



KALP-DAMAR SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR

Prof. Dr. Özlem Temiz-Arpacı

Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı




ANTIANGİNAL İLAÇLAR

Angina pectoris, göğüste başlayıp sol omuz ve sol kola yayılan ani ve şiddetli bir ağrı gösteren iskemik kalp hastalığıdır. Angina pectoris kalpteki oksijen sunum ve istemi arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar. Koroner dolaşım, kalp fonksiyonlarını devam ettirmek için kalp dokularına kan sağlamaktadır. Anginal ataklar, kalp dokusuna yeterince kan gelmemesi sonucu ortaya çıkan, şiddetli göğüs ağrısıyla karakterize bir durumdur. Bir çok arterde görülen daralma ve tıkanma kalp damarlarında da lokal veya yaygın olarak görülebilir. Bu tıkanma, damarın daralması şeklinde olduğu gibi trombus oluşumuyla da gerçekleşebilir. Angina pectoris, atak esnasında ortaya çıkan elektrofizyolojik değişikliklere göre iki tiptir:

Klasik angina: Efor anginası da denir. Geçici miyokard iskemisinden kaynaklanabilir. Egzersiz veya heyecan sonucu ortaya çıkabilir.

Varyant angina: Koroner arter spazmına bağlı olarak miyokardiyal oksijendeki azalmalar sonucu ortaya çıkar. İstirahat halinde görülür. Stabil olmayan angina olarak da adlandırılır.



Anginal hastalıklardaki başlıca risk faktörleri; sigara, aşırı kilo, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, solunum sistemi rahatsızlıkları ve psişik bozukluklar olabilir. Diyet, düzenli fiziksel egzersiz ve stresten kaçınmanın koroner rahatsızlıkların gelişmesini engelleyici rol oynadığı bilinmektedir. Sigaranın azaltılması ve aşırı kilo gibi hususlara da dikkat edilmelidir.

Antianginal ilaçlar, angina pectoris proflaksisinde ve tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar, periferik damar direncini düşürmeleri sonucu kalbin yaptığı işi azaltarak kalbin oksijen gereksinimini azaltır, miyokardiyal oksijeni arttırırlar. Günümüzde, antianginal ilaçların mutad dozda kan akımında artışa neden olmadığı, bunun yerine kalbin oksijen tüketiminde azalmaya yol açtığı kabul edilmektedir. Bunların bir kısmı koroner damarları genişleten ilaçlardır. Hipotansiyon yapabilirler. Akut ataklarda nitrat türevleri, profilaktik olarak oral ve topik nitrat türevleri, kalsiyum kanal blokörleri ve β -adrenerjik blokörler kullanılır. Bu ilaçlara ek olarak, antikoagölan ve antiplatelet ilaçların enfarktüsü önleme bakımından klinik değerleri vardır.

İdeal bir antianginal ilaç;


- Kalbin kasılmasını azaltarak miyokardın oksijen tüketimini azaltmalı,
- Oksijen sunumunu arttırmalı,
- Koroner spazmı önlemelidir.

Koroner kalp hastalıklarında kullanılan ilaçlar başlıca dört grupta incelenmektedir.

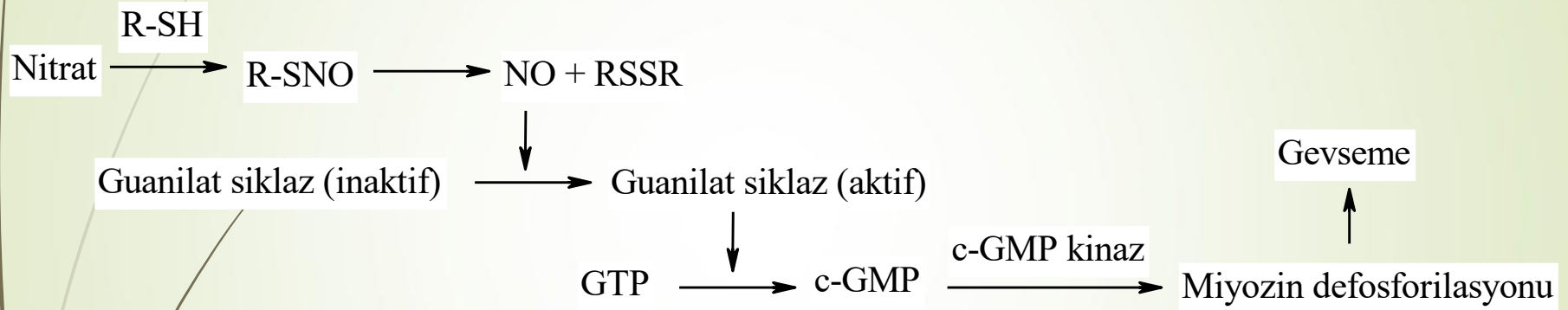
1. Nitrat ve nitritler
2. Kalsiyum kanal blokörleri (kalsiyum antagonistleri)
3. β -Adrenerjik reseptör blokörleri
4. Diğer ilaçlar

1. Nitrat ve nitritler:

Polialkollerin nitrik asit veya nitroz asit esterleridir. Bu ilaçlar damar düz kasında direkt etkiyle gevşeme sağlarlar. Venöz dönüşü azaltarak sol ventrikülün yükünü azaltırlar. Ön ilaçlardır. Organik nitratlar, tedavide önemli yer alırlar. Nitrat ve nitrit türevleri ile bu gruptaki diğer bileşikler nitrik oksit (NO) veren bileşikler olmaları nedeni ile nitrovazodilatörler olarak bilinirler. Bu grup bileşiklerin etkilerini göstermesinde nitrik oksidin aktif ara ürün olduğu düşünülmektedir. Nitrovazodilatörler, arter ve venlerin yanı sıra düz kasların çoğunu gevşetirler. Nitrat türevi kullanımında, metabolik değişikliklere bağlı olarak tolerans gelişebilmektedir.



