

Antianjinal ilaçlar

Prof. Dr. Öner Süzer
www.onersuzer.com
osuzer@istanbul.edu.tr

Son güncelleme: 02.10.2006

Konuşma planı

- Bu konuda anlatılacak ilaçların toplu tanıtımı
- Koroner akım ve anjina pektoris hakkında temel bilgiler
- Antianjinal ilaçlar hakkında bilgi

Nitratlar ve nitritler

- Amilnitrit (*Aspirols*)
- İsosorbit dinitrat (Isordil, Cardioket)
- İsosorbit mononitrat (Monoket)
- Nitrogliserin (Nitroderm TTS, Perlinganit, Nitrolingual)
- Pentaeritritol tetranitrat (Danitrin)

3

β -blokerler

- Propranolol (Dideral) ve diğeri

4

L-tipi voltaja duyarlı kalsiyum kanal blokerleri

- Amlodipin (Norvasc)
- Bepridil (*Vasacor*)
- Diltiazem (Diltizem)
- Mibefranil (preparatı yok)
- Nifedipin (Adalat Crono)
- Verapamil (Isoptin)

5

Diğer antianjinal ilaçlar

- Flunarizin (Sibelium)
- Kromakalim (preparatı yok)
- Pinasidil (*Pindac*)
- Ranolarizin (preparatı yok)
- Trimetazidin (Vastarel)

6

Koroner iskemi, anjina, enfarktüs ve antianjinal tedavi

- Kalp dokusu, oksijene ihtiyacı bakımından vücuttaki pek çok organa göre daha az kanlanır.
- Koroner akım esas olarak fiziksel faktörler (örn. transmural basınç), vazodilatör metabolitler, koroner arter O₂ konsantrasyonu ve lokal olarak adenozin tarafından kontrol edilir.
- Akımın düzenlenmesinde otonomik inervasyon daha az önemlidir.

7

Majör kardiyovasküler risk faktörleri

- **Yaş:** Erkeklerde 55 yaş, kadınlarda 65 yaş üstü.
- **Aile öyküsü:** 1. dereceden erkek akrabada 55 yaş, kadın akrabada 65 yaştan önce koroner arter hastalığı oluşması.
- **Sigara:** Aktif veya pasif içicilik.
- **Hipertansiyon:** Arteriyel kan basıncının 140/90 (sistolik/diyastolik) mm Hg ve üstünde olması ya da antihipertansif ilaç kullanıyor olmak.
- **Hiperkolesterolemi:** Total kolesterolün 200 mg/dL'den, LDL'nin 130 mg/dL'den fazla olması.
- **Düşük HDL seviyeleri:** HDL kolesterolün erkeklerde 40, kadınlarda 50 mg/dL'den az olması.
- **Obezite:** İdeal kilonun tesbiti için ise vücut kitle indeksi (*body mass index*, BMI), vücut ağırlığı/boyun karesi (kg/m²) iyi bir ölçüttür, bu değer 25'in altında olması arzulanır. BMI ≥ 30 kg/m² olması kardiyovasküler risk faktörüdür.
- **Fiziksel inaktivite** (sedanter yaşam)
- **Diabetes mellitus**
- **Mikroalbuminüri** (veya glomerüler filtrasyon hızının <60 mL/dakika olması)

8

Koroner kalp hastalığının değiştirilebilir risk faktörleri

- Sigara
- Dislipidemi
- Hiperglisemi
- Hipertansiyon
- Diyet
- Alkol alımı
- Stresli ve hareketsiz yaşam tarzı.

9

Sendrom X (metabolik sendrom)

Aşağıdaki 5 risk belirleyicisinden üçünün bulunması kişinin koroner kalp hastalığı riskini anlamlı ölçüde yükseltir:

- Erkeklerde göbek çevresinin 102 cm'den, kadınlarda 88 cm'den geniş olması.
- HDL kolesterolün erkekte 40, kadında 50 mg/dL'den az olması.
- 8 saat açlıktan sonra trigliseritlerin 150 mg/dL'ye eşit veya daha fazla olması.
- Arteriyel kan basıncının 130/85 (sistolik/diyastolik) mm Hg'ye eşit veya daha yüksek olması.
- Diabetes mellitus ya da glukoz intoleransı.

