



# KALP-DAMAR SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR


Prof. Dr. Özlem Temiz-Arpacı

Ankara Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı




## KALP YETMEZLİĞİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Kalp fonksiyonel olarak sol ve sağ kalp olarak ayrılabilir. Bunların her biri bir karıncık ve bir kulakçık içermektedir. Perikardla çevrilmiş olan kalbin iç tabakası epikardiyum adını alır. Miyokard kalp kasıdır ve çizgili kasa benzer. Kalp kan pompalama görevini, ritmik kasılmalar (sistol) ve gevşemelerle (diastol) yapar. Kalp, arter ve venlerden oluşan bu sistem kalp-damar sistemi (kardiyovasküler sistem) olarak adlandırılır. Kalple ilgili rahatsızlıklar; kalbin kendisi ile (aritmi, kalp yetmezliği, koroner damar tıkanıklıkları=angina pectoris) olabildiği gibi, dolaşım sistemi ile ilgili bozukluklar (arter tıkanıklıkları, venöz yetmezlikleri, hipertansiyon ve hipotansiyon) olarak ta karşımıza çıkmaktadır. Tüm bu rahatsızlıklarda kullanılan ilaçlar **kardiyovasküler sisteme etkili ilaçlar** olarak bilinir. Diğer taraftan, kalp-damar sistem hastalıkları arteriyel ve venöz hastalıklar gibi doğrudan kalple ilgili olabildiği gibi, üriner sistemle de ilgili olabilir.




Bu sebeple kalp-damar sistemine etkili ilaçlar aşağıdaki gruplar altında incelenmektedir:

1. Kap yetmezliğinde kullanılan ilaçlar
2. Antiaritmik ilaçlar
3. Antianginal ilaçlar
4. Periferik vazodilatörler
5. Antihipertansif ilaçlar
6. Antihipotansif ilaçlar
7. Antihiperlipidemik ilaçlar
8. Kan ve hemopoietik sistem ilaçları
9. Diüretikler
10. Su-elektrolit dengesi bozukluklarında kullanılan ilaçlar
11. Asit-baz dengesi bozukluklarında kullanılan ilaçlar




Konjestif kalp yetmezliği; koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve diabetes mellitus olmak üzere çok sayıda kalp ve damar hastalığının son döneminde ortak komplikasyon olarak oluşan klinik bir sendromdur ve ileri yaşlarda sıklıkla karşılaşılır.




Konjestif kalp yetmezliğinde klinik olarak, kalp dokularının gereksinim duydukları oksijen ve diğer maddeleri yeterli derecede taşıyacak miktarda kan pompalanamamaktadır. Kalp disfonksiyonu (sol ventrikül disfonksiyonu), egzersize karşı toleransın azalması, nefes darlığı, ventriküler aritmi insidansında artma görülmektedir. Kan akımının azalması yanında akciğer ve sistemik dolaşımda konjestiyon (aşırı kanlanma) oluşmakta, kalp debisi düşmekte ve ventriküler miyokardında hipertrofi (hücre hacmi büyümesi) meydana gelmekte ve akciğer konjestiyonu ve ödem görülmektedir.

Kalp yetmezliği gelişirken, yetmezliğini kompanse etmek için vücuttaki nörohormonal mekanizmalar faaliyete geçer. Sempatik sinir etkinliği artar, damarların sempatik tonusu ve adrenal medulladan kateşolamin salgılanması artar, plazmada epinefrin ve norepinefrin düzeyi yükselir, taşikardi ve periferik damarlarda vazokonstrüksiyon görülür.



