

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ

Kardiyoloji

Esansiyel (Primer) Hipertansiyon

Dr. Deniz DEMİRKAN*

Yard.Doç.Dr.Hayretlin

KARAEREN*

Tanımı: Arter basıncının sürekli olarak normal sınırların üstünde bulunmasına hipertansiyon denir. Yetişkinde sistolik basıncın 140 mm Hg'yi geçmesi veya diyastolik basıncın 90 mm Hg üstünde olması, veyahutta her ikisinin bu düzeylerin üzerinde olmasına hipertansiyon denmektedir. Tablo 1'de arteriyel basıncın normal değerleri ve hipertansiyon dereceleri belirtilmektedir (1,5).

Primer hipertansiyon sebebi kesin olarak bilinmeyen hipertansiyondur. Arteriyel hipertansiyonun büyük bölümünü (Berglund'a göre %94'ünü, Danicson'a göre %95.3'ünü) primer hipertansiyon oluşturur (3,4).

Sistemik (arteriyel) hipertansiyon oldukça sık görülen bir hastalık olup, koroner kalp hastalıklarından sonra ikinci sırayı almaktadır.

Esansiyel (Primer) Hipertansiyonun Patogenezi:

Spesifik Hipotezler

Kan basıncını idare eden faktörler (Şekil 1) kalbin pompalama fonksiyonu ve periferik rezistans (direnc) olmak üzere pekçok kompleks faktörlerdir.

Hipotezler kısaca gözden geçirilecektir.

1. **Hérédité:** Hipertansiyonu genetik duyarlılığın artışı ile çevre faktörleri arasındaki etkileşmeye bağlarlar (Lancet 1983). Genlerle geçen özellik; hücre zarından Na^+ geçişinde, Na^+ un böbrekten atılmasında defekt olması ve strese sempatik cevabın artmasıdır (6).

2. **Kalp Debisi:** Bazı erken hipertansiflerde kalp debisi artışı görülmüştür. Bu volüm

artışından ve kalbin sinirsel uyarımının artışından olur. Fakat periferik direnc arttığı için kalp debisi artışı devam etmez. Bazı hipertansiyonlularda debisi artabilir. Hipertansiflerde volüm daha çok merkezde toplanır. Genelde periferik rezistans arttıkça, sıvı volümü azalır. Yüksek kan basıncı, düşük plazma volümü ilişkisi vardır. Sıvı intersiyel aralığa geçer. Şişmanlarda hipervolemi olabilir.

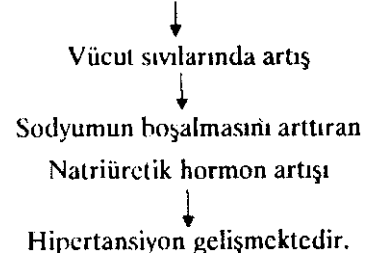
3. **Otoregülasyon:** Kan basıncını yüksekliğinde, ilkin kalp debisi artmakta, metabolik doku ihtiyacına göre kan akımı sağlanmakta ve sonra debisi normale dönmektedir. Vasküler yatağın, kan akımını yöneten bu özelliğine "otoregülasyon" denir.

4. **Pressure-Natriüresis:** Normal kişilerde, kan basıncı yüksekliğinde böbreklerden sodyum (Na^+) ve suyun atılması artar. Basıncı normale döner. Bu olaya "pressure-natriüresis fenomeni" denir. Hipertansiflerde ise renal vasküler direnc artar, filtrasyon fraksiyonu artar, peritübüler damarlarda onkotik basınç artar, Na^+ ve su emilimi artar. Böylece basınç yüksek kalır (Şekil 2).

5. **Sodyum Transportu:** Na^+ transportunda genetik defekt üzerinde durulmuştur (Dahi. ve ark.)

Buna göre;

Renal sodyum boşalmasında genetik defekt



Hücre içine pasif Na⁺ girişi artmakta, çıkışı zor olmaktadır (7).

6. Tuz Alınması: Diyetle fazla tuz alınması ile hipertansiyon arasında ilişki bulunmuştur (Mc. Carron ve ark. 1984; Erucho ve ark. 1985).

7. Hücre zarında defekt vardır. Na⁺ pompa aktivitesi düşmektedir. Hücre içine Na⁺ ve Ca²⁺ girmekte, pompa aktivitesi düştüğünden çıkış zorlanmaktadır. Ca²⁺, düz kasları büzerek tansiyonu yükseltir (8).

8. Natriüretik Hormon: Primer hipertansiyonda, akut Na⁺ yükselmesi halinde, natriüretik hormon arlar. Natriüretik faktör izole edilmiştir, fakat hipofizden salgılandığını ve Na⁺, K⁺, ATPase'ı inhibe ettiğini gösteren pekçok belirtileri vardır. Bu faktör böbrek tüplerinde Na⁺ boşalmasını arttırmakla birlikte, arteriyollerde Na⁺ ve Ca²⁺ yoğunluğunu yükseltir. Böylece

vasküler reaktiviteyi arttırarak hipertansiyona neden olur (9).