10

Anjina pektoris

- Kalpte iskeminin başlamasıyla hasta göğüs ağrısı hisseder (anjina pektoris).
- İskeminin uzaması sonucu, Ca^{2+} hücre içinde artarak hücre ölümüne ve aritmilere sebep olur (miyokard infarktüsü).

11

Stabil anjina

- Koroner arterin ateroma bağlı sabit daralması sonucu oluşur.
- Uzun dönemde ateromun gelişmesini önleyen, ateromu geriletken ilaçlar ve yöntemler fayda sağlar.
- Stabil anjina sonucu oluşan ağrı egzersizin durdurulmasından birkaç dakika içinde kesilir, sublingual nitrogliserin bu süreyi kısaltır.

12

Stabil anjina ataklarının sayısını azaltan ajanlar

- **Organik nitratlar** (oral isosorbit dinitrat, transdermal nitrogliserin)
- **Ca²⁺ kanal blokerleri** (diltiazem, amlodipin vb.)
- **β -adrenerjik antagonistler** (propranolol, atenolol, metoprolol vb.)

13

Anstabil anjina

- Koroner arter aterom plağı üzerinde trombosit-fibrin trombüsü oluşumu sonucu oluşur.
- En önemli ilacı miyokard infarktüsü insidansını azalttığı için günde 75-150 mg aspirindir.
- Bu durumda nitrogliserinin intravenöz infüzyonu ağrıyı rahatlatmakta çok etkilidir. Anstabil anjinası olan hastalarda stabil anjina için kullanılan ilaçlar kullanılır, ancak bu hastaların büyük çoğunluğuna invaziv girişimlerin uygulanması gerekir (balon, stent, bypass gibi).

14

Prinzmetal (varyant) anjina

- Sık rastlanılmayan bir durumdur ve aterom plağı yerleşmiş bir koroner arterde spazm sonucu oluşur.
- Atakların sıklığı ve şiddeti organik nitratlar ve Ca^{2+} kanal blokerleri tarafından azaltılırken, β -adrenerjik antagonistler, vazospazmı ve ağrıyı arttırabilir.

15

Anjina sıklığını, şiddetini arttırabilen bazı ilaçlar

α blokerler	Minoksidil
Aşırı doz tiroksin	Nifedipin
β blokerlerin bırakılması	Oksitosin
Ergotamin	Sumatriptan
Hidralazin	Vazopresin
Metiserjid	

16

Antianjinal ilaçlar

17

Nitratlar ve nitritler

- Nitratlar nitrik asidin (HNO_3) esterleridir:
 —C—O—NO_2 .
- Nitritler ise nitroz asidin (HNO_2) esterleridir:
 —C—O—NO .
- Vücutta nitratlar, nitrat redüktaz vasıtasıyla , nitritlere dönüşebilirler.

18

Nitrat ve nitritlerin etki mekanizmaları

- Nitritler asidik pH'da NO oluştururlar. Nitratlar nonenzimatik redüksiyon sonucu NO ortaya çıkartırlar. Oluşan NO hücre içinde cGMP üretimini artırır ve sonuçta kontraktıl proteinler ve kalsiyum regülasyonuna etki eder.
- Nitratlar ve nitritler güçlü vazodilatördürler. Kapasitans damarlarına etki ederek önyükü azaltırlar. Anjinadaki etkinlikleri kısmen kalbin yükünü azaltmalarına, kısmen de koroner vazodilatasyona (özellikle kollaterallerin açılmasına) bağlıdır.