Konjestif kalp yetmezliğinde kullanılan ilaçlar (pozitif inotrop etkili ilaçlar) hemodinamik (Kan basıncıyla ilgili) bozuklukları ve onların sonuçlarını düzeltirler. Bu grup ilaçlar şu alt gruplara ayrılabilirler:

1. Kalp glikozitleri (dijitaller)
2. Vazodilatör ilaçlar ve sempatomimetikler
3. Ksantin Türevi kardiyotonik ilaçlar
4. Diüretikler
5. ACE inhibitörleri
6. Fosfodiesteraz türevleri




Kalp yetmezliği tedavisine başlamadan önce yetmezliğin dijitale cevap veren bir türde yetmezlik olup olmadığı ve dijitale duyarlı ise yetmezliğin derecesi değerlendirilmelidir. İstirahat veya fiziksel aktivite sırasında semptom veren olgularda dijital ve diüretik tedavisi uygulanır. Gerekiyorsa bunlara ACE inhibitörü veya vazodilatör bir ilaç eklenir. Vazodilatör olarak izosorbit dinitrat ve hidralazin kombinasyonu veya pirazosin sıklıkla kullanılır.

## 1. Kalp Glikozitleri (Dijitaller):

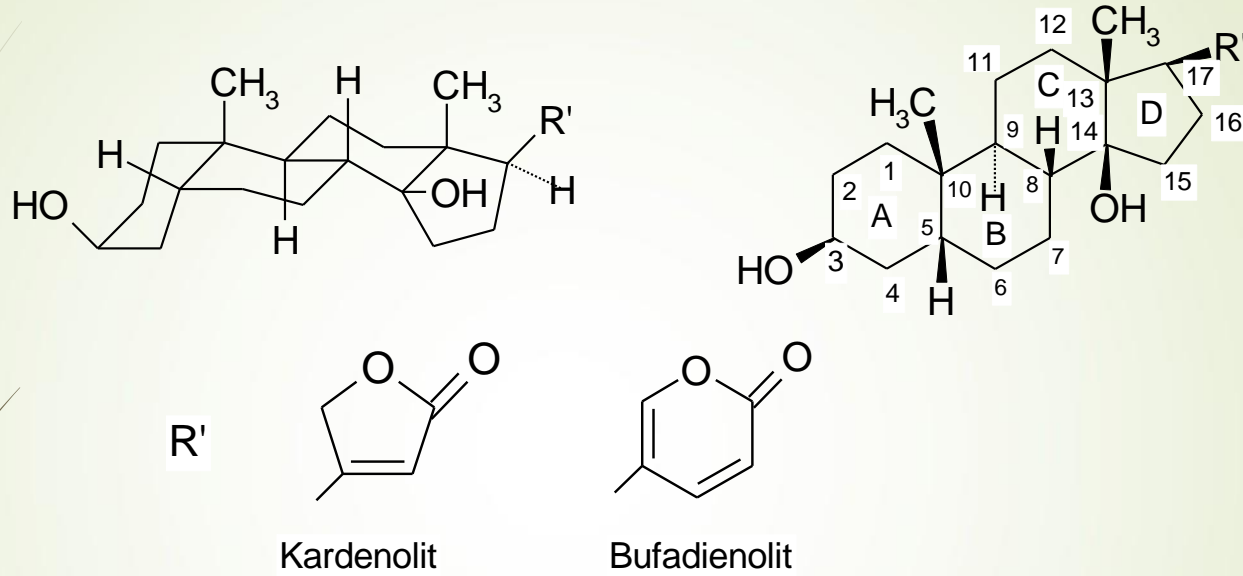
Dijitalis (yüksük otu) türlerinden elde edilen glikozitler, kalp adalesinin kasılma gücünü arttırıp, pozitif inotrop etki göstermekte ve kalbi kuvvetlendirmektedir. Kalp glikozitleri, kural olarak kalp debisindeki azalmayla birlikte görülen ve ventriküllerin sistolik fonksiyonunun bozulduğu kronik kalp yetmezliği tiplerinin tedavisinde kullanılırlar. Atriyum fibrilasyonu ve kombine kalp yetmezliği dijitalerin en etkili olduğu endikasyonlardır. Ayrıca koroner (iskemik) kalp hastalığına bağlı düşük debili yetmezliğin başlangıcında, hipertansiyona bağlı olarak gelişen düşük debili kalp yetmezliğinde kullanılırlar.