9. Atrial Natriüretik Peptid: Atrial dokudan izole edilmiştir. Bu Na⁺, K⁺ ATPase'in inhibe etmez. Vazodilalör etki yapar (Needleman ve ark. 1984, Gorgia ve ark. 1984; Richards ve ark. 1985) (10).

10. Sempatik Nevroz Hiperaktivite (SNHA): SNHA'nin hipertansiyona neden olduğu yaygın bir kanıdır (katekolamin düzeyini yükselterek etki eder) (11).

11. Baroreseptörler: Baroreseptörler sempatik yolun bir unsurudur. Kan basıncı yükselince, bu reseptörler uyarılmakta ve vagal uyan ile basınç düşürülmektedir.

12. Stres: Devamlı stres, devamlı hipertansiyona götürebilir. Psikolojik yapının strese cevabı daha önemlidir.

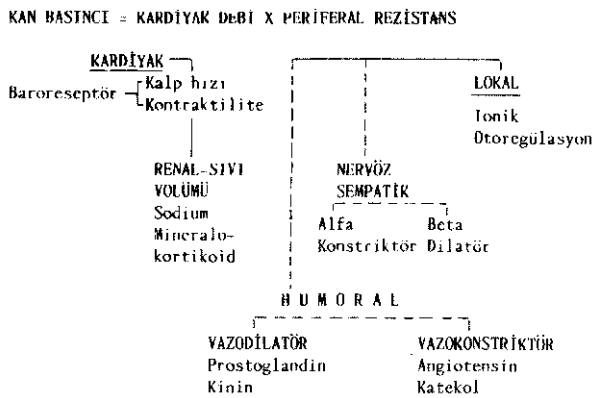
13. Renin-Angiotensin Sistemi: Renin (acete proteinase), Juxta glomerüler (J-G) hücrelerde depolanır (Şekil 3).

Renin alfa globulin substrate'dan, angiotensin I geçişini sağlar. Bu da converting enzim aracılığı ile (daha çok akciğerlerde) Angiotensin H'ye dönüşür. Esas aktif madde angiotensin H'dir. Angiotensin II, aldosteron salgısını arttırır, renal afferent arteriollerini daraltır. Pressure-natriürezisi yeniden ayarlar. Antidiüretik hormonu uyarır, katekolamin artışı yapar (12).

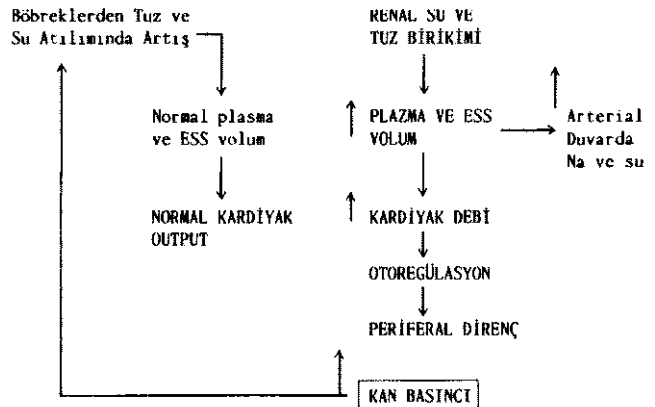
14. Vazodepressor Hormonların Azalması: Bu konuda en çok prostoglandinlerden bahsedilir.

Tablo 1. Kan Basıncının Klasifikasyonu

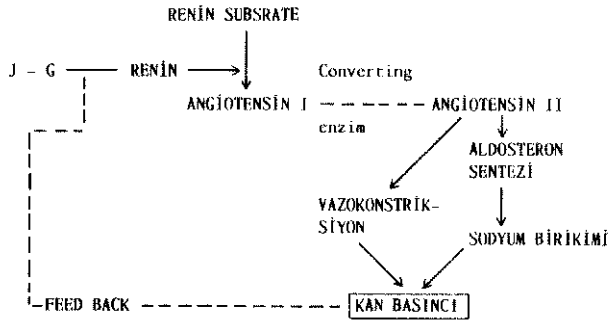
Basınç Değeri (mmHg)	Kategori
Diastolik	Normal kan basıncı
< 85	Normalin üst tavanı
85 - 89	Hafif hipertansiyon
90 - 104	Orta derecede hipertansiyon
≥ 140	Şiddetli hipertansiyon
Sistolik (Diastolik 90 altında olduğunda)	
< 140	Normal kan basıncı
140 - 159	Sınırdaki izole sistolik hipertansiyon
≥ 160	(Arch.Intern.Med. 144:1045, 1984)



Şekil 1. Kan Basıncını Kontrol Eden Bazı Faktörlerin Görülüyor. (Norman M Kaplan'dan 4'üncü baskı)



Şekil 2. Yerleşmiş Primer Hipertansiyonda Hemodinami Görülüyor. ESS: Ekstrasellüler Sıvı



Şekil 3. Renin-Angiotensin Sisteminin Şematik Görünümü

Prostacylin vazodilatatördür. Renal medullada sentez edilen PGE2 renal vazodilatatör etki gösterir.