19

Nitrat ve nitritlerin kullanımları

- Anjina pektoris tedavisinde ve kalp yetmezliği tedavisinde özellikle ACE inhibitörü kullanılmayan hastalarda önyükü düşürmek için kullanılırlar.
- Varyant anjinada kasılan koroner damarın genişlemesi fayda sağlar (bu amaçla İV nitrogliserin kullanılır).
- Nitratların ve nitritlerin etkilerine tolerans oluşur.
- Başka düz kasları gevşetici etkileri (uterus, safra yolları) araştırılmaktadır.

20

Önemli nitratlar

- **Nitrogliserin** (gliseril trinitrat), hızlı antianjinal etkileri için sublingual kullanılır (Nitrolingual sprej). TTS preparatları uzun etkilidir. Acil durumlar için İV preparatları vardır (Perlinganit).
- **İsosorbit dinitrat**, uzun etkilidir, profilaksi için kullanılır. Ayrıca, hızlı antianjinal etki için sublingual ve intravenöz preparatları da vardır.
- **İsosorbit mononitrat** da benzer etkilidir ve profilaksi için kullanılır.

21

Diğer nitratlar

- Eritritil tetranitrat ve pentaeritritol tetranitrat uzun etkilidir ve oral yoldan kullanılır.
- Propatilnitrat ve mannitol heksanitrat da diğer nitratlardandır.

22

Önemli nitritler

- **Amilnitrit** ve diğer ilişkili nitritler, volatil sıvılardır, suda çok az çözünürler, kısa etkilidir ve inhalasyonla uygulanırlar.

23

Nitrat ve nitritlerin yan etkileri

- Çok ciddi değildir, başlangıçta baş ağrısı, hipotansiyon görülebilir. Yüksek dozları methemoglobinemi yapabilir. Bu durum özellikle nitritlerle ortaya çıkar.
- Methemoglobinemi çok şiddetli ise intravenöz metilen mavisi verilmelidir. Nitritlerin bu yan etkisinden siyanür zehirlenmesini tedavi etmek için yararlanılır.

24

Anjina tedavisinde nitratların yararlı ve zararlı etkileri	
Potansiyel yararlı etkiler	Sonuç
Ventriküler hacim azalması Arteriyel basınç azalması Ejeksiyon zamanının azalması	Miyokard oksijen gereksiniminin azalması
Epikardiyal koroner arterlerde genişleme	Koroner arter spazmının azalması
Kollateral akımın artması	İskemik miyokarda perfüzyonun düzelmesi
Sol ventrikül diyastolik basıncının azalması	Subendokardiyal perfüzyonun düzelmesi
Potansiyel zararlı etkiler	Sonuç
Refleks taşikardi Kasılmada refleks artma	Miyokard oksijen gereksiniminin artması
Taşikardiye bağlı diyastolik perfüzyon zamanının kısalması	Miyokard perfüzyonunun azalması
Kaynak 2 Tablo 12.2 temel alınarak hazırlanmıştır.	

25

Nitrat ve nitritlerin kontrendikasyonları

- Glokom, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, kalp tamponadı, sağ ventrikülü de içine alan inferior miyokard enfarktüsü, hipovolemiye sekonder düşük kardiyak output, kafa içi basınç artışı, arteriyel hipoksemi ve kor pulmonale, mitral kapak prolapsusu.

26

Kalsiyum kanal blokerleri I

Kalsiyumun hücre içine girişi iki ana yolla gerçekleşir:

- Voltaj kapılı kalsiyum kanalları.
- Na⁺/Ca²⁺ değişimi.

27

Kalsiyum kanal blokerleri II

- L tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarını bloke ederler.
- Verapamil, diltiazem ve dihidropiridinlerle (örneğin nifedipin, amlodipin) temsil edilen üç ana tipi vardır.
- Esas olarak kalp kası ve düz kasa etki ederler.

28

Tablo 11.2: Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının tipleri, doku lokalizasyonları ve blokerleri.