Kalp glikozitleri yapısal olarak iki kısımdan oluşurlar. Birinci kısım pozitif inotrop etkiden sorumlu steroid iskeleti taşır ve genin veya aglikon adını alır. Siklopentanoperhidrofenantren yapısındadır ve uzaysal konformasyonları U şeklindedir. A-B ve C-D halkaları cis, B-C halkası *trans* şeklinde bağlanmıştır. İkinci kısım ise şeker moleküllerinden oluşmuştur, aglikon kısmın A halkası 3 numaralı konumda,  $\beta$ -pozisyonunda bulunan hidroksil grubu üzerinde taşınan bu oligosakkaritler, moleküle farmakokinetik özelliğini kazandırır.

Kalp glikozitleri aglikonlarındaki (bir glikozidin glukoz dışında kalan karbonhidrat yapısı taşımayan bölümü) değişikliğe göre iki sınıfa ayrılırlar.



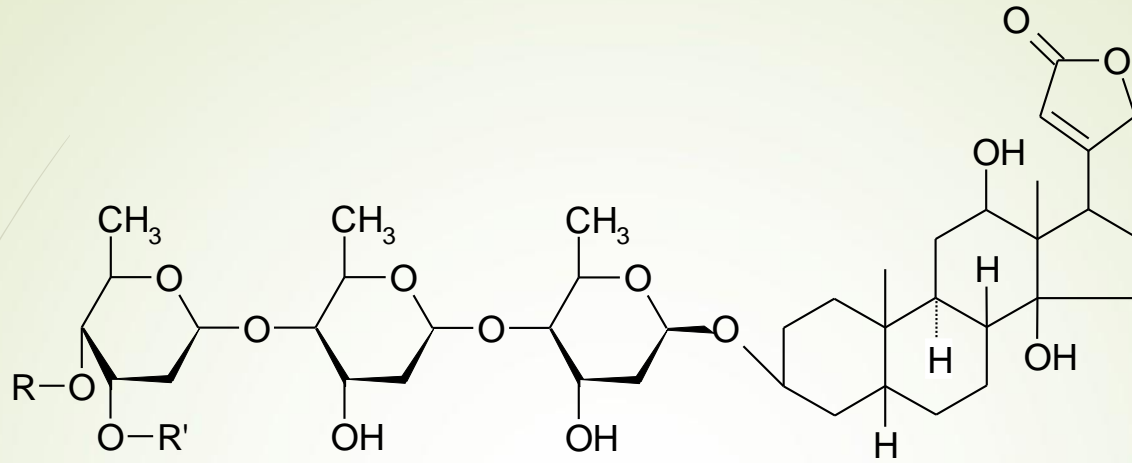
**1. Kardenolitler:** Aglikonun 17 numaralı konumuna  $\alpha$ ,  $\beta$ -doymamış beş üyeli lakton halkasının  $\beta$ -konfigürasyonunda (aksiyal) bağlanmasıyla oluşur. *Dijitalis purpurea* ve *lanata* türlerinden elde edilir. En çok bilinen bileşik digoksidir.

**2. Bufadienolitler:** Aglikonun 17 numaralı konumunda  $\beta$ -pozisyonuna bağlanmış piron halkası taşımaktadır. Terapötik olarak önemleri yoktur.

## 1.1. Dijitalis glikozitleri

Dijitoksin, digoksin ve gitoksin, digitalis türlerinden ekstraksiyonla elde edilen en önemli dijital glikozitlerdir. Aglikonları bu isimlerin sonuna *-genin* eki getirilerek isimlendirilirler. Dijitalis glikozitleri metabolize olduklarında aglikonun 3 numaralı konumunda bulunan şeker gruplarını kaybederler. Ayrıca kardenolit yapısında aglikona sahip glikozitlerde, 17 numaralı konumda bulunan  $\alpha, \beta$ -doymamış beş üyeli lakton halkası doyurulmaktadır.

Doğal dijitalis glikozitlerinden farmakokinetik ve biyoyararlanımın geliştirilmesi amacıyla, metil digoksin,  $\alpha$ - ve  $\beta$ -asetil digoksin gibi bazı yarı sentetik türevler hazırlanmıştır.