Nitrat ve nitritler, düz kas hücrelerinde bulunan tiyol gruplarıyla etkileşerek kararsız S-nitrozotiyolleri oluştururlar. Oluşan S-nitrozotiyoller, (NO) vermek üzere parçalanır. Açığa çıkan (NO), guanilat siklazı aktive ederek düz kas ve diğer dokularda guanozin trifosfattan (GTP), siklik guanozin 3',5'-monofosfat (c-GMP) sentezini artırır. c-GMP hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Bu ise c-GMP'ye bağlı protein kinaz enzimini aktive eder. Sonuçta, düz kasta miyozin gibi proteinler defosforilasyona uğrar. Miyozin zincirinin fosforilasyonundaki değişiklik, düz kasın kasılmasına engel olur ve gevşeme gerçekleşir.



Bileşik

Formül

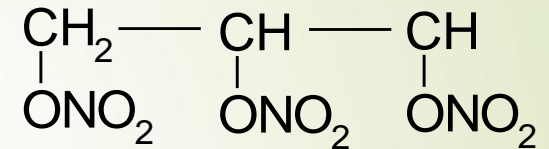
İzoamil nitrit+

İzopentil nitrit



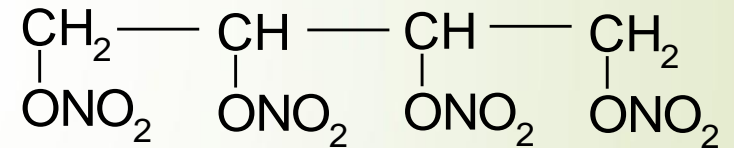
Nitrogliserin+ (gliseril trinitrat)

1,2,3-Propantriol trinitrat



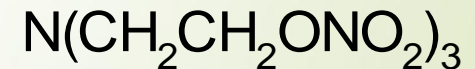
Eritritol tetranitrat+

1,2,3,4-Butantetrol tetranitrat



Trolnitrat+

Trietanolamin trinitrat



Propatil nitrat+

2-Etil-2-[(nitroksi)metil]-1,3-propandiol dinitrat

2,2-bis(nitrooxymethyl)butyl nitrate (C)

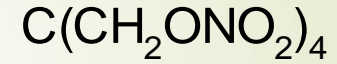


Bileşik

Formül

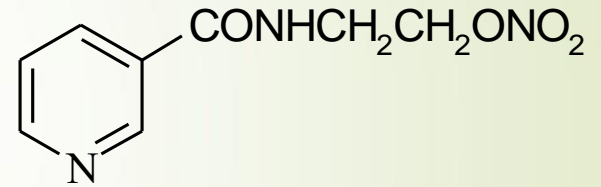
Pentaeritritol tetranitrat⁺

2,2-Bis[(nitrooksi)metil]-1,3-propandiol tetranitrat



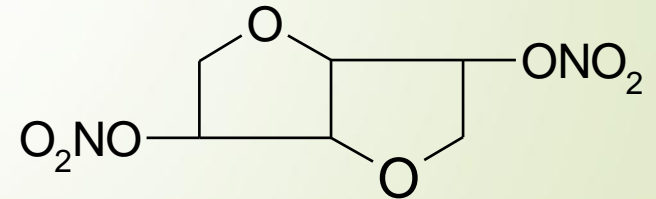
Nikorandil⁺

N-(2-Hidroksietil)nikotinamid nitrat



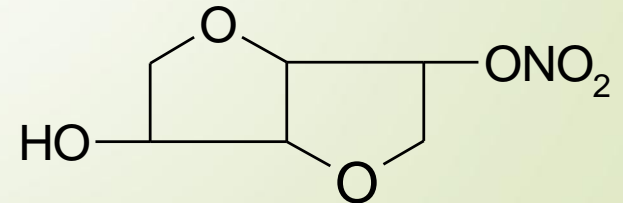
İzosorbit dinitrat⁺

1,4:3,6 – Dianhidrosorbitol 2,5-dinitrat

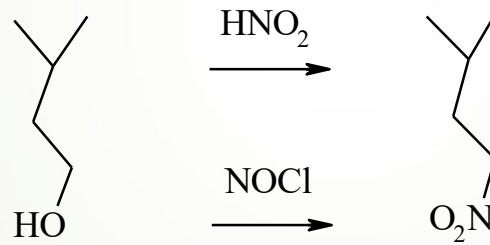


İzosorbit-5-mononitrat⁺

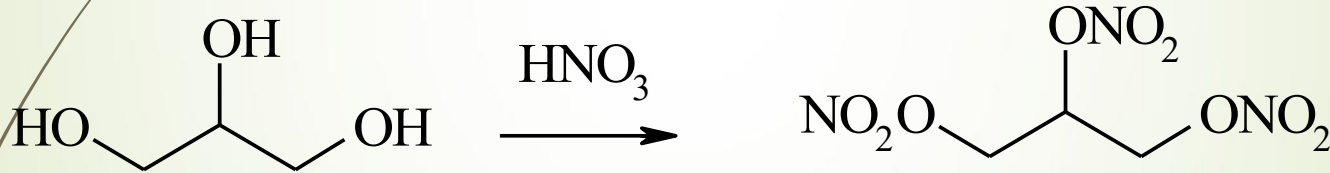
1,4:3,6 – Dianhidrosorbitol 2-nitrat



izoamil nitrit⁺: izomerik amil nitritler karışımı olup, izoamil alkolün nitroz asit veya nitrozil klorürle reaksiyonuyla hazırlanır. Uçucu olması sadece inhalasyon yoluyla kullanılabilmesi nedeniyle günümüzde tedavide tercih edilmemektedir. Çok çabuk alev alabilen uçucu sıvı bileşiktir. (NO) salarak etkisini gösterir. En kısa etki süreli nitrat türevidir. Etkisi yarım dakikada başlar. Baş ağrısı, taşikardi ve hipotansiyon yapabilir. Siyanür zehirlenmelerinde antidot olarak kullanılır.