Tip	Bulunduğu yer	Blokerleri
L	Kaslar (kalp kası, düz kas, iskelet kası), nöronlar, endokrin hücreler, retina	Verapamil, dihidropiridinler, Cd ²⁺
T	Kalp kası, nöron hücre gövdeleri ve dendritleri	sFTX, flunarizin, Ni ²⁺
N	Nöron sonlanmaları ve dendritler	Omega konotoksin (ω -CTX-GVIA), Cd ²⁺
P/Q	Nöron sonlanmaları ve dendritler	ω -CTX-MVIIIC, agatoksin (ω -AGA-IVA)
R	Nöron hücre gövdeleri ve dendritleri	SNX-482

29

Kalsiyum kanal blokerleri III

- Kalp ve düz kas arasında selektiviteleri şu şekildedir:
- Verapamil rölatif olarak kardiyoselektiftir.
- Nifedipin (ve diğer dihidropiridinler) rölatif olarak düz kas selektiftir.
- Diltiazem ikisinin arasındadır.

30

Kalsiyum kanal blokerleri IV

- Vazodilatör etkileri (özellikle dihidropiridinler, nifedipin, amlodipin ve diğerleri) esas olarak rezistans damarları üzerinedir, bu şekilde afterloadı azaltırlar.
- Kalsiyum kanal blokerleri aynı zamanda koroner damarları da dilate ederler, bu durum varyant anjinada faydalıdır.
- Kalsiyum antagonistleri miyokard infarktüsü sonrasında beklenen yararı gösterememişlerdir. Hatta mortaliteyi olumsuz etkilemeleri nedeniyle infarktüs sonrası özellikle ilk 4 hafta içinde kullanımları çok kısıtlıdır.

31

Kalsiyum kanal blokerleri V

- Kalpte (verapamil, diltiazem) antiaritmik (özellikle atrial taşikardilerde), negatif inotropik ve AV iletimi bozucu etkileri vardır. Kalbin oksijen kullanımını azaltırlar.
- Antiaritmik tedavide, anjina ve hipertansiyonda kullanılırlar.

32

Kalsiyum kanal blokerlerinin kullanım alanları							
Tedavide kullanım	Verapamil	Diltiazem	Nifedipin	Felodipin	İsradipin	Amlodipin	Nikardipin
Hipertansiyon	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Anjina	😊	😊	😊	😞	😞	😊	😊
Supraventriküler taşiaritmi	😊	😊	😞	😊	😞	😊	😊
Hafif ve orta KKY'de güvenli	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
β-blokerlerle birlikte kullanımı güvenli	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊

😊 sık kullanılan ilaçlar; 😞 daha az kullanılan ilaçlar; 😞 kullanılmayan ilaçlar. (KKY=konjestif kalp yetmezliği)
Kaynak 9 Şekil 19.12 temel alınarak hazırlanmıştır.

33

Kalsiyum kanal blokerlerinin yan etkileri

- Baş ağrısı, kabızlık (verapamil), ayak bileğinde ödem (dihidropiridinler), jinekomasti, gingival hiperplazi.
- Özellikle verapamil ve diltiazemle kalp yetmezliği ve kalp bloğu riski vardır.

34

β -blokerlerin antianjinal kullanımı I

- β -blokerler (örn. propranolol, metoprolol, pindolol) taşikardiyi kontrol ederek kalbin diyastolde geçirdiği süreyi, böylece de koroner akımı arttıırırlar.
- Kalbin işini azaltmaları kalbin ihtiyacı olan oksijeni azatır. Böylece hem oksijen sunumunu hem de oksijen tüketimini azaltarak antianjinal etki gösterirler.