Bileşik	R	R'
---------	---	----

**Digoksin<sup>+</sup>**

-H

-H

**Metildigoksin<sup>+</sup>**

-CH<sub>3</sub>

-H

**α-Asetildigoksin<sup>+</sup>**

-H

-COCH<sub>3</sub>

**β-Asetildigoksin<sup>+</sup>**

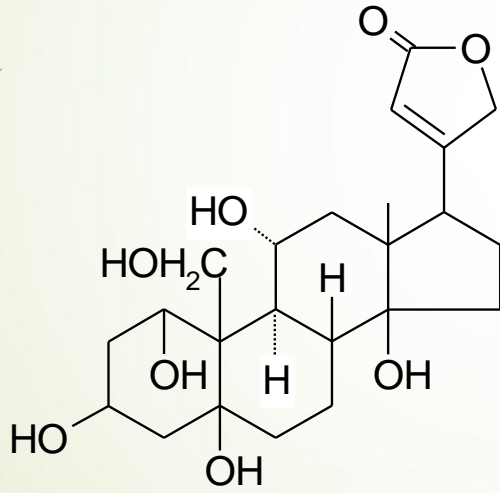
-COCH<sub>3</sub>

-H

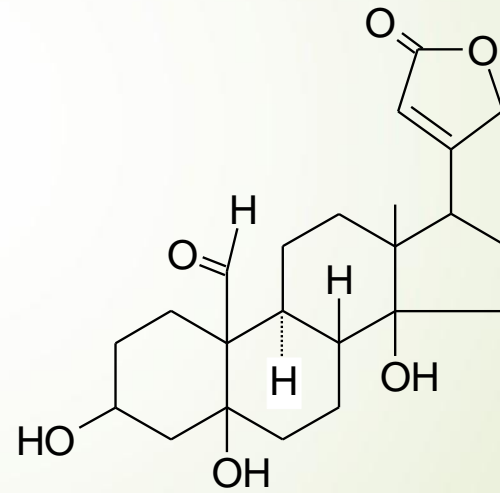
**Digoksin+** DİGOXSİN-SANDOZ tb. 0.25 mg, DİGOXSİN-SANDOZ Ampul 0.25 mg/ml (2 ml), DİGOXSİN-SANDOZ Damla 0.5 mg/ml [NOVARTİS]

*Digitalis lanata* yapraklarından ekstre edilip elde edilir. Ticari sentezi yapılamamıştır. Konjestif kalp yetmezliğinde ve supraventriküler taşiaritmilerin tedavisinde oral veya intravenöz yolla kullanılmaktadır. Oral kullanıldığında %70-80 gastrointestinal kanaldan absorbe edilir, etkisi 1-2 saatte görülür ve 2-6 saatte maksimum seviyeye ulaşır. Plazma proteinlerine %20-30 oranında bağlanır. Yarılanma ömrü 36-40 saattir. Serum digoksin düzeyi indometazin, nifedipin, kinidin, kinin, spironolakton ve verapamil gibi ilaçlarla artar, vazodilatörler, barbitürat ve fenitoin gibi hepatik mikrozomal enzimi aktive eden ilaçlar, rifampin ve tiroid hormonlarla düşer.

**1.2. Strofantus glikozitleri:** Kardenolit glikozitlerinden olup aglikonun 3 numaralı konumundaki  $\beta$ -hidroksil grubundan sakkaritler bağlıdır. Aglikonu oluşturan strofantidin, g-strofantidin ve k-strofantidin olmak üzere iki tiptir.



g-strofantidin



k-strofantidin

### 1.3 Scilla glikozitleri

Bufadienolidler olarak da isimlendirilir. *Scilla maritima* (ada soğanı) bitkisinden elde edilirler.

### 1.4. Kalp glikozitlerinin etki mekanizmaları

Kalp glikozitleri, kalp adalesinin kasılma gücünü artırır (pozitif inotrop etki), kalp atım frekansını düşürür (negatif kronotrop etki), uyarım yayılımını yavaşlatır (negatif dromotrop etki). Bu üç aktiviteyi şu mekanizmalar ile gösterdikleri düşünülmektedir:

- Miyokard membranda  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  hareketini düzenleyerek hücre  $\text{K}^+$  düzeyinin düşmesine neden olur.
- Miyokard kasılma proteinlerini (aktin ve miyozin) direkt etkiler.
- Hücre içi  $\text{Ca}^{+2}$  konsantrasyonunu bu iyonun bağlanma yerlerinden kopararak ve hücre içine geçişini sağlayarak artırır.