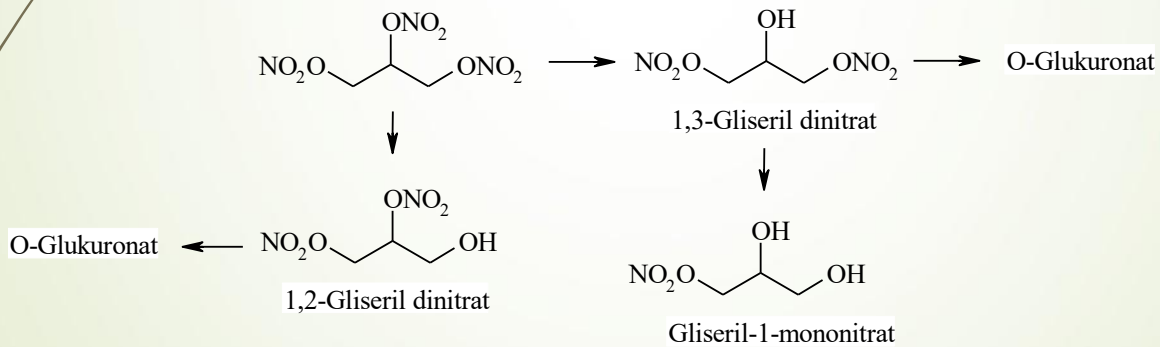
Nitrogliserin+ (gliseril trinitrat): NİTRONAL İnfüzyon için solusyon içeren ampul 1 mg/ml (5-10 ml) [FARMATEK], PERLİNGANİT ampul 1 mg/ml (10 ml) [ADEKA], DEPONİT NT 10 Transdermal Flaster 37.4 mg [ADEKA], DEPONİT NT 5 Transdermal Flaster 18.7 mg [ADEKA], NİTRODERM TTS 10 Flaster 50 mg [NOVARTİS], NİTRODERM TTS 5 Flaster 25 mg [NOVARTİS], NİTROLİNGUAL pump spray 0.4 mg/püskürtme [FARMATEK]




Gliserinin dumanlı nitrik asitle reaksiyonuyla elde edilir.

Uçucu ve yağsı bir sıvıdır. Ağızdan çok kolay ve hızlı absorbe olduğu için dilaltı şeklinde kullanılır. Etkisini birkaç dakikada gösterir. Nitrogliserin, bazı maddelere emdirilerek kararlılığı sağlanır. Ayrıca ciltten absorbe olabilmesi nedeniyle sprej, transdermal ve merhem şeklinde de kullanılabilir. Plazma yarı ömrü 1-3 dakikadır. (NO) salması sonucu damar düz kasında gevşemeye sebep olur. Koroner kolateral dolaşımı uyarır ve miyokard enfarktüsünü önler. Angina pectoris ataklarında tercih edilir. %60 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Büyük ölçüde venleri genişletmenin yanında az miktarda arter ve arteriyolleri de gevşetmektedir. Ancak arter üzerinde etkisini göstermesi daha yüksek doz gerektirmektedir. Devamlı transdermal ve intravenöz yolla alınması tolerans gelişmesine yol açar. Seyreltilmemiş gliseril trinitrat, darbeye veya aşırı ısıyla patlayabilir. Bu nedenle çok az miktarda izole edilmelidir. Çözeltileri 8-15°C arasındaki oda sıcaklığında ışıktan korunarak saklanmalıdır.

Nitrogliserin, karaciğerde inorganik nitrat redüktazlarla redüktif hidrolize uğrayarak serbest nitrik oksit verir. Nitrogliserin, redüklenmiş glutatyon ile reaksiyona girer ve 2 veya 3 nolu konumundan nitrik oksit açığa çıkarır. Oluşan dinitrat türevleri, daha sonra inaktif mononitratlara dönüşürler. Dinitrat metabolitleri, nitrogliserine oranla 10 kez daha az aktiftir. Mono ve dinitrogliserol metabolitleri, glükuronat konjugatları şeklinde böbrekten atılır.



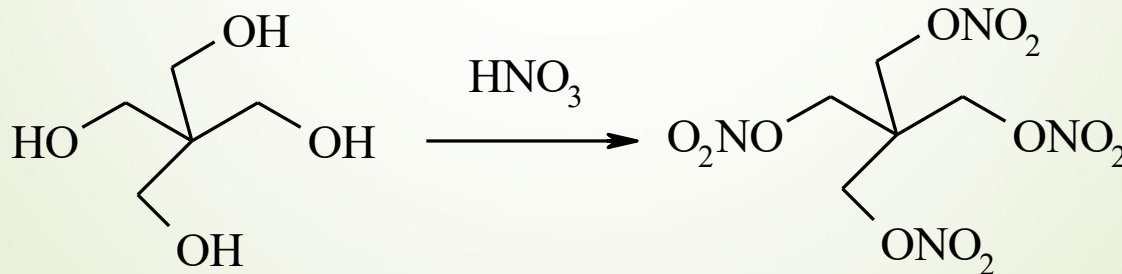



(NO) vericilerinin ve erektil disfonksiyon veya pulmoner arteryal hipertansiyon tedavisi için kullanılan belirli ilaçların (fosfodiesteraz inhibitörleri örneğin; sildenafil⁺) bir arada alınması hipotansif etkiyi artırır.