15. Alkol: 1/2-2 ons alanlarda basınç düşük bulunuyor. Bu sınırı geçenlerde yüksek olmaktadır. Alkol katekolaminleri artırır, kalp hızını, kalp debisini artırır. Kortisol'ü yükseltir. Na⁺, K⁺, ATPase pompa aktivitesini düşürür. Ca²⁺ u hücre içine iterek, damarlarda spasma neden olur.

PATOLOJİSİ

Önceleri arterler histolojik olarak normaldir. İlk "vasospasm" görülür. Erken oluşan yapısal değişiklik "medial hipertrofi"dir. Daha sonra "fokal hiyalinizasyon" media'da ve intima'da "fibröz kalınlaşma" ortaya çıkar. Medial atrofi gelişir.

İntimal kalınlaşma arter lümenini daraltır. Tansiyonun şiddeti ile, intimal hastalık arasında genellikle ilişki vardır. Hafif hipertansiyonda, intimada, hücresiz bağ dokusu toplanır. Şiddetli hipertansiyonda (malign h.) konsantrik, sellüler proliferasyon (soğan kabuğu) oluşur. Fokal nekroz bütün tabakaları kapsayabilir. Bu arter değişiklikleri myokardiyumda, retinada, böbrekte, pankreasta ve beyinde görülür.

Hipertansiyon, büyük arterlerde (kalp, böbrek ve beyinde) atrosklerozis yapar.

KALPTEKİ LEZYONLARI

1. Sol ventrikülde konsantrik hipertrofi
2. Koroner atrosklerozis
3. Kalp yetmezliği (sol ventrikül hipertrofisi, dilatasyonu, end-basınç artışı, sol atrium ve pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği) ve
4. Mural trombus (sol ventrikül apeksinde ve sol atriumda trombus sistemik emboli)dir.

Aortada aort disseksiyonu olabilir. Böbrekte nefrosklerozis gelişir. Korteks'de hiyalinizasyon ve atrofi, böbrek yetmezliği yapar. Beyinde, perivasküler atrofi, mikroinfarktüs olur. Büyük infarktüs ve serebral kanama da olabilir.

KLİNİK BULGULAR

Klinik bulgular,

1. Kan basıncı yüksekliğine ve
2. Hedef organdaki komplikasyona bağlıdır.

Hastalık, uzun yıllar semptom vermeyebilir. Muayene sırasında tanınabilir. Baş ağrısı, basıncın yükselmesi ile ilgili başlıca semptomdur. Sabah, yataktan kalktığı zaman okspital bölgede ağrı hissedir. Birkaç saat sonra geçebilir (13).

Baş dönmesi, yüzde kızarma, halsizlik, çabuk yorulma, epistaksis, sinirlilik görülebilir. Kulak çınlaması ve göz önünde sinek uçuşması yakınması olabilir.

Hedef organları yakaladığında, onlarla ilgili şikayetler olur. Kalp yetmezliği (efor dispnesi, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne) bulguları ortaya çıkar.

Koroner atrosklerozda angina pectoris, akut miyokard infarktüsü gelişebilir. Dissekan aort anevrizması birden sahneye hakim olabilir. Böbrek yetmezliğinde (nokturi, hemaluri, üremi) görülür. Burun kanaması, erken vasküler bozukluktur. Serebral kanamada, baş dönmesi, parestezi, hemipleji, konfüzyon, koma v.s. belirir.

FİZİK MUAYENE

1. Basınç yükselir.
2. Sol ventrikül hipertrofisinde apeks vurumu kuvvetlenir.
3. 4.ses, 3.ses (kalp yetmezliğinde) duyulabilir.

GÖZ DİBİ BULGULARI

1° Grade: Arteriollerde minimal daralma, ışık refleksinde artma olur.

11° Grade: Arteriyoller spazm, yer yer daralma, daha belirgin, ışık refleksi artar (bakır tel, gümüş tel); arter ven çaprazlaması (Gunn arazı).

III° Grade: İlâveten birçok mum alevi şeklinde kanama, atılmış pamuk şeklinde eksuda).

IV°Grade: İlâveten papilla ödemi görülür.

LABORATUVAR BULGULARI

Hedef organ bozukluğu araştırılır, idrar tahlili yapılır. Böbrek tutulumunda dansite düşer, proteinüri olur, heniatüri görülür.

Radyoloji'de: Sol vcnlrikül hipertrofisi saptanır. EKG, EKO yapılır.

IVP, Vanil nıandelenik asit ve metanefrin düzeyine bakılır, Bilgisayarlı tomografi ile vücut taranır.

Hipertansiyon Tedavisinin Genel Prensipleri

1. Tuzun (Sodyumun) Kısıtlanması: Hipertansiyonun patogeneğinde sodyum, önemli rol oynar. Tuzun kısıtlanması kan basıncını düşürür. Aşırı derecede tuz kısıntısı halinde, anlihipertansiflerin hipovolemi ve ortostalik hipotansiyon etkileri artmaktadır. Ayrıca aşırı derecede tuz kısıtmasının renin-aldosteron sistemini uyardığı ifade edilmektedir (9). Bu nedenle hafif derece (günde 2 gr) tuza izin verilebilir. Yemeğe pişerken fazla tuz atılmaz. Tuz içeren preparatlar, içecekler (karbonat, sodyum salislat v.s) alınmaz. Tuzdan zengin gıdalar da kaldırılır (Ü.5 gr.dan az tuz alınması, kan basıncını 10-15 mmHg düşürür). Sofrada tuzluk kullanılmaz.