Kardiyotonik glikozitler, membran  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPaz'ı inhibe ederler. ATPaz enzimi, taşıyıcı ATPaz ve  $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -ATPaz olarak isimlendirilir. Bu enzim  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  iyonlarının hücre içi ve dışı dağılımlarını düzenler.  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu hücre dışında yüksekken,  $\text{K}^+$  iyonu konsantrasyonu hücre içinde yüksektir. Depolarizasyon miyokard membranındaki geçirgenliği etkiler ve  $\text{Na}^+$ 'un hücre içine,  $\text{K}^+$ 'un hücre dışına pasif difüzyonla geçişi sağlanır. Hücrenin repolarize edilmesiyle hareket tersine döner ve  $\text{K}^+$  hücre içine,  $\text{Na}^+$  hücre dışına pompalanır. Bu olaya sodyum pompası denir ve  $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -ATPaz enzimini tarafından katalizlenir ve ATP'nin ADP'ye dönüşümünden sağlanan enerjiye ihtiyacı vardır.  $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -ATPaz'ın inhibisyonu pozitif inotrop etkiye neden olur. Bu inhibisyonun, mekanizması kesin olmamakla beraber aktivatör  $\text{Ca}^{+2}$  düzeyindeki artışın sonucunda görüldüğü bildirilmiştir.



Burada kalp kasının çalışması ile hücre içi miktarı artan sodyumun hücre dışına çıkmasını, potasyumun hücre içine girişini sağlayan aktif transport engellenir, hücre içi sodyumun hücre dışı kalsiyum ile yer değiştirmesi sağlanır. Hücre içi  $Ca^{+2}$ 'un seviyesinin artması miyokard kasılma gücünü artırır ve uyarılma yeteneğinde yükselme meydana getirir. Aşağıda mekanizmayı özetlersek:

Kardiyak glikozitlerin membran  $Na^+/K^+$ - ATPaz'ına bağlanması



$Na^+/K^+$ - ATPaz'ın kısmi blokajı



İntraselüler  $Na^+$  konsantrasyonunun artması,  $K^+$  konsantrasyonunun azalması



$Na^+/Ca^{+2}$ -değişiminin aktivasyonu




İntraselüler  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunun artması



Pozitif inotropik etki

## 1.5. Kalp glikozitlerinin yapı-aktivite ilişkileri

- Kardenolit aglikonu taşıyan bileşikler, bufadienolit aglikonu taşıyan bileşiklerden daha aktiftir. Kardenolitlerdeki beş üyeli lakton halkasının açılması veya doyurulması aktiviteyi düşürür.
- Steroit halka sisteminin A-B halkası cis, B-C halkası trans, C-D halkası cis konformasyonda, üç numaralı konumdaki hidroksil grubu ise mutlaka  $\beta$ -konumunda (ekvatoryal) olmalıdır.
- Farmakokinetik özellikleri kıyaslandığında, yarı sentetik türevlerin absorpsiyon ve eliminasyon hızları yağ/su partisyonlarına bağlı olarak daha iyi optimize edilmiştir.