Pentaeritritol tetranitrat+: DANİTRİN FORTE tb. 20 mg [DEVA]

Seyreltilmemiş pentaeritritol tetranitrat darbeye veya aşırı ısıyla patlayabilir. Uzun etkili bir nitrat türevi olup yarı ömrü 8 saattir. Farmakolojik özellikleri nitrogliserine benzer. Angina pectoris profilaksisinde kullanılır. Güçlü bir patlayıcıdır. Bu risk, maddenin laktoz ve mannitol gibi inert maddelerle seyreltilmesiyle giderilir. Oral kullanılır.

Pentaeritritol tetranitrat, pentaeritritolün nitrik asitle muamelesiyle elde edilir.






Pentaeritritol tetranitrat, aşırı alındığında taşikardi, baş ağrısı, kusma, hipotansiyon, siyanoz ve methemoglobinemi görülebilir. Bunu takiben vücut sıcaklığında düşme, solunum güçlüğü ve bradikardi oluşabilir. Bu durumda hemen mide yıkanmalı, oksijen verilmeli, gereğinde solunuma yardım edilmeli, methemoglobinemi mevcudiyetinde i.v. olarak 1-4 mg/kg metilen mavisi uygulanmalıdır.

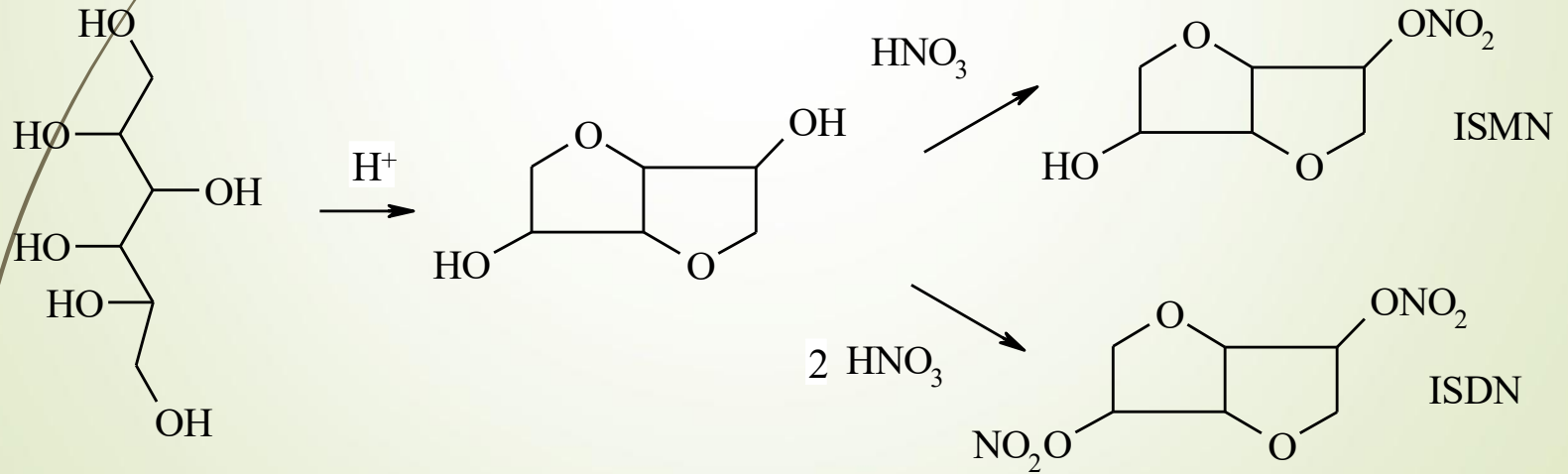
İzosorbit dinitrat⁺ CARDİOKET solusyon %0.1 10*10 ml ampul 1mg/ml (1 ml) [ADEKA], CARDİOKET RETARD tb. 20-40 mg [ADEKA], CARDİOKET tb. 5 mg [ADEKA], İSORDİL Sublingual tb. 5-10 mg [FAKO]


İzosorbit-5-mononitrat⁺ MONOKET tb. 20-40 mg [ADEKA], MONOKET LONG RETARD Kapsül 25-50 mg [ADEKA], MONOLONG SR Mikropellet Kapsül 40-60 mg [ALİRAİF], MONODUR Uzatılmış etkili (Durules) tb. 60 mg [ASTRAZENECA], İSORAT tb. 20-40 mg [MÜNİRŞAHİN]