35

β -blokerlerin antianjinal kullanımı II

- β -blokerlerin miyokard infarktüsü geçirmiş hastalara akut olarak verildiğinde çok az faydası olduğu, ancak aritmeye bağlı ölümleri uzun dönem kullanımı sonucu azalttığı bilinmektedir.
- Anstabil anjinalı hastalardaki iskemik hasarı azaltır. Miyokard infarktüsünü takiben reinfarktüs ve disritmilere karşı koruma amaçlı diğer β -blokerlere göre daha avantajlı olan karvedilol kullanılır.
- Karvedilolun vazodilatör ve antioksidan özellikleri de vardır.

36

Diğer antianjinal ilaçlar

37

Antiiskemikler

(flunarizin, trimetazidin, ranolarizin)

- Piperazin grubundan olan bu ilaçların da Ca^{2+} kanal bloker etkileri vardır.
- Öncü çalışmalarda antiiskemik/sitoprotektif etkilerine rastlanmıştır. Bu etkiler büyük klinik çalışmalarla henüz kanıtlanamamıştır.
- Trimetazidin ayrıca Ménière hastalığı gibi sensorinöral dokularda iskemi oluşan durumlarda da kullanılır.

38

K⁺ kanal aıcılari

(kromakalim, pinasidil, nikorandil)

- Erken alıřmalar kromakalim ve pinasidilin vazodilatör etkilerinin antihipertansif ve antianjinal etkilerinin olduđunu göstermiřtir.
- Bu ilaçlar ayrıca bronşlar dahil olmak üzere diğer düz kasları da gevşetirler.

39

Diğer vazodilatörler

- Benziadoron, fendilin, fenheksilin, heksobendin, karbakromen, kellin, lidoflazin, linsidomin, molsidomin, oksifedrin, pirsidomin, tenitramin, tolmeksoksit ve visnadin de vazodilatör etkileri nedeniyle antianjinal olarak denenmiřlerdir.

40

Tablo 11.3: Kronik hastalığı olanlarda anjina tedavisinde sık kullanılan ilaçlar.

Eşlik eden hastalık	Uzun etkili nitrat	β -blokerler	Ca ²⁺ kanal blokerleri
Yok	😊	😊	😊
Yakında geçirilmiş MI	😊	😊	😞
Astım, KOAH	😊	😞	😊
Hipertansiyon	😊	😊	😊
Diyabet	😊	😞	😊
Kronik böbrek hastalığı	😊	😊	😊
Hiperlipidemi	😊	😞	😊

😊 sık kullanılan ilaçlar; 😞 daha az kullanılan ilaçlar; 😞 kullanılmayan ilaçlar.
Kaynak 9 Şekil 18.4 temet alınarak hazırlanmıştır.

41

Tablo 11.4: Antianjinal ilaçların kardiyovasküler etkilerinin karşılaştırması. Eğer nitratlarla birlikte Ca²⁺ kanal blokerleri veya β -blokerler kullanılırsa kan basıncı ve kalp hızı azalır, diyastol sonu hacim, kalp kasılması ve ejeksiyon zamanı değişmez.

Etkiler	Nitratlar	β -blokerler	Ca ²⁺ kanal blokerleri		
			Nifedipin	Verapamil	Diltiazem
Kan basıncı	↓	0 veya ↓	↓↓	↓	↓
Kalp hızı	↑*	↓↓	↑↑*	↓	↓
Kalp kasılması	↑*	↓	↑*	↓	↓
Kardiak output	0 veya ↑*	↓	↑↑	↓	↓
Santral venöz basınç	↓↓	↑	↓	↓↓	↓
Diyastol sonu hacim	↓	↑	↑	↑	↑
Ejeksiyon zamanı	↓	↑	↑	↑	↑
Periferik direnç	0 veya ↓	↑	↓↓	↓	↓
Koroner kan akımı	0	0 veya ↓	↑↑	↑	↑↑

* Refleks artma

42

Gelecek ders...

43

Vazoaktif peptitler ve ilaçlar

Prof. Dr. Öner Süzer
www.onersuzer.com
osuzer@istanbul.edu.tr

Teşekkürler

45