2. Diyetin Düzenlenmesi:

Doymuş yağ ve kolesterolden zengin gıdalar kısıtlanır. Hipertansiyon, koroner atroskleroza hızlandırmaktadır. Bunu önlemek için önemli risk faktör olan hiperlipidemiye izin verilmelidir (14,15).

3. Sigara yasaklanır, alkol ve kahve miktarı azaltılır (16-17).

4. Şişman hastaların zayıflatılması sağlanır. Böylece kan basıncında düşme olduğu gibi, koroner arter hastalığı için risk faktör olan şişmanlık'ta önlenmiş olur (10 kg. zayıflama sistolik basıncı 10 mmlg düşürür).

5. Stres ve çevre faktörlerinin minimale indirilmesinin uygun olduğu düşüncesi ile sedatif ve frankilizanların eklenmesi bazı hipertansiyonlarda uygun olabilir.

6. Egzersiz kan basıncını düşürmekleir. Beden eğitimi, hafif koşular ve yürüyüş yapılabilir. Ağır ekzersizler zararlı olabilir. Düzenli ve devamlı ekzersiz yararlı bulunmuştur. İsomelrik ekzersizler

(yük kaldırma, itme, çekme) zararlıdır. Düzenli izometrik ekzersiz ise 5-10 mmHg basınç düşüşü sağlar.

7. Ruhsal gevşeme (relaksasyon) tedavisi (yoga, meditasyon v.s) geliştirilmiştir. Devamlı en az 8 haftalık tedavilerin hafif ve orta derece hipertansiyonlarda kan basıncını biraz düşürdüğü ileri sürülmektedir.

Hipertansiyon Tedavisinin Temel Prensipleri

Kan basıncının normal düzeylerde tutulması hipertansiyonun komplikasyonlarını belirgin şekilde azaltmaktadır. Geniş istatistiksel çalışmalarda, diyastolik basıncı 105 mmHg veya daha üstünde olan semptomsuz kişilerin uygun antihipertansif ilaçlarla tedavisi ile, ölüm ve hastalık oranının, tedavi edilmeyenlere göre çok düşük olduğu kanıtlanmıştır.

İlaç tedavisine başlamadan önce, sık sık (evde, dairede, hastanede) ölçümlerle, kan basıncının gerçek değerleri bulunmalıdır.

1. Hastanın diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nın üstünde ise, birlikte organ bozuklukları veya büyük kardiyovasküler riskler bulunuyorsa derhal tedaviye başlanmalıdır.

Büyük risk: EKG'de sol vcnlrikül hipertrofisi, sigara içilmesi, kanda kolesterol düzeyi 310 mg/100 ml'de, glukoz tolerans lesli (+) olanlardır.

Hafif risk: EKG'de sol ventrikül hipertrofisi olmayan, sigara içmeyen, kanda kolesterol düzeyi 235 mg/100 ml'de olan, glukoz tolerans tesli menfi olanlardır.

2. Diyastolik kan basıncı 90'mmHg'nın altında olup önemli bir riski olmayanlara ilaç tedavisi gerekmez. Bunlara genel prensiplerde bahsedilen (tuz kısıtlaması, zayıflama, ekzersiz, sedasyon, alkol kısıtlaması) gibi önlemler yeterli olabilir.

3. Diyastolik basınç 90 mmHg'nın altında olan bu gruptaki hastalar 4 haftada bir kontrol edilerek değerlendirilir. Bu kontrollerde diyastolik kan basıncı 100 mmHg'nın üstünde olanlar, uygun ilaçlarla tedavi altına alınırlar. Diyastolik basıncı 100 mmHg'nın altında olanlar hijyenik tedavi altına alınır, 3 aylık kontrolleri yapılır, 3 ay sonu 95 mmlg'yi aşanlara ilaç verilir. 95 mmHg

altındakilere hijyenik öneriler yeterlidir. 3 aylık kontrollerde 95 mmHg'yı geçenlere ilaç uygulanır. 95 mmHg altında olanlara hijyenik çareler önerilir. Bunlar da 6 ayda bir kontrol edilir.

4. Tedavide amaç kan basıncını normal sınırlarda (140/90 mmHg) tutmaktır. Yaşlılarda ilaçların yan etkisini azaltmak ve hayati organların beslenmesini sağlamak için, tansiyonu daha üst düzeylerde tutabiliriz. Özellikle sistolik tansiyonun yükselmiş olduğu aterosklerotiklerde tedavi gerekmez. Fakat çok yüksek düzeylere çıktığı zaman (200 mmHg veya daha üstüne) uygun bir ilaçla dikatli bir şekilde, 160/90 mmHg değerine indirilir.

Önemli noktalardan biri de:

5. Hastalan, hayat boyu tedavinin sürdürülmesi gereğine inandırmaktır.

İlaç Tedavisi

İdeal antihipertansif ilaç, geniş kullanma alanı olan, etkili bir şekilde, sistolik ve diyastolik basıncı (ayakta ve yatarken) düşüren, yan etkisi olmayan, oral alınabilen ilaçtır. Henüz böyle bir antihipertansif ilaç bulunamamıştır.