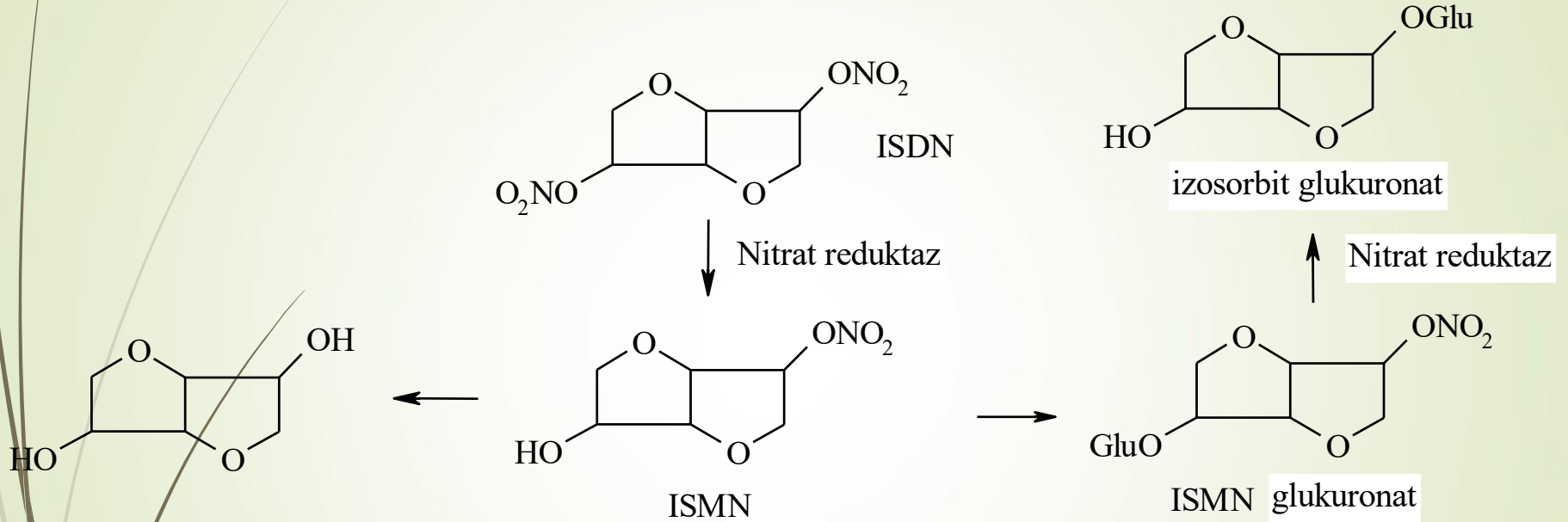
Bu ilaçlar etki bakımından nitrogliserine benzer. Oral alındıklarında büyük ölçüde absorbe olurlar. Yarılanma ömürleri nitrogliserinden daha uzundur. Laktoz ve mannitol gibi inert maddelerle seyreltilerek sublingual olarak kullanılırlar. İzosorbit mononitratın izosorbit dinitrattan 2 kez daha aktif olduğu bulunmuştur. İzosorbit dinitrat, angina pektorisin profilaksisinde, akut koroner spazmların giderilmesinde ve kronik kalp yetmezliklerinde kullanılır. Güçlü ven açıcıdır. Etki mekanizması gliseril trinitrata benzer fakat daha yavaş etkilidir. Oral alınımını takiben büyük oranda karaciğerde metabolize olur. İzosorbit dinitrat, 6 dakikada maksimum kan düzeyine erişir. İzosorbit dinitratın stereokimyası aktivite açısından önemlidir. Ekzo-endo izomeri aktif, endo-endo izomeri inaktiftir. Ekzo-ekzo izomeri, izosorbit dinitrattan daha aktif olmakla birlikte tedaviye girmemiştir. Bu ilaçların kullanımını takiben bulantı, kusma, baş ağrısı, taşikardi ve ortostatik hipotansiyon gibi yan etkiler gözlenmektedir. İzosorbit mononitrat, düşük lipofilitesi nedeniyle daha uzun etkilidir. Angina pektoriste profilaktik olarak kullanılır.

İzosorbit mononitrat ve izosorbit dinitrat sentezi için glükozdan kimyasal işlemler veya fermentasyon sonucu kazanılan D-sorbitol, asitle izosorbite dönüştürülür. Oluşan izosorbit, nitrik asitle reaksiyona sokularak bileşikler kazanılır.






İzosorbit dinitrat, nitrat redüktaz enzimiyle izosorbit mononitrat şekline dönüştükten sonra glükuronatı şeklinde atılır. İzosorbit dinitrat ve izosorbit mononitrat, aktivite ve farmakokinetik yönden karşılaştırıldığında; izosorbit mononitrat, izosorbit dinitrata tercih edilmektedir. İzosorbit dinitratta 2. ve 5. konumdaki nitrat esterlerinin hidrolizlerinde, glutatyon nitrat redüktaz enzimi konformasyonuna uygunluk açısından önemli farklılıklar vardır. 2. konumdaki nitrat grubu ekzo, 5. konumdaki nitrat grubu ise endo konumdadır ve 2. konumdaki nitrat grubunun daha kolay biyotransformasyona uğradığı saptanmıştır.

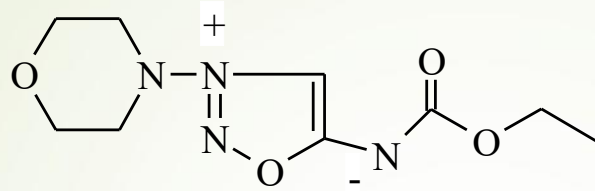


İzosorbit dinitratın yarılanma ömrü yarım saat iken izosorbit mononitratın 2-5 saat arasındadır. Bu nedenle izosorbit mononitrat uzun etkili preparat olarak kullanılır.



Nikorandil⁺: NO salıvermesinin yanı sıra potasyum kanal aktivatörüdür. Nitrat tuzu halinde kullanılır. Membranın potasyum kanallarını açarak kardiyak membran hiperpolarizasyonuna neden olur. Damar düz kas hücrelerinde potasyum girişini arttırarak vazodilatör etki gösterir.