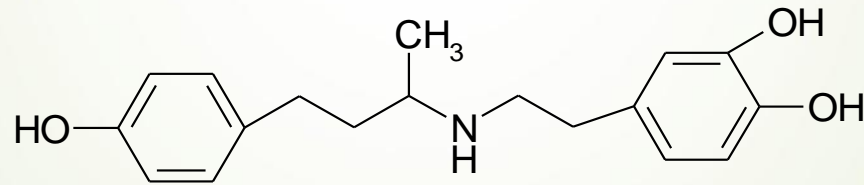


Kalp glikozitlerinin terapötik ve toksik dozları arasındaki oran çok küçüktür. Bu bileşiklerin yan etkileri ilacın terapötik etkilerinin şiddetlenmesi ile ortaya çıkar. Dijital zehirlenmesinin en önemli kardiyak belirtisi taşiaritmidir. Ölüm nedeni genellikle ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyondur. Kalp glikozitlerinin diğer bazı yan etkileri; iştahsızlık, ishal ve karın ağrısı, konfüzyon, deliryum, halusinasyon, baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, yorgunluk hissidir. Kalp glikozitleri ile meydana gelen tehlikeli aritmilerin tedavisi için öncelikle ilaç kesilir, takiben serum potasyum düzeyi ölçülerek uygun dozda KCl verilir. Antiaritmik olarak intravenöz lidokain veya fenitoin uygulanır. Kalp glikozitleri, hipokalemiye neden olan tiazit grubu, furosemit ve etakrinik asit gibi diüretikler veya glükokortikoidlerle etkileşerek dijital zehirlenmesine neden olurlar. Digoksin ve kinidin arasındaki etkileşme zehirlenme yaratan diğer bir durumdur.

## **2. Vazodilatör ilaçlar ve sempatomimetikler:**

Konjestif kalp yetmezliğinin bazı türlerinde vazodilatörler tek başlarına veya sıklıkla diüretiklerle kombine olarak ve dijitalle gerek kalmadan kullanılabilirler. Böylece yetmezliğin hemodinamik bozukluklarını düzeltebilirler.

**Dobutamin+**: DOBCARD i.v. infüzyon için konsantre çözelti içeren ampul 250 mg [VEM], DOBUTABAG steril i.v. infüzyon solusyonu 1000-2000-4000 mcg/ml [ECZACIBAŞI-BAXTER], DOBUTAMİNE HYDROCHLORIDE concentrate steril solusyon 250 mg/20 ml [FİLİZEÇZADEPOSU], DOBUTAMİNE DBL konsantre i.v. enjektabl solusyon içeren flakon 250 mg/20 ml [ORNA], Konsantre DOBUTAMİN i.v. infüzyon çözeltisi içeren flakon 250 mg/20 ml [MEDİTERA]



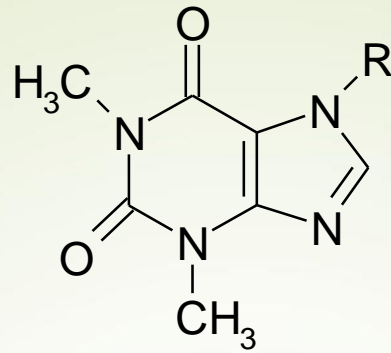
N-[3-(4-Hidroksifenil)-1-metilpropil]-2-(3,4-dihidroksifenil) etilamin

### 3. Ksantin türevleri:

Kalp glikozitleri ile yapılan kalp yetmezliği tedavisinde, ksantin türevi bileşikler tedaviyi desteklemek amacıyla kullanılırlar.

Ksantin türevi ilaçlar (teofilin ve türevleri) kalp üzerine pozitif inotrop etki ile kalp kasılma gücünü arttırmaya yardım eder, orta ve yüksek dozlarda kalp atış hızını arttırır ve koroner arterleri dilate ederler. Kan basıncı üzerine etkileri zayıftır, santral, bronkodilatör ve diüretik etkileri de vardır.

Bileşikler, adenozin reseptör blokörü etki gösterirlerken, yüksek konsantrasyonlarda c-AMP biyotransformasyonunu katalizleyen fosfodiesterazları inhibe ederler. Ayrıca sitoplazmik kalsiyum iyon konsantrasyonunu arttırır ve pozitif inotrop etki gösterirler.



