

Hipertansiyon ve Antihipertansif İlaçlar

Hipertansiyon nedir?

- En sık görülen kardiyovasküler hastalık
- Öngörü: 80 yaşında kadın ve erkekler %60-80 olasılıkla hipertansif
- Kontrol edilmezse böbrekler, kalp ve beyin damarlarının hasarlanması →→→ böbrek yetmezliği, koroner hastalık, kalp yetmezliği, inme

Kan Basıncı 1.0.1

Kan basıncı (*BP*), dolaşan kanın damar duvarlarına uyguladığı basınç

En önemli yaşamsal göstergelerden biri

Kalbin her atımında en yüksek (sistolik) ve en düşük (diyastolik) iki değer arasında değişir

Nasıl Ölçeriz?

- mesane boş olmalı
- en az 2' aralıkla 2x
- her iki koldan ölçüm al
yüksek ölçümü kullan

**Hipertansiyon, çoğunlukla
son organ hasarı
gerçekleşene kadar
semptom oluşturmaz**

Etiyoloji

- Hastaların yalnızca %10-15'inde sebep belirlenebilir
- *Esansiyel* ya da *primer* hipertansiyon: hipertansiyonun nedeni belli değil
- Sekonder hipertansiyon: spesifik etiyoloji

KB= Kalp debisi x Periferik Vasküler Rezistans

**Kalp debisini
belirleyen:**

HR

Kontraktilite

Kan hacmi

Venöz dönüş

PVR'yi belirleyen:

Arterioller konstriksiyon

Kan basıncı hipertansif ve sağlıklı bireylerle

aynı şekilde kontrol edilir

Fark: Baroreseptörler ve

renal hacim-basınç kontrolü sistemi

hipertansif bireylerde

daha yüksek bir noktaya “ayarlanmıştır”

Who should be treated with pharmacotherapy?*

Patients	Start @
< 60	140/90
w diabetes	140/90
w chronic kidney disease	140/90
≥ 60	150/90

* 8th Joint National Committee

RAA'nın etkinliđinin
engellenmesi
kan basıncını
düşürür

Anjiyotensinojen

renin

Anjiyotensin I
(inaktif peptid)

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

Anjiyotensin II
(aktif vazokonstriktör)

AT1 reseptör

Bradikinin
(aktif vazodilatör)

inaktif metabolitler

ADE İNHİBİTÖRLERİ

Kaptopril

Enalapril

Benazepril

Lizinopril

Moexepiril

Fosinopril

.....

ARBs

Losartan

Valsartan

Irbesartan




Olmesartan

Telmisartan

Eprosartan

.....

ACE (ADE) İNHİBİTÖRLERİ

- ADE inhibisyonu
- anjiyotensin II 
- (bu nedenle) aldosteron düzeyi ve 
- vazodilatör bradikinin düzeyi 

ANJİOTENSİN II RESEPTÖR BLOKERLERİ

- Anjiyotensin II reseptörlerini (AT1)

kompetitif bloke ediyorlar

- Öksürük yan etkisi daha az!

- Hamilelikte **KONTRİNDİKE**

- Yan etkiler: Anjiyoödem

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Doğrudan vasküler düz kasa etki ederek
vazodilatasyon

Q. Konstrikسیون (relaksasyonun tersi 😊)
hangi iyonu çağrıştırıyor?

KALSİYUM

Ca Kanal Blokerleri

Verapamil, diltiazem, dihidropiridin analogları (nifedipin, amlodipin, nikardipin, felodipin, isradipin...)

- Oral aktif, her düzeyde ve kronik kullanıma elverişli
- Verapamil ve diltiazem CO da azaltıyorlar

Ca Kanal Blokerleri

Q. Başka hangi endikasyonları vardır?

anjina

aritmî

kalp yetmezliği

**idrardaki primer
iyonların (?)
reabsorpsiyonu**

1. Kıvrım diüretikleri (yüksek tavanlı diüretikler)

2. Tiyazit diüretikler

3. Ozmotik diüretikler

4. Potasyum tutucu diüretikler

Tiyazit diüretikler,
böbrek ve kalp fonksiyonu normal,
hafif/orta şiddette hipertansiflerde

Daha güçlü ilaçlar (i.e. **furosemid**
Henle kulbunda etki gösterir) daha ağır olgularda

Hidroklorotiyazid

+

ARB

telmisartan, losartan, valsartan,
irbesartan, olmesartan

ACE inhibitörleri

benazepril, kinapril, enalapril,
fosinopril, silazapril, lizinopril, ramipril

B blokerler

bisoprolol, nebivolol

Hipokalemi

Glukoz tolerans bozukluğu

Hiperlipidemi

(total kolesterolde %5-15% artış)

Hiponatremi

Allerjik reaksiyonlar

(sulfonamid yapısından)

Hiperürisemi

sempatik sinir sistemi fonksiyonunun

inhibe edilmesi ??