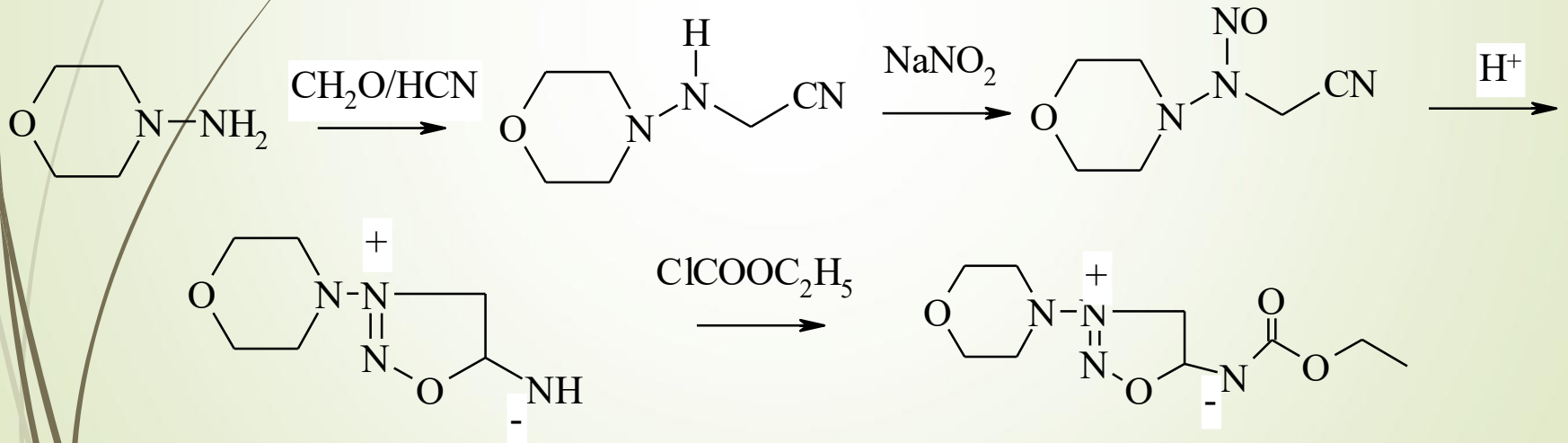
Molsidomin⁺: MOLSİCOR tb. 2-4 mg [SANDOZ]



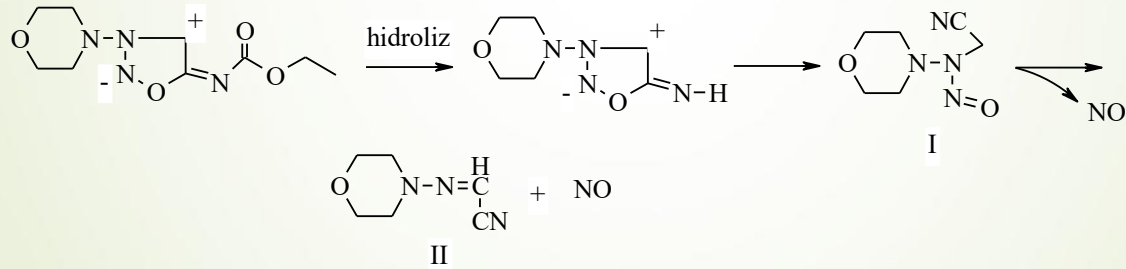
3-(4-Morfolinil)-5-[(etoksikarbonil)amino]-1,2,3-oksadiazolyum iç tuzu

Molsidomin, angina pectorisin proflaksisi ve tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Oral yoldan tamamen absorbe edilir. Plazma yarı ömrü 1-9 saat arasındadır. Bir ön ilaç olup biyotransformasyon sonucu NO vermektedir. Nitrat esterlerine benzer etki gösterir. Vücuda ester grubunun enzimatik parçılmasıyla 3-morfolinosidnonimine dönüşür. Oksadiazol halkasının açılmasıyla oluşan nitrozamin yapısı, NO verir. Baş ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, diyare ve ortostatik hipotansiyon gibi yan etkileri bilinmektedir.

Molsidomin sentezi için, 4-aminomorfolinin siyanometilasyonu ile elde edilen 4-(siyanometilamino)morfolin, sodyum nitritle reaksiyona sokulur ve asit ortamda 1,2,3-oksadiazol halkası kapatılır. Oksadiazol halkasının 5. konumundaki imin yapısına etil klorokarbonatla etoksikarbonil grubu bağlanarak molsidomin elde edilir.




Molsidominin vücuda enzimatik hidrolizi 3-morfolino-1,2,3-oksadiazolimin'i vermektedir. Oksadiazol halkasının açılması sonucu aktif bileşen olan N-nitrozo-N-morfolinohidrazinoasetonitril (I) oluşur. Bu metabolitten nitrozil katyonu ayrılarak iminonitril türevi (II) oluşur. Oluşan ürün, membranın tiyol gruplarıyla etkileşerek aktivite gösterir. Açığa çıkan NO ise membranın tiyol gruplarına süstitüe olarak damar membranında lokalize olur. Bileşğin NO veren diğer nitrat türevlerinden farkı, redükleyici bir biyotransformasyon gerektirmemesidir.





2. Kalsiyum kanal blokörleri (kalsiyum antagonistleri)

Antihipertansifler konusunda değinilmiştir.