Bileşik	R
---------	---

**Teofilin<sup>+</sup>**

\*1,3-Dimetilksantin

\*3,7-Dihidro-1,3-dimetil-1H-pürin-2,6-dion

-H

**Etofilin<sup>+</sup>**

\*7-(2-Hidroksietil) teofilin

\*3,7-Dihidro-7-(2-hidroksietil)-1,3-dimetil-1H-pürin-2,6-dion

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

**Proksifilin<sup>+</sup>**

\*7-(2-Hidroksipropil) teofilin

\*3,7-Dihidro-7-(2-hidroksipropil)-1,3-dimetil-1H-pürin-2,6-dion

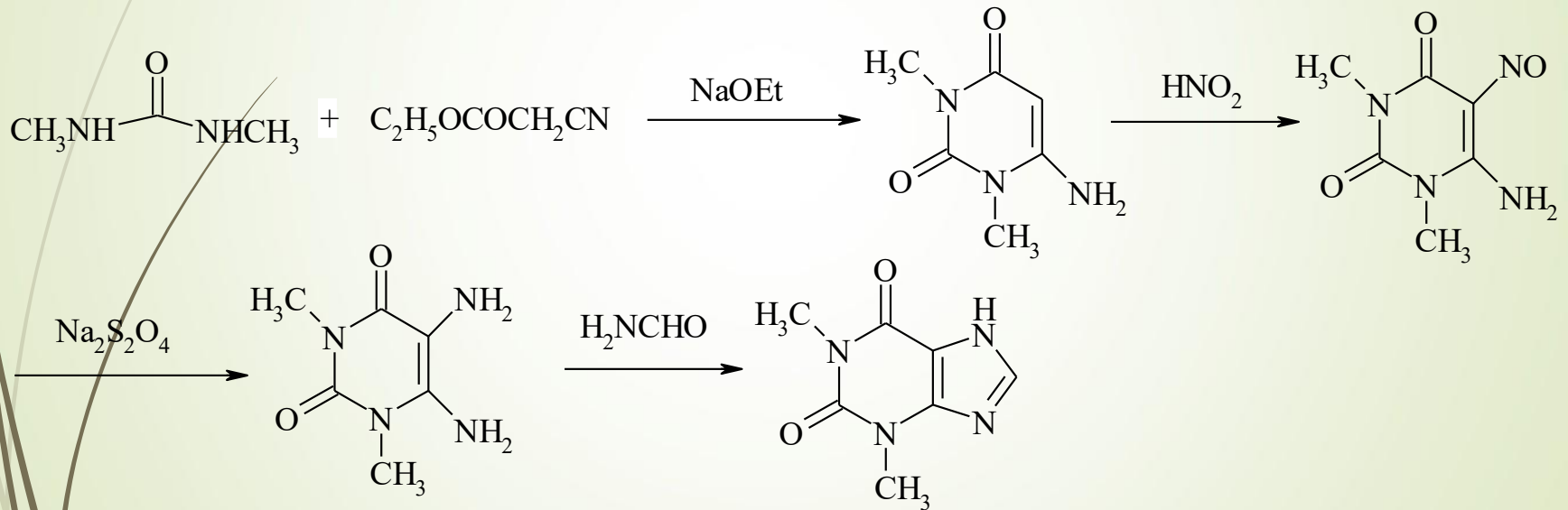
-CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>3</sub>

**Teofilin+** PIRASMIN tb. 250 mg [CARLOERBA], BRONKOLİN Retard tb. 300 mg [ADEKA], TEOKAP SR mikropellet kapsül 100-200-300 mg [NOBEL], TALOTREN kapsül 200-350 mg [NOVARTİS], BUTOFİLİN SR kapsül 200 mg [VEM], TEOSEL-200 i.v. infüzyon için enjektabl solusyon 2 mg/ml (100 ml) [OSEL], TEOSEL-400 i.v. infüzyon için enjektabl solusyon 2 mg/ml (100 ml) [OSEL], TEOBAG-200 MEDİFLEKS infüzyon için torba 2 mg/ml (100 ml) [ECZACIBAŞI-BAXTER], TEOBAG-400 MEDİFLEKS infüzyon için torba 2 mg/ml (100 ml) [ECZACIBAŞI-BAXTER], **Teofilin monohidrat+** XANTHİUM mikropellet kapsül 200 mg [GALEPHARMA]

İlacın absorpsiyonu iyidir. Proteinlere ortalama %40 oranında bağlanır. İlacın yarı ömrü çeşitli faktörlere göre değişkenlik gösterir. Bronşiyal astım, kronik bronşit, pulmoner amfizeme bağlı ortaya çıkan bronkospazmlı semptomların önlenmesi ve tedavisinde endikedir.