SEMPATOPLEJİK İLAÇLAR

1. Santral etkili sempatoplejikler
2. Gangliyon blokerleri
3. Adrenerjik nöron blokerleri
4. Adrenerjik reseptör blokerleri

1. Santral etkili sempatojejik ilaçlar

Metildopa, Klonidin

- Eskiden çok kullanılmışlar, ancak günümüzde kullanım sınırlı
- En önemli yan etki: sedasyon

2. Gangliyon blokerleri

3. Adrenerjik nöron blokerleri

Guanetidin, Guanedrel, Rezerpin (Regroton®)

- Tam farmakolojik sempatoleji

oluşturuyorlar....çok fazla istenmeyen etki

- Az kullanılıyor

4. Adrenerjik reseptor blokerleri

α blokerler

β blokerler

kardiyoselektif β blokerler

nonselektif β blokerler

Prazosin, terazosin, doksazosin (α blokerler)

- Rezistans ve kapasitans damarlarda tonusu azatarak BP \downarrow (postüral hipotansiyon)
- Diüretikle birlikte kullanılmazlarsa su & tuz tutulması
- Prostat hipertrofisinde de kullanılıyorlar

İlk doz senkopu

α blokerlerin ilk kullanımlarında gözlenen, yatar durumdan ayağa kalkıldığında ortaya çıkan ani ve aşırı kan basıncı düşmesi

Bu postüral hipotansiyon, ilk dozun absorbe edilmesinin hemen ardından gerçekleşir ve bayılma ile sonuçlanabilir

β blokerler

Propranolol, Nadolol, Karteolol (göz damlası)

(nonselektif)

Metoprolol, Atenolol, Betaksolol, Bisoprolol (β_1)

Pindolol, Asebutolol (parsiyel agonistler)

Labetalol, Karvedilol, Nebivolol ($\beta+\alpha$ bloker)

- Başlangıçta CO azaltırlar
- Sonrasında PVR da azalır
(↓ renin)
- $\alpha+\beta$ blokerler (i.e. karvedilol)
daha yeni
- Glukoz intoleransı;
↑ LDL ve TAG

**ANTIHIPERTANSİF
İLAÇLARIN
KLİNİK KULLANIMLARI**

**Tanı, hastaların bildirdikleri
semptomlara DEĞİL
ölçüme dayalı**

In other words,

Hasta kendini kötü
hissetmiyor!!

Uyuncu, çok önemli bir
sorun!!!