Son 25 yıl içinde, farklı farmakolojik etkilere sahip, yeni ve etkili ilaçların bulunması, hipertansiyon tedavisine değişiklikler getirmiştir. Buna örnekte tedavi 2 yaklaşım ortaya konmuştur: 1.nci yaklaşım; hipertansiyonun fizyolojik, fizyopatolojik özelliğincegöre:

a) Volüm hipertansiyonu,
b) Vazokonstriktif hipertansiyon,
c) Volüm artması ve vazokonstriksiyonun birarada olduğu hipertansiyon gruplarına ayrılmıştır. Ayrıca renin aktivitesi de belirlenerek daha rasyonel bir tedavi uygulanmış olar. 2.nci yaklaşım da; basamak tedavisidir.

Volüm hipertansiyonda kan volümü artmıştır, su-tuz tutulmaktadır. Plasma renin aktivitesi azalmıştır, diüretiklere iyi cevap verir (Kronik böbrek hastalığı, primer hiperaldosteronizm, mineralokortikoid hipertansiyonu, bazı esansiyel hipertansiyonlar).

Vazokonstriktör hipertansiyonda, damar yatağı daralmıştır (renal, renovasküler ve bazı esansiyel hipertansiyonlar). Plasma renin aktivitesi artmıştır. Hipokalemi vardır, doku dolaşımı bozulmuştur, kardiovasküler bozukluklar sık görülür.

Bunlarda, renin inhibitörleri ve adrenerjik blokerlerle iyi sonuç alınır. Volüm artması ve vazokonstriksiyonun birlikte olduğu hipertansiyonlar (Esansiyel hipertansiyonların önemli bir bölümü, renal ve nörolojik hipertansiyonlar) sık görülür.

İlaç tedavisine küçük dozlarla başlanıp, tedrici bir şekilde kan basıncını düşürmelidir. Birden kan basıncının düşmesine hastalar dayanamaz.

Tablo 2'de antihipertansif ilaçlar sınıflandırılmaktadır (18). Bütün hipertansiyonluların yansında, ilk ilaç olarak diüretikleri kullanmalıdır. Hipertansiyonun şiddetine göre tek veya kombine olarak verilir. Diüretikler ucuz ve yan etkileri daha azdır. Ayrıca ilave bir antihipertansif alındığında, onun etkisini arttırırlar. Beta bloker ve vazodilatörlerin alınması ile gelişen sıvı birikimini önlerler (20,21) (Tablo 2,3).

Tedaviye günde 25-50 mg. hidroklorotiazid (veya benzeri ile) başlanır. İki haftada yeterli cevap alınamamışsa, en çok 100 mg'a çıkılır. Yaşlı ve digital alanlarda doz düşük tutulmalıdır. Hafif ve orta derecede hipertansiyon olgularında yalnız diüretiklerin yetersiz olduğu durumlarda; diüretik + reserpin, diüretik + alfa-melildopa, diüretik + beta bloker, diüretik 4- elonidin... kombinasyonlarından biri uygulanır.

Beta blokerler ilk ilaç olarak yalnız başına hafif ve orta derecedeki hipertansiyonlarda kullanılmaktadır. Bu yaklaşım gençler için ve renin aktivitesinin artmış olduğu hipertansiyonlarda doğrudur. Fakat 50 yaşın üstünde ve zencilerde, yalnız beta bloker tedavisi ile çok iyi sonuç alınamamıştır (20). İlk ilaç olarak yaşlılarda, koroner hastalarında nifedipin kullanılabilir. Angiotensin convertling enzim inhibitörleride (ACEI), devreye girmiştir.

Thiazidler ağır böbrek yetersizliklerinde (Kreatinin 100 ml/2.5 mg. üstünde ise) etkisiz kalırlar. Bunun yerine furosemid kullanılır. Thiazid grubu diüretikler henle kulpunun çıkan kolunun sonunda ve distal kıvrımlı tubulusta sodyum reabsorbsiyonunu engeller. Loop diüretikleri henle kulpunun çıkan kolunda, sodyum reabsorbsiyonunu engelleyerek etkili olurlar. Spironolacolon distal tubulusta aldosteron etkisini antagone eder. Tri-

Tablo 2. Antihipertansif İlaçlar

1- Diüretikler

A. Tiazidler (Benzotiadiazine derivleri)

1. Hydrochlorothiazide (Orotic, Esidrex, 1 hidrodiürit, Zide)
2. Chlorothiazide (Diuril)
3. Cyclothiazide (Anhydron)
4. Benzthiazide (Exna, Aijialag)
5. Polythiazide (Renesc)
6. Hydroflumethiazide (Saluon, Diucardin)
7. Bendroflumethiazide (Naluretin)
8. Trichlormethiazide (Naqua, Malahydrin)
9. Mellicyclothiazido (Enduron, Aquatenscn)