**Teofilin<sup>+</sup> Sentezi:** N,N'-dimetilüre ve etilsiyanoasetatın alkali ortamda reaksiyonu ile elde edilen 6-amino-1,3-dimetilurasilin nitroz asitle nitrozolanmasını takiben sodyum hidrosülfitle redüksiyonu ve formamitle reaksiyonu sonucu elde edilir. (Traube sentezi)



#### 4. Diüretikler:

Diüretik ilaçlar, nefronların belli segmentlerinde reabsorbsiyonu inhibe ederek böbreklerde su ve tuz kaybını arttıran ilaçlardır. Konjestif kalp yetmezliğinde meydana gelen ödemi ortadan kaldırmak veya ortaya çıkmasını önlemek için kullanılırlar. Hipervolemiyi düzeltip kalbin preşarjını azaltırlar. Vasküler konjestiyonu ve solunum zorluğunu düzeltirler. Ancak aşırı dozda ve sık kullanılması kan hacminin azalması ve kalp debisinin düşmesine ve böbrek kan akımının azalması sonucu azotemiye neden olur. Böylece kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir.

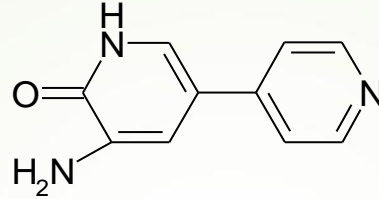
## 5. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri:

Kaptopril, enalapril, lizinopril ve perindopril gibi ACE inhibitörleri oral olarak dijital ve diüretiklere yardımcı olmak amacıyla konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılırlar. Kronik konjestif kalp yetmezliği sırasında gelişen renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi hiperaktivitesini anjiyotensin II oluşumunu azaltarak düzeltirler. Kalbin post-şarjını, sol ventrikül dolma basıncını azaltırlar. Kalp debisi üzerine etkileri orta derecedir, egzersize toleransı arttırırlar, solunumu düzeltirler.

## 6. Fosfodiesteraz inhibitörü kardiyotonik ilaçlar:

Kalbin pompa performansını, dijitalerde olduğu gibi miyokard oksijen tüketimini fazla arttırmaksızın düzeltebilirler. Değişik kardiyak rahatsızlığı olan hastalarda, diğer ilaçlara cevap alınamayan durumlarda ve kısa süreli tedavi için kullanılırlar.

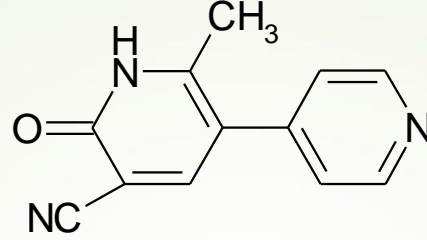
### Amrinon<sup>+</sup>:



5-Amino-3-(3,4'-bipiridin)-6(1H)-on

Konjestif kalp yetmezliğinde kullanılan ve dijitalerin sakıncalarını göstermeyen ilaç bulma çalışmaları sırasında ortaya çıkarılmış bipiridin türevi ilaçtır. Güçlü pozitif inotrop etkili bir ilaçtır. Bu etkiyi dijitaler gibi miyokard oksijen tüketimini arttırmadan yapar. Miyokard hücrelerinde c-AMP düzeyini ve hücrelerde Ca<sup>2+</sup> yükseltir. Böylece pozitif inotrop etki görülür. Dijital alanlarda dijitalerin pozitif inotrop etkilerini arttırırlar. Dijitalden farklı olarak direkt etkisiyle damar düz kaslarını gevşetir ve kan basıncını düşürebilir. Oral kullanılmaz. İntravenöz infüzyonla verilir. Yarılanma ömrü 2.5-6 saat aralığında değişir. Yan etkileri; doza bağımlı olarak görülen reversibl trombositopeni ve gastrointestinal bozukluklardır.

## Milrinon<sup>+</sup>:



### 2-Metil-5-siyano-3-(3,4'-bipiridin)-6(1H)-on

Farmakolojik etkisi amrinona benzer, yan etkisi amrinondan daha azdır. Pozitif inotrop etkisini fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek ve miyokarda  $Ca^{+2}$  girişini artırarak sağlar.