3. β -Adrenerjik reseptör blokörleri

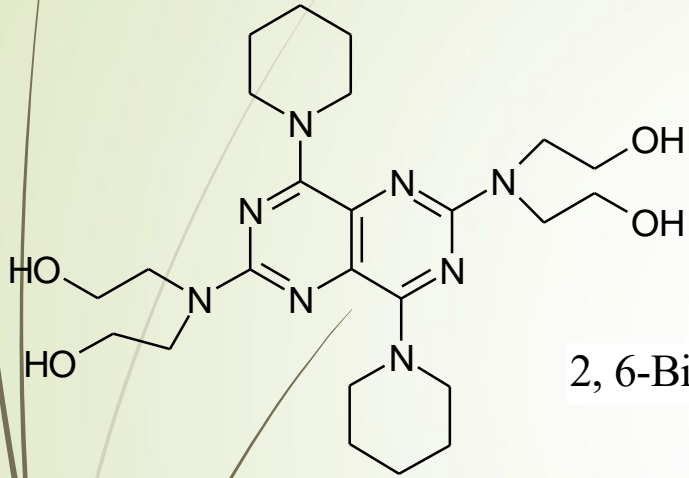


4. Diğer ilaçlar


Bu grup bileşikler, yapısal yönden birbirine benzerlik göstermeyen fakat kalp damarları üzerine genişletici etkisi olan bileşiklerdir. Damar reseptörlerinde, adenozin konsantrasyonu üzerine etki gösterirler veya karbokromen gibi yağ asidi yıkımını önleyerek glükoz düzeyini yükseltirler. Bunlar, hidrofil ve hidrofob merkez arasındaki belli uzaklığı koruyarak katyon oluştururlar. Bu katyon, membranın temel yapısına afinite gösterir. Nonspesifik koroner dilatör bileşikler, adenozin potansiyelize edici olmalarının yanı sıra, yüksek dozlarda trombosit agregasyon inhibitörü olarak etki gösterir ve skleroz riski azaltırlar.

Bu bileşiklerden **Diltiazem**⁺ antihipertansifler konusunda diğer ilaçlar kısmında anlatılmıştır. Diğer bileşikler aşağıda verilmiştir.

Dipiridamol+ TROMBOLİZ Draje 75 mg [KOÇAK], DRİSENTİN Film tb. 75 mg [SANOVEL]

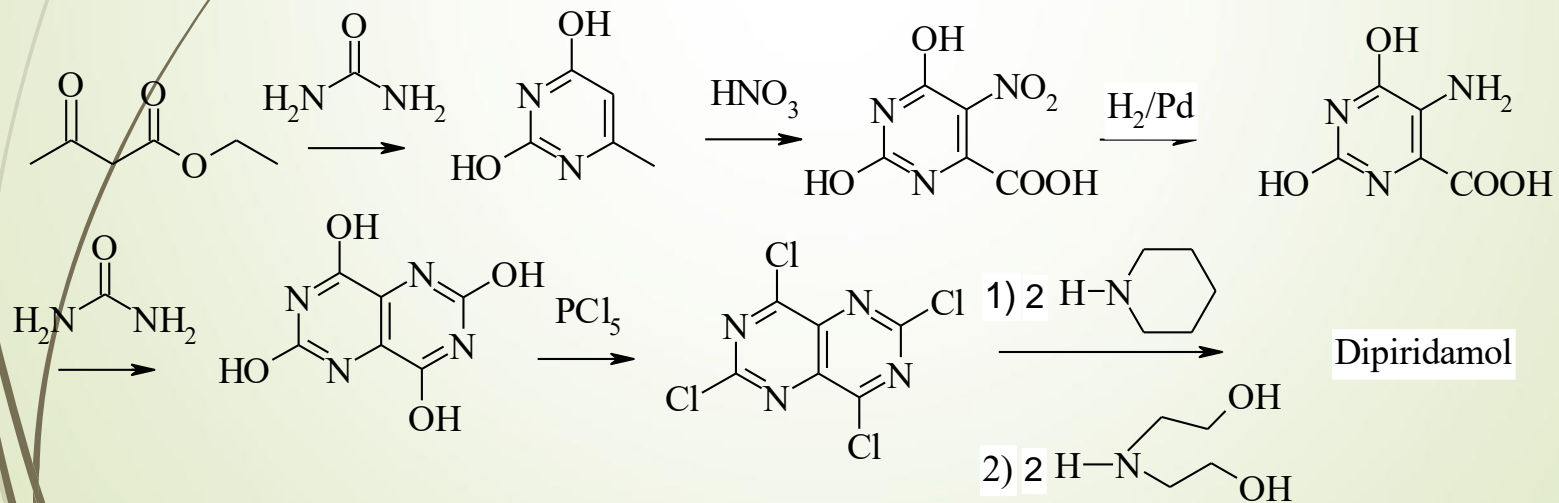



2, 6-Bis[diethanolamino]-4, 8-dipiperidinopyrimido [5,4-d] pirimidin



Angina pektoriste kullanılan uzun etkili bir vazodilatör ilaçtır. Etkileri papaverine benzer. Dipiridamol, sistemik kan basıncını veya periferik kan dolaşımını çok az değiştirir. Koroner dilatör olarak geliştirilmesine rağmen, daha çok trombosit agregasyonunu inhibe edici etkisi nedeniyle, antitrombotik olarak kullanılışı yaygındır. Oral alınımını takiben %27-88 arasında absorbe olur. İlacın tamamı plazma proteinlerine bağlanır. Plazma yarı ömrü 12 saattir. Dipirimadolün etkileri, adenozin ve adenozin nükleotitlerinin metabolizması üzerinden olmaktadır. Dipirimadol, eritrositler ve diğer hücreler tarafından adenozin alımını inhibe eder ve vasküler reseptörlerde, adenozin konsantrasyonunu artırır. Baş ağrısı, gastrik rahatsızlıklar ve diyareye sebep olabilir.

Dipirimidol sentezi için, etilasetoasetat üre ile reaksiyona sokularak 2,4-dihidroksi-6-metilpirimidin hazırlanır. Bileşiğin önce nitrolanmasını takiben redüksiyonu ve üre ile muamelesiyle elde edilen 2,4,6,8-tetrahidroksipirimido[5,4-d]pirimidinin fosfor pentaklorürle halojenlenmesiyle 2,4,6,8-tetrakloropirimido[5,4-d]pirimidin hazırlanır. Oluşan pirimidin türevinin, önce piperidin takiben dietanolamin ile reaksiyona sokulmasıyla sentez tamamlanır.