B. Chlorthalidon

E. Ilygroton

2. Thaliione

C. Loop Diüretikleri

1. Furosemid (Laxix, Eisik)
2. Elhacrinic Acid (Edecrin)
3. Bumetanide (Bumex)

D. Potasyum Tutan Diüretikler

1. Triamterene (Dyrenium)
2. Amiloride (Midanior)
3. Spiranolactone (Aldactone)

E. Kombine Diüretikler

1. Diyazide
2. Modurelic
3. Aldaclazide
4. Maxide

F. Quinazoline Diüretik Bileşikleri

1. Quinethazone (I lydiomox)
2. Metolazone (Zaroxolyn, Diulo)

G. İndolin Diüretikler Bileşikleri

1. Indapamid (Eludex, Indapamid, Flupamid)

IE Santral Nervöz. Sistemde Adrenajik İnhibilörler

A. Clonidin (Calapres)

B. Methyldopa (Aldomct)

C. Guanabenz (Nytensin, Estulic)

III- Postganglionic Nöron İnhibitorien

Tablo 2. *Devamı*

A. Reserpine ve Rauwolfia Alkaloidleri (Scrpasil)

B. Guanethidinc (Ismcline)

C. Guanadrel (Hylarel)

IV- Alfa Adrenajik Blokerler

A. Phentolamine (Regitine)

B. Phenoxybenzamine (Diabenzylinc)

C. Prazosin (Minipress, indirek Vazodilatör)

D. İ'abclolol (Trandate, Normodyne)

V- Beta Adrenajik Blokerler

A. Propranolol (Inderal)

B. Metoprolol (Lopresor, Beloc)

C. Nadolol (Corgart)

D. Atenolol (Tenormin)

E. Timolol (Blocadren)

F. Pindolol (Visken)

G. İ'ibetalol (Trandate, Normodyn-alfa ve beta bloker)

II. Acebutolol (Prent, Sectral)

VI- Vazodilalörler

A. Direkt Vazodilatatörler

1. Hydralazine (Apresolinc)
2. Minoxidil (Eoniten)
3. Diazoxide (Hyperstal)
4. Sodium nitroprusside (Nipride, Niprus)

B. indirek Vazodilatatör (Alfa I Bloker)

1. Prazosinc (Minipress)

VII- Ganglionik Blokerler

A. Trimelhaphan (Arfonad)

B. Pentolinium (Analysen)

C. Mecumylamine (Inversinc)

VIII- Angiotensin-Converting Enzim İnhibitorien

A. Saralazin (Sarenin)

B. Captopril (Capoten, Caporil, Kaptoril)

C. Enalapril (Vasotec, Xanef, Enapril, Vasolapril)

IX- Calcium Kanal Blokerleri

A. Diltiazem (Cardizem, Diltizem, Dilticard)

B. Nifedipine (Adalat, Nidilat, Procardia, Kardilat)

C. Verapamil (Isoptin)

Tablo 3. Tiazid Grubu Diüretikler

Antihipertansif İlaç Grupları	Günlük Doz (mg)	Etki Süresi	Yan Etkileri
— Clorothiazid (Diuril-Tiaril) 500 mg'E	250 - 1000 1 - 2 kez	1 saatte etki başlar 6-12 saat sürer	
— Hydrochlorothiazid (Esidrex) 25 mg T.	15 - 100	2 saatle başlar 12 - 18 saat başlar	Ağız kuruluğu Kalp krampı halsizlik G. int. bozuk
— Bendroflumethiazid (Naurelin K5 mgT)	25 - 10 25 - 10	1 saatte başlar 2-12 saat sürer	Hiperkalsemi Raş trombostopeni hipokalemi
— Mediclochiazid (Enduronyl forte 5 mgT)	25 - 10	2 saatte 24 - 48 saat sürer	Hiperurisemi Hiperlipidemi hipovolemi
— Polythiazid (Rencs 1 mgT)	1 - 4	2 saatle başlar 24 - 4ü saat sürer	I hipomagnezemi K.İ. Depresyonu seksüel bozukluk

amlemleri, distal tubulusta Na^+ - K^+ değişimini bozarak etkili olur. Loop diüretiklerinde hiperglisemik etki daha azdır. Potasyum tutan diüretiklerde bu etkiler yoktur. Potasyum tutan diüretikler: Hiperpolasemi, ginekomasti, hirsutizm, adet bozuklukları yapabilir (Tablo 4).

İndoline diüretik bileşiklerden, indapamid diüretik grubundan incelenen bir sulfamid bileşimidir. Damar yüzeyinde sodyum (Na^+) yoğunluğunu azaltarak, (vasopressörlerin damara olan etkisini önleyerek), vazodilatasyon yapar (Tablo 5,6,7).

