aralığında başlar ve terapötik aralığı dar olan bir ilaçtır. Sürekli PT (Protrombin Zamanı) ve INR (International Normalized Ratio) takibi gerektirmesi kullanımını

zorlaştırmaktadır. İlaç ve besin etkileşimleri, yaş, metabolizmasında kullanılan enzimin genetik polimorfizmi varfarinin biyoyararlanımını etkilemektedir (51).

Rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban oral yollarla kullanılan faktör 10a inhibitörleridir. Pıhtılaşma kaskadının hem intrinsik hem de ekstrinsik yollarını inhibe ederler (51).

Unfraksiyone Heparin, etkinliğini antitrombin III ile kompleks oluşturarak gösterir. Heparin ve antitrombin kompleksi trombinin inhibe eder ve trombine bağlı trombosit agregasyonunu engeller. Sadece parenteral olarak kullanılan unfraksiyone heparin intravenöz veya subkutan uygulanır. Antidotu protamin sülfattır (51,52).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, heparinin depolimerizasyonu sonucu elde edilen direkt olmayan bir trombin inhibitörüdür. Plazma proteinlerine heparinden daha az bağlanır ve subkutan kullanımda biyoyararlanımları daha iyidir (51).

Fondaparinux sodyum ve bivaluridin parenteral yolla kullanılan diğer trombin inhibitörleridir (52).

Fibrinolitikler, oluşmuş olan pıhtının yıkımında kullanılan ilaçlardır. Alteplaz (tPA), endotelde endojen olarak da üretilen fibrini hidroliz eden bir enzimdir. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir. Tenekteplaz ve reteplaz diğer fibrinolitik ajanlardır ve aynı şekilde invitro olarak üretilirler. Streptokinaz ise bakteriyel bir proteindir ve hipersensitivite reaksiyonlarına sebep olabilir (52).

### KAYNAKLAR

1. ESC Klavuzları, Avrupa Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Klavuzu. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 2012; 40: 126-128
2. Martinez LG., Bucher L. (2005) Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome, Medical Surgical Nursing, Discover Books, USA. 784-785.
3. Williams B., Mancia G. et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104

4. Lewington S, Clarke R, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
5. Hall, John E. 2015. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Guyton Physiology. London, England: W B Saunders.
6. Toischer K, Rokita AG, Unsold B, et al. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload. *Circulation*. 2010;122(10):993–1003.
7. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26:1282–1289.
8. Volpe M, Mancía G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens* 2005;23:2113–2118.
9. Etehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967.
10. Dondo TB, Hall M, West RM et al. Beta-blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2710–2720.
11. Bakris LG, Sorrentino JM. Systemic Hypertension: Mechanisms, Diagnosis and Treatment Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine, Chapter 26, p 471-500
12. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:1321–1341.
13. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.
14. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen *Eur Heart J* 2014;35:1245–1254.
15. Williams RP, Manou-Stathopoulou V et al. 'Warm-up Angina': harnessing the benefits of exercise and myocardial ischaemia. *Heart* 2014;100:106–114.
16. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2383–2391.
17. Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. 2017;77:265-284.
18. Wei J, Wu T, Yang Q et al. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2011;146:4-12.
19. Shu de F, Dong BR et al. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:330-341.
20. Sorbets E, Steg PG, Young R et al. b-blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J* 2018;40:1399-1407.
21. Belardinelli L, Shryock JC, Fraser H. Inhibition of the late sodium current as a potential cardioprotective principle: effects of the late sodium current inhibitor ranolazine. *Heart* 2006;92 Suppl 4:6–14.
22. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510-1516.
23. McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016;2:266-272.
24. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7–11.
25. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146.
26. Brouwers FP, de Boer RA et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVENT. *Eur Heart J* 2013;34:1424-1431.
27. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:333-340.
28. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
29. Damman K, Gori M, Claggett B et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:489-498.
30. Zannad F, Ferreira JP et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396:819-829.
31. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449189.
32. Bohm M, Borer J, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11-22.
33. Ouyang AJ, Lv YN et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901-906.
34. Gustafsson F, Damman K, Nalbantgil S et al. Inotropic

