

## BÖLÜM 18

# VAZODİLATÖR VE ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR

Mahmut Sami TUTAR<sup>1</sup>

Vazodilatör ajanlar, primer olarak, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) akut hipertansif ve acil durumların tedavisi için kullanılmakla birlikte; miyokard iskemisi, sistemik ve pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavilerinde de önemli rol oynamaktadır (1).

### FİZYOLOJİ

Kan basıncı, kardiyovasküler sistemin tüm bileşenlerini içeren karmaşık bir fizyolojik nöro-hormonal sistem tarafından kontrol edilir (2, 3). Klinik uygulamada, sistemik kan basıncın ana düzenleyicisi olarak arteriyel dolaşım ön planda olup, ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB) ve kardiyak debinin belirlenmesinde venöz dolaşım da önem arz etmektedir. Periferik vasküler yapılar, hem arteriyel hem de venöz sistemler dâhil olmak üzere, vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon etkisiyle kan basıncının regülasyonunda rol oynar.

### Kalsiyum akışı

Hücre içi iyonize kalsiyum konsantrasyonu, vasküler düz kas tonusunun temel belirleyici-

si olup; artışı düz kas kasılmasına yol açarken, azalması ise düz kas gevşemesine neden olur. Adrenajik reseptörlerin uyarılması, kalsiyum akışının kontrolünde kilit nokta olup, voltaj kapılı kanalların aracılık ettiği membran potansiyelindeki değişikliklerle belirlenir.

### Endotelial Sistem:

Endotelium; NO, prostasiklin ve endotelin gibi maddeler salgılayarak kan basıncı regülasyonunda merkezi bir rol oynar (3). Endotelium tarafından sürekli salınmakta olan bu maddeler, bölgesel otheregülasyonun da bir parçasıdır (4). L-arginin tarafından sentezlenen NO, hemen yakınındaki düz kasın içine difüze olur, guanilat siklazın aktivasyonu yoluyla siklik guanozin monofosfatı (cGMP) artırarak düz kas gevşemesi ve vazodilatasyonunu sağlar. Prostatiklin, araşidonik yolla sentezlenmekte olup vasküler tonus regülasyonunda minimal bir rolü vardır. Endotelinler, vasküler düz kas içindeki intraselüler kalsiyumun artışıyla ilişkili endotel kaynaklı vazokonstriktör peptitlerdir. Vasküler düz kas içindeki endotelin reseptörlerine bağlanırlar ve genellikle doku hipoksisine, anjiyotensin II ve

<sup>1</sup> Uzm.Dr., Anesteziyoloji ve Reanimasyon Konya Numune Hastanesi, masatu42@gmail.com

masından sonra beta blokörlerle tedavi edilir (16). Magnezyum sülfat, feokromositomanın perioperatif tedavisinde faydalıdır (10).

### Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği, hipertansif bir acil durum nedeni veya sonucu olabilir. Hemodiyaliz hastaları (özellikle eritropoetin tedavisi alan hastalar) ve böbrek nakli hastalarında (özellikle de siklosporin veya kortikosteroid alan hastalar) genellikle şiddetli hipertansiyon ortaya çıkar. Şiddetli hipertansiyona eşlik eden yeni başlayan böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyon bozukluğunu artırmadan kan basıncı kontrol edilmelidir. Kalsiyum kanal blokörleri, fentolamin veya prazosin gibi ilaçlar böbrek kan akımını koruyabilmesi sebebiyle bu hastalarda uygundur. ACEİ ve diüretikler, böbrek fonksiyonu stabilize edilinceye veya iyileşene kadar dikkatli kullanılmalıdır. Akut böbrek yetmezliğinin iyileşme evresindeki hastalar genellikle hipertansiftir. Bu normal bir fizyolojik cevap olup miyokard iskemisi veya serebral iskemiyeye neden olmadıkça tedavi edilmemelidir.

### Preeklampsi ve Eklampsi

Bebeğin ve plasentanın doğurtulmasının yanı sıra parenteral magnezyum sülfat uygulaması pre-eklampsinin eklampsiye (nöbetler ve ensefalopatinin bozulmasına neden olarak) ilerlemesini önlemek için tercih edilen tedavi yöntemidir. Kritik hastalarda gebelik sırasında veya doğumdan hemen sonra şiddetli hipertansiyon tedavisi için önerilen ilaçlar labetalol, hidralazin ve nifedipindir (34). ACEİ ve ARB gebelikte kontrendikedir.

### İlaç Etkileşimleri

Antihipertansif tedavinin aniden kesilmesini takiben ciddi rebound hipertansiyon ortaya çıkabilir. Bu sendromla ilişkili ilaçlar arasında klonidin, metildopa, beta blokörler, guanetidin ve

diüretikler bulunur. Rebound derecesi; ilacın geri alımı, dozu, renovasküler ve kalp fonksiyonlarına bağlıdır. Antihipertansif ilaçlar, tedavi süresince hastanın durumuna ve yönetilen hipertansiyon derecesine göre tekrar gözden geçirilmelidir. Monoamin oksidaz inhibitörlerinin indirekt sempatomimetikler, narkotikler ve tiramin içeren yiyecekler etkileşimi, hipertansif bir acil durumla sonuçlanabilir. Bu durum en iyi şekilde alfa ve/veya beta blokörlerle hızlıca tedavi edilir.