Tablo 4. Sulfonamid Bileşikleri

Antihipertansif İlaç Grupları	Günlük Doz (mg)	Etki Süresi	Yan Etkileri
— Chlorthalidon (Regreton 50 mg T)	50 -150	2 saatte başlar 24 - 72 saat sürer	I liperlipidemi I liperglisemi hipokalemi hiperurisemi
— indapamid (Fludex 2.5) (Flupamid)	5 -15	2 saatte başlar 24 saat sürer	I lipovolemi Hipokalemi hiperurisemi

Tablo 5. Loop Diüretikleri

Antihipertansif İlaç Grupları	Günlük Doz (mg)	Etki Süresi	Yan Etkileri
— Furosemide (Lasix-Desal) 40mgT.	40 - 12ü mgT. 20-80mg. Anıp i.V. - İ.M.	1 saatte başlar 6 saat sürer 5 dak. başlar 2 saat sürer	Hipokalemi Hiperurisemi
-Ethacrinic Asit (Edccrin 50 mg. T)	50-100	30 dk. başlar 3 saat sürer	I lipovolemi I liperglisemi (az)

Tablo 6. Potasyumu Tutan Diüretikleri

Antihipertansif İlaç Grupları	Günlük Doz (mg)	Etki Süresi	Yan Etkileri
— Spironolactone (Aldocton A) 25- 100 mg. T	150 mg	Yavaş başlar 2-3 gün etki başlar. Kesince 2-3 gün etki sürer.	Ginekomasti Hirsutizm Adet bozukluğu
—Triamterene (Dilakton-Triamteril) 50 mg.	T 100-300 mg	2 saatte başlar 12-16 saat sürer	

Tablo 7. Santral Sempatik Aktiviteyi Etkileyenler

Antihipertansif İlaç Grupları	Günlük Doz (mg)	Etki Başlaması ve Süresi	Yan Etkileri
-Clonidin (Catapres0.2 mgT)	0.1-0.6 günde 1-3 kez	1 saatte başlar 2^t saatte artar 24 saat sürer	Ağız kuruluğu, sedasyon, kabızlık, postural hipotansiyon, su ve sodyum tutulması, seksual bozukluk
-Mcdhyldopa (aldomet) 250 - 500 mg. T	250 -2000 günde 1-2 kez	12 saatte etki başlar 24-48 saat sürer	Uykulama, ağız kuruluğu, empotans, su-tuz birikimi, depresyon, ateş hemolitik anemi, myokardit

Clonidin, santral alfa adrenerjik reseptörü etkileyerek periferik aktiviteyi düşürür. İntravenöz verildiğinde, önce kısa süre pressor etkisi olur. Bu yoldan verilmesi halinde, şiddetli ve aksalere hipertansiyonlarda zararlı olabilir. Birden kesilmesi halinde (rebound) hipertansif kriz oluşturur (Tablo 8).

Methyldopa, decarboxylase enzim sistemini bloke ederek, dopa'nın (norepinefrinin prekürsörü olan) dopamine dönüşmesini önler. Periferik arterlerin resistansını düşürür.

Post gangliyonik adrenerjik nöron blokerleri: Reserpın, Adrenerjik nöron uçlarından dopamin ve norepinefrin açığa çıkmasına neden olur. Bunlarda mono-aminooksidaz tarafından parçalanır. Böylece adrenerjik aktivite azalmış olur. Ayrıca santral sinir sisteminde de böyle etkisi vardır.

Guanetidin, güçlü bir ilaçtır. Adrenerjik nöronun içine girerek, norepinefrin salgılanmasına engel olur.

Phentolamin ve phenoxybenzamin alfa reseptörleri bloke ederek etkili olurlar. Feokromositoma ve clonidin'in ani kesilmesi ile oluşan hipertansif krizde kullanılır (Tablo 9,10).

Gangliyon Blokerleri: Trimctafan sempatik ve parasempatik gangliyonları bloke eder. Dissekan aort anevrizması ve ensefalopati, gebelik toksemisinde, akciğer ödemi ve serebral hemoraji ile birlikte olan acil hipertansiyonda kullanılır.

Beta Blokerler

Beta Reseptör Antagonistleri: Yan etkilerinin daha az olması ile popüler kazanmıştır (20,22).

Kardiyoselektif olanların (küçük dozlarda) yan etkisi daha azdır. Koroner aterosklerozu olan hiper-

Tablo 8. Post Gangliyonik Adrenerjik Nöron Blokerleri

Antihipertansif İlaç Grupları	Günlük Doz (mg)	Etki Başlaması ve Süresi	Yan Etkileri
— Reserpın (Serpasil 0.1 mg T) 1-2 mg Amp.	0.1 - 0.25 günde 1-2 kez	Oral etki yavaştır (I-V) etki 13 saatte başlar 6-24 saat sürer	Sedasyon, uyuklama, depresyon, hiperasidite, kalpte katokoleminleri boşaltır, bradikardi
— Guanethidine (İsmelin) 10 mg, T	10-30 günde 1-2 kez	Etki 3-5 günde başlar Etki 4-5 gün sürer	Ortostatik hipotansiyon, sıvı birikimi, kalpte katokolemin kaybı, böbrek kan akımı düşer, beta blokerlerle alınmaz, bulantı, kusma

Tablo 9. Alfa Adrenerjik Reseptör Blokerleri

Antihipertansif İlaç Grupları	Günlük Doz, (mg)	Etki Başlaması ve Süresi	Yan Etkileri
— Phentolamine (Regitin 5 mg Amp) 1-2 mg Amp	5-15 mg (I-V) (I.M.)	bertial etki başlar 20 dakika sürer	Taşikardi, yüzde kızarma, ortostatik hipotansiyon
— Phenoxybenzaminew (Dibenyline)		Derhal etki başlar 20 dakika sürer	Taşikardi, yüzde kızarma, ortostatik hipotansiyon