- therapy in patients with advanced heart failure. A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2023 Apr;25(4):457-468. doi: 10.1002/ehfj.2814. Epub 2023 Mar 10. PMID: 36847113.
35. Biswas S, Malik AH, Bandyopadhyay D et al. Meta-analysis Comparing the Efficacy of Dobutamine Versus Milrinone in Acute Decompensated Heart Failure and Cardiogenic Shock. *Curr Probl Cardiol.* 2023 Aug;48(8):101245. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101245. Epub 2022 May 8. PMID: 35545181.
  36. Bouchez S, Fedele F, Giannakoulas G et al. Levosimendan in Acute and Advanced Heart Failure: an Expert Perspective on Posology and Therapeutic Application. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018 Dec;32(6):617-624. doi: 10.1007/s10557-018-6838-2. PMID: 30402660; PMCID: PMC6267661.
  37. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA.* 2020 Aug 4;324(5):488-504. doi: 10.1001/jama.2020.10262. Erratum in: *JAMA.* 2020 Nov 24;324(20):2107. PMID: 32749493.
  38. Teerlink JR, Diaz R, Felker et al. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021 Jan 14;384(2):105-116. doi: 10.1056/NEJMoa2025797. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185990.
  39. Costantini O. Basic Principles of Cardiac Electrophysiology. *Med Clin North Am.* 2019 Sep;103(5):767-774. doi: 10.1016/j.mcna.2019.04.002. PMID: 31378323.
  40. Vaughan Williams EM. Classification of antidysrhythmic drugs. *Pharmacol Ther B.* 1975;1(1):115-38. doi: 10.1016/0306-039x(75)90019-7. PMID: 772700.
  41. Kotadia ID, Williams SE, O'Neill M. Supraventricular tachycardia: An overview of diagnosis and management. *Clin Med (Lond).* 2020 Jan;20(1):43-47. doi: 10.7861/clinmed.cme.20.1.3. PMID: 31941731; PMCID: PMC6964177
  42. Manz M, Jung W, Lüderitz B. Einfluss von Magnesium auf anhaltende ventrikuläre Tachykardien [Effect of magnesium on sustained ventricular tachycardia]. *Herz.* 1997 Jun;22 Suppl 1:51-5. German. doi: 10.1007/BF03042655. PMID: 9333592.
  43. Rubin LJ. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 51A-54A.
  44. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237. Erratum in: *Eur Heart J.* 2023 Apr 17;44(15):1312. PMID: 36017548.
  45. Dembowski E, Freedman I, Grundy SM et al. Guidelines for the management of hyperlipidemia: How can clinicians effectively implement them *Prog Cardiovasc Dis.* 2022 Nov-Dec;75:4-11. doi: 10.1016/j.pcad.2022.11.009. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36395880.
  46. Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *Am J Manag Care.* 2017 Jun;23(9 Suppl):S139-S148. PMID: 28978219.
  47. Dulak J, Loboda A, Jazwa A et al. "Atorvastatin affects several angiogenic mediators in human endothelial cells" *Endothelium Sep-Dec 12 (5-6): 233-41 (2005).*
  48. Sharma R, Kumar P, Prashanth SP et al. Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease. *Cardiol Ther.* 2020 Dec;9(2):349-361. doi: 10.1007/s40119-020-00197-0. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32804330; PMCID: PMC7584687.
  49. De Luca L, Steg PG, Bhatt DL et al. Cangrelor: Clinical Data, Contemporary Use, and Future Perspectives. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jul 6;10(13) 022125. doi: 10.1161/JAHA.121.022125. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34212768; PMCID: PMC8403274.
  50. Hook KM, Bennett JS. Glycoprotein IIb/IIIa antagonists. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(210):199-223. doi: 10.1007/978-3-642-29423-5\_8. PMID: 22918732.
  51. January CT, Wann LS, Calkins H et al. 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 in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019 Jul 9;140(2):e125-e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665. Epub 2019 Jan 28. Erratum in: *Circulation.* 2019 Aug 6;140(6):e285. PMID: 30686041.
  52. Foussas S. Acute coronary syndromes. *Hellenic J Cardiol.* 2015 May-Jun;56(3):275-6. PMID: 26021255.