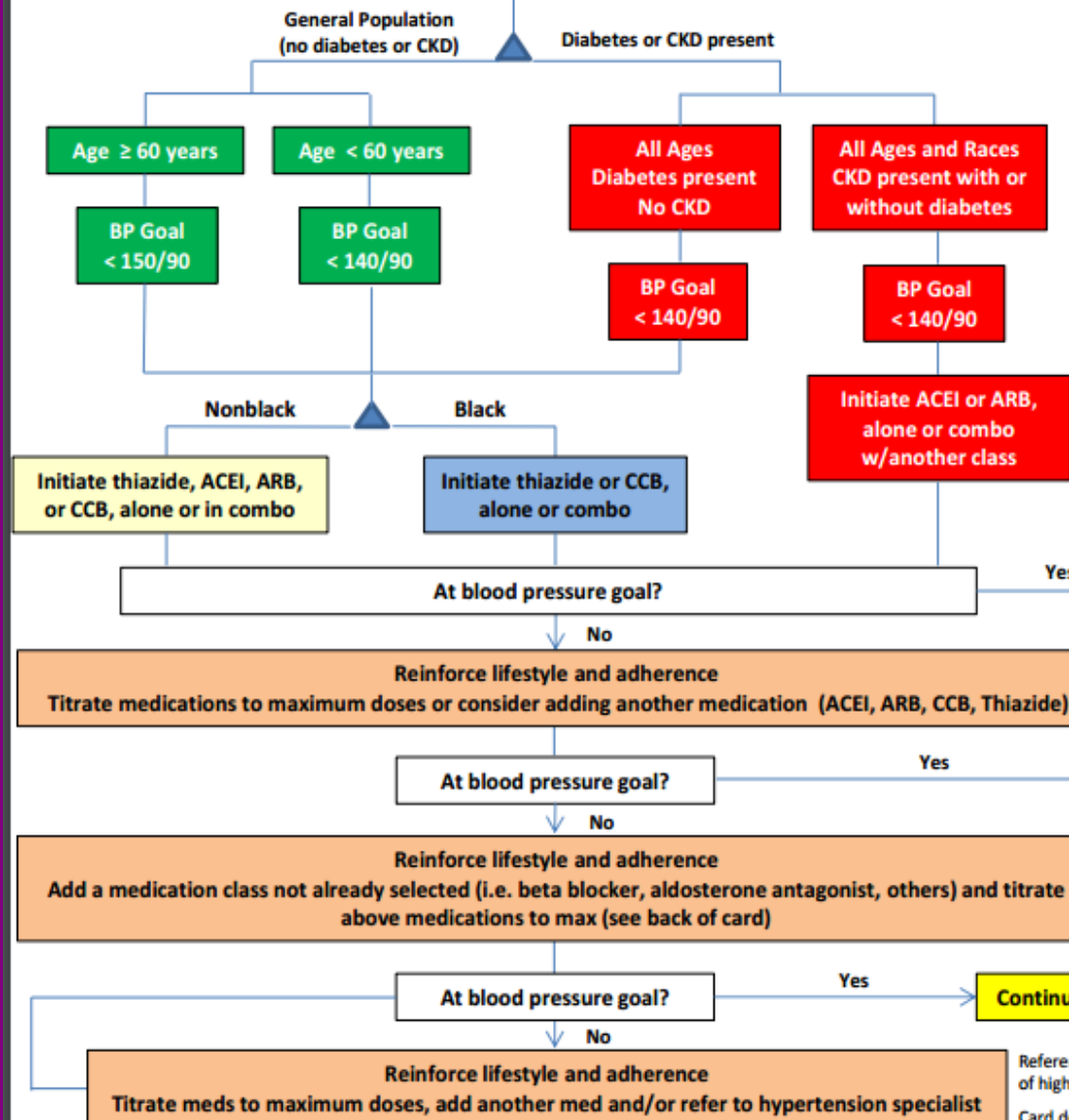
- Hastayı farketmediği bir hastalığın tedavisi için bir ya da daha çok ilaç kullanmaya ikna etmek zorundayız
- Yan etkiler, “hastalığın” kendisinden daha rahatsızlık verici olabilir
- Hasta kompensatuar yanıtlardan ok rahatsız olabilir

A. BASAMAKLI TEDAVİ (POLİFARMASİ)

- İlaçların “toplam” toksisitesini azaltmak
- Ağır hipertansiflerde kompensatuar yanıtı azaltmak

JNC 8 Hypertension Guideline Algorithm

Adult aged ≥ 18 years with HTN
Implement lifestyle modifications
Set BP goal, initiate BP-lowering medication based on algorithm



Initial Drugs of Choice for Hypertension

- ACE inhibitor (ACEI)
- Angiotensin receptor blocker (ARB)
- Thiazide diuretic
- Calcium channel blocker (CCB)

Strategy	Description
A	Start one drug, titrate to maximum dose, and then add a second drug.
B	Start one drug, then add a second drug before achieving max dose of first
C	Begin 2 drugs at same time, as separate pills or combination pill. Initial combination therapy is recommended if BP is greater than 20/10mm Hg above goal

Lifestyle changes:

- Smoking Cessation
- Control blood glucose and lipids
- Diet
 - ✓ Eat healthy (i.e., DASH diet)
 - ✓ Moderate alcohol consumption
 - ✓ Reduce sodium intake to no more than 2,400 mg/day
- Physical activity
 - ✓ Moderate-to-vigorous activity 3-4 days a week averaging 40 min per session.

Reference: James PA, Ortiz E, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: (JNC8). JAMA. 2014 Feb 5;311(5):507-20

Card developed by Cole Glenn, Pharm.D. & James L Taylor, Pharm.D.