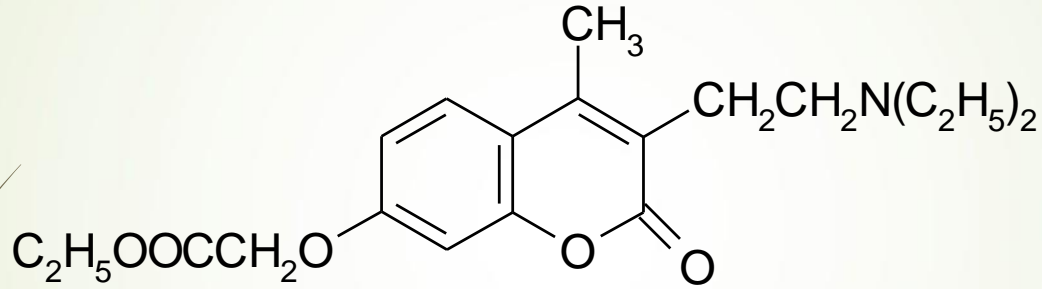




Endikasyonları: Kumarin antikoagölanlarla beraber kalp kapakçığı replasmanının postoperatif (cerrahi bir girişimi takiben aşırı kanama) tromboembolik komplikasyonlarının önlenmesinde; Aspirinle beraber koroner arter trombozunun önlenmesinde; Aspirin veya varfarinle kombinasyon halinde diğer tromboembolik bozuklukların önlenmesinde endikedir.

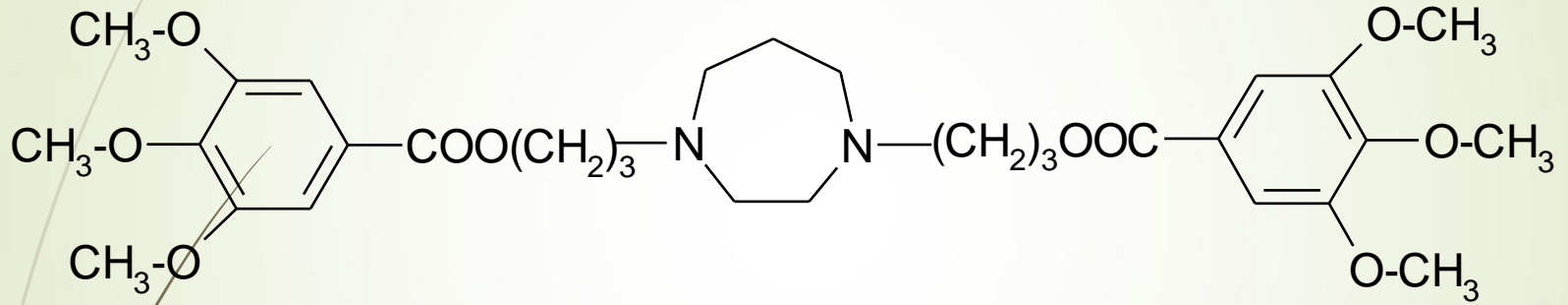
Aşağıdaki ilaçlar Türkiye piyasasında bulunmayan ilaçlardır.

Karbokromen⁺ : 3-(2-Dietilaminoetil)-4-metil-7-(karbetoksi-metoksi) kumarin



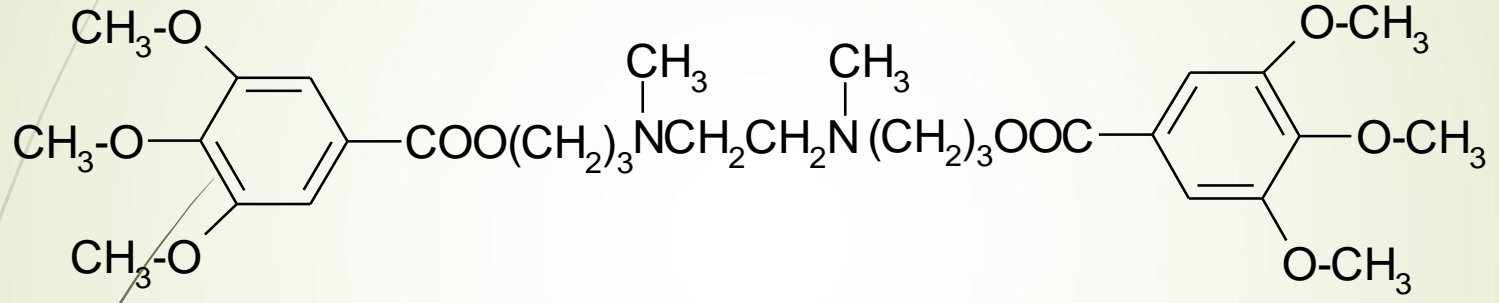
Yağ asidi metabolizmasını inhibe eder ve glükoz metabolizmasını artırır. Böylece oksijen tüketimini azaltır. Angina pectorisin profilaksisinde hidroklorür tuzu şeklinde kullanılır.

Dilazep+ : 1,4-Bis[3-(3,4,5-trimetoksibenzoiloksi)propil]perhidro-1,4-diazepin



Koroner yetmezlik ve angina pektoriste kullanılır. Ayrıca platet agregasyonu üzerine etkileri bilinmektedir. Hidroklorür tuzu şeklinde kullanılır.

Hekzobendin⁺ : N,N'-Dimetil-N,N'-bis[3-(3',4,'5'-trimetoksibenzoiloksi)propil]etilendiamin



Hekzobendin, HCl tuzu şeklinde kullanılır. Ptatelet agregasyonu üzerinde de etkilidir.



ANTIARİTMİK İLAÇLAR