### KAYNAKLAR

1. Paula S, Tabet MR, Ball WJ. Interactions between Cardiac Glycosides and Sodium/Potassium-AT-Pase: Three-Dimensional Structure-Activity Relationship Models for Ligand Binding to the E2-Pi Form of the Enzyme versus Activity Inhibition. *Biochemistry*. 2005;44(2):498-510.
2. Cohn Jay N. Left Ventricle and Arteries. *Hypertension*. 2001;37(2):346-9.
3. Grgic I, Kaistha BP, Hoyer J, et al. Endothelial Ca<sup>++</sup>-activated K<sup>+</sup> channels in normal and impaired EDHF-dilator responses--relevance to cardiovascular pathologies and drug discovery. *Br J Pharmacol*. 2009;157(4):509-26.
4. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2007;7:803.
5. Magder S, De Varennes B. Clinical death and the measurement of stressed vascular volume. *Critical Care Medicine*. 1998;26(6):1061-4.
6. Bakris GL. Combined Therapy With a Calcium Channel Blocker and an Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008;10(s1):27-32.
7. Ritchie LD, Campbell NC, Murchie P. New NICE guidelines for hypertension. *BMJ*. 2011;343:d5644.
8. Varon J. Treatment of Acute Severe Hypertension. *Drugs*. 2008;68(3):283-97.
9. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 2007;369(9558):306-18.
10. Rabi DM, Khan N, Vallee M, et al. Reporting on sex-based analysis in clinical trials of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker efficacy. *Can J Cardiol*. 2008;24(6):491-6.

11. Pacher P, Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? *Current pharmaceutical design*. 2004;10(20):2463-75.
12. Zeng R, Dietzel W, Witte F, et al. Progress and challenge for magnesium alloys as biomaterials. *Advanced engineering materials*. 2008;10(8):B3-B14.
13. Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9321):1877-90.
14. Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL, et al. Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma. *Drug safety*. 2007;30(11):1031-62.
15. Mees SMD, Algra A, Vandertop WP, et al. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9836):44-9.
16. Clifford PS, Hellsten Y. Vasodilatory mechanisms in contracting skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2004;97(1):393-403.
17. Rose MJ, Fry NL, Marlow R, et al. Sensitization of ruthenium nitrosyls to visible light via direct coordination of the dye resorufin: trackable NO donors for light-triggered NO delivery to cellular targets. *Journal of the American Chemical Society*. 2008;130(27):8834-46.
18. Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Critical care medicine*. 2004;32(9):1825-31.
19. Watson KE. Cardiovascular risk reduction among African Americans: a call to action. *Journal of the National Medical Association*. 2008;100(1):18-27.
20. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *The Lancet*. 2005;366(9486):665-75.
21. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-e239.
22. DeWire SM, Violin JD. Biased ligands for better cardiovascular drugs: dissecting G-protein-coupled receptor pharmacology. *Circulation research*. 2011;109(2):205-16.
23. Stone PH. ACE inhibitors reduce mortality and cardiovascular endpoints in stable coronary artery disease. *ACP journal club*. 2006;145(2):32.
24. Damjanovi M, Barton M. Fat intake and cardiovascular response. *Current hypertension reports*. 2008;10(1):25-31.
25. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1):1S-23S.
26. Banerji A, Clark S, Blanda M, et al. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2008;100(4):327-32.
27. Chrysant SG. Using Fixed-Dose Combination Therapies to Achieve Blood Pressure Goals. *Clinical Drug Investigation*. 2008;28(11):713-34.
28. Jezova M, Armando I, Bregonzio C, et al. Angiotensin II AT1 and AT2 receptors contribute to maintain basal adrenomedullary norepinephrine synthesis and tyrosine hydroxylase transcription. *Endocrinology*. 2003;144(5):2092-101.
29. Coombes ID, Sanders DC, Thiele JM, et al. The extended role of the clinical pharmacist in the management of heart failure and acute coronary syndromes. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2002;32(1):17-23.
30. Auerbach AD, Goldman L.  $\beta$ -Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *Jama*. 2002;287(11):1435-44.
31. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2007;334(7597):779.
32. Donahoe M. Acute respiratory distress syndrome: A clinical review. *Pulmonary Circulation*. 2011;1(2):192-211.
33. Eisenhofer G, Januszewicz A, Pamporaki C, et al. *Endocrine Hypertensive Emergencies. Endocrine and Metabolic Medical Emergencies: A Clinician's Guide*. 2018:355.
34. Naylor JD, Olson MM. *Critical care obstetrics and gynecology. Critical care clinics*. 2003;19(1):127-49.
35. Vaughan C, Delanty N: Hypertensive emergencies. *Lancet (London, England)*. 2000;356:411-7.
36. Endres M, Heuschmann PU, Laufs U, et al. Primary prevention of stroke: blood pressure, lipids, and heart failure. *European heart journal*. 2011;32(5):545-52.

37. Ahmad F, Cheshire N, Hamady M. Acute aortic syndrome: pathology and therapeutic strategies. *Postgraduate medical journal*. 2006;82(967):305-12.
38. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(11):4069-79.

39. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, et al. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;72(3):394-401.