Hypertension Treatment

Compelling Indications	
Indication	Treatment Choice
Heart Failure	ACEI/ARB + BB + diuretic + spironolactone
Post –MI/Clinical CAD	ACEI/ARB AND BB
CAD	ACEI, BB, diuretic, CCB
Diabetes	ACEI/ARB, CCB, diuretic
CKD	ACEI/ARB
Recurrent stroke prevention	ACEI, diuretic
Pregnancy	labetolol (first line), nifedipine, methyldopa

Beta-1 Selective Beta-blockers – possibly safer in patients with COPD, asthma, diabetes, and peripheral vascular disease:

- metoprolol
- bisoprolol
- betaxolol
- acebutolol

Drug Class	Agents of Choice	Comments
Diuretics	HCTZ 12.5-50mg, chlorthalidone 12.5-25mg, indapamide 1.25-2.5mg triamterene 100mg <i>K+ sparing</i> – spironolactone 25-50mg, amiloride 5-10mg, triamterene 100mg furosemide 20-80mg twice daily, torsemide 10-40mg	Monitor for hypokalemia Most SE are metabolic in nature Most effective when combined w/ ACEI Stronger clinical evidence w/chlorthalidone Spironolactone - gynecomastia and hyperkalemia Loop diuretics may be needed when GFR <40mL/min
ACEI/ARB	<i>ACEI</i> : lisinopril, benazapril, fosinopril and quinapril 10-40mg, ramipril 5-10mg, trandolapril 2-8mg <i>ARB</i> : candesartan 8-32mg, valsartan 80-320mg, losartan 50-100mg, olmesartan 20-40mg, telmisartan 20-80mg	SE: Cough (ACEI only), angioedema (more with ACEI), hyperkalemia Losartan lowers uric acid levels; candesartan may prevent migraine headaches
Beta-Blockers	metoprolol succinate 50-100mg and tartrate 50-100mg twice daily, nebivolol 5-10mg, propranolol 40-120mg twice daily, carvedilol 6.25-25mg twice daily, bisoprolol 5-10mg, labetalol 100-300mg twice daily,	Not first line agents – reserve for post-MI/CHF Cause fatigue and decreased heart rate Adversely affect glucose; mask hypoglycemic awareness
Calcium channel blockers	<i>Dihydropyridines</i> : amlodipine 5-10mg, nifedipine ER 30-90mg, <i>Non-dihydropyridines</i> : diltiazem ER 180-360 mg, verapamil 80-120mg 3 times daily or ER 240-480mg	Cause edema; dihydropyridines may be safely combined w/ B-blocker Non-dihydropyridines reduce heart rate and proteinuria
Vasodilators	hydralazine 25-100mg twice daily, minoxidil 5-10mg terazosin 1-5mg, doxazosin 1-4mg given at bedtime	Hydralazine and minoxidil may cause reflex tachycardia and fluid retention – usually require diuretic + B-blocker Alpha-blockers may cause orthostatic hypotension
Centrally-acting Agents	clonidine 0.1-0.2mg twice daily, methyldopa 250-500mg twice daily guanfacine 1-3mg	Clonidine available in weekly patch formulation for resistant hypertension

ÖZEL DURUM: HAMİLELİK

Kronik Hipertansiyon

- Hamilelikten önce de varolan ya da hamileliğin 20. Haftasından önce ortaya çıkmış
- Hem anne hem de fötüs için risk
- ACE inhibitörleri ve ARB dışında anne ilacını almayı sürdürecektir
- Hamilelik sırasında ilaca başlanacaksa: metildopa, labetalol
- Tedavi hafif olmalı

ÖZEL DURUM: HAMİLELİK

Preeklampsi ve Eklampsi

- Preeklampsi (5%) çok sisteme etki eden bir problem (BP>140/90 ve proteinüri)
- Risk faktörleri: obezite, siyah ırk, kronik hipertansiyon, diyabet, vasküler hastalık
- 20. haftadan sonra başlıyor
- Nadiren, tutarıklar gelişiyor → → eklampsi
- Fötüs için riskler: büyümenin baskılanması, erken doğum, ölüm
- Anne için riskler: eklampsi, böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, inme, ölüm

ÖZEL DURUM: HAMİLELİK

Preeklampsi ve Eklampsi

- Kesin çözüm: doğumun indüklenmesi
- Acil hipotansif: hidralazin (iv)
- Antikonvulsif: magnezyum sülfat
(proflaksi ve tedavi için)
- Vitamin C (1000 mg) ve E (400 IU),
preeklampsiyi engelleyebilir