Tablo 10. Gangliyon Blokerler

Antihipertansif İlaç Grupları	Günlük Doz (mg)	Etki Başlaması ve Süresi	Yan Etkileri
-Trimethapan İ.V. infüzyon (Arfonad Amp) 500 mg	1-48 mg/dk	Derhal etki başlar İnfüzyon devamınca etkili	İdrar retansiyonu, İleus, ağız kuruluğu, midriasis, taşikardi, ortostatik hipotansiyon, empotans

tansiyonlularda kullanma avantajı vardır. Kardiyosclctif olanlar (Atcnolol, Mcloprolol) kalpte beta 1 reseptörleri bloke ederler. Bronşlara etkili beta 2 reseptörlere dokunmazlar. Bunlar bronkospasm yapmazlar. Yüksek dozlarda ise hep-sinde aynı yan etkiler görülebilir. İntrinsek semptomimetik aktivite (ISA) beta reseptörlere agonist etki ile sağlanır. Fakat endogen dozlarda diğer beta blokerler gibi kan basıncını düşürür. Bu arada kalp hızı, kardiyak debi ve renin düzeyinde düşme az olur. Yüksek dozlarda ise kan basıncını daha az düşürür. Hatta aksine yükseltebilir.

Yağda erime özellikleri yönünden değerlendirme; atcnolol, neodolol yağda az erir. Beyin bariyerini geçmezler (Tablo 11).

Beta blokerlerin etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Muhtemelen santral etki ile beta adrenerjik blokaj yaparak kalp debisini ve renin salgılanmasını düşürerek etkili olur. Etki birkaç

saatte başlar, haftalar sonra maksimal etki elde edilir.

Özel kullanma yerleri:

1. Koroner kalp hastalıklarında,
2. Diüretiklerin kontrendüce olduğu hallerde,
3. Renin aktivitesi yüksek olanlarda,
4. Kalp debisinin normal veya yüksek olduğu durumlarda,
5. Titreme, çarpıntı, terleme ve axiete hallerinde,
6. Vazodilatasyon yapan antihipertansiflerde (taşikardiyi önlemek için) kullanılır.

Arteriyel Vazodilatörler: Direkt arteriyel vazodilatasyon yaparak periferik direnci düşürürler, güçlü ilaçlardır (Tablo 12).

Kalsiyum Antagositleri, kalsiyumun hücre içine girişini bloke ederek etkili olurlar. Damarları genişletirler. Klinik uygulamada iyi sonuçlar alınmıştır (23) (Tablo 13).

Tablo 11. Beta Adrenerjik Reseptör Blokerler

Anlihipertansif İlaç Grupları	Günlük Doz (mg)	Etki Başlaması ve Süresi	Yan Etkileri
-Profranlol (Didral)4ü mgT.	20-160		Bronkospasm, bradikardi, A-V blok, periferik
-Atcnolol (Tensinor 100 mg)	50 - 100	2 - 4 saatte etki başlar 24 -48 saat etkili olur	Dolaşım bozuklukları, Hiperglisemi komasını gizler. Kabus Su-TUZ birikimi, hazımsızlık
-Pindolol (Visken 5-5 mg T 0.2 Amp)	5-15		Lipid metabolizmasına etki
-Acbutalol (Prent 200 mg T) 25 mg Amp	20 -50 İV	10 dak etki başlar 30-50 dak artar 4-6 saat sürer	Baş dönmesi Empotans
- Oksprenolol (Trasicor R) 160 mg T Trasicor 50 mgT.	50 - 320	2 - 4 saatte et başlar (Minimal) 24 - 48 saat sürer	

Tablo 12. Vazodilatatörler

Antihipeilansif İlaç Grupları	Günlük Doz (mg)	Etki Süresi	Yan Etkileri
—Hydralazine (Aprsolin)Tvc Anıp (Adelphan) T 0.1 mg Rescrpin 10 mg Ncpresol	10 - 20 30 -40	I.V. 15-30 dk. etki başlar Saatlerce sürer	Baş ağrısı, burun tıka- nıklığı, bulantı, kusma, taşikardi, ateş, GI, kana- ma, tıpusa benzer sendrom angina pekrotis
—Minoxidil (Loniten)	2 - 40 (3-4 kez)	1 saatte etki başlar 24 saat sürer	Hirsutism, perikard efüz- yon, ortostatik hipotan- siyon, su-tuz birikimi, taşikardi
-Prazosin (Miniprcs)	1 - 10 (3-4 kez)	3 saatte etki başlar Plasmada yarı ömrü 2-3 saattir	Baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, taşi- kardi, seksüel bozukluk

ANGİOTENSİN CONVERTİNG ENZİM
İNİHİTÖRLERİ

Kaptopril, Enalapril, Saralasin'dir.

Kaptopril ve Enalapril converning enzime engel olarak, Angiotensin I'den, Angiotensin II oluşmasını bloke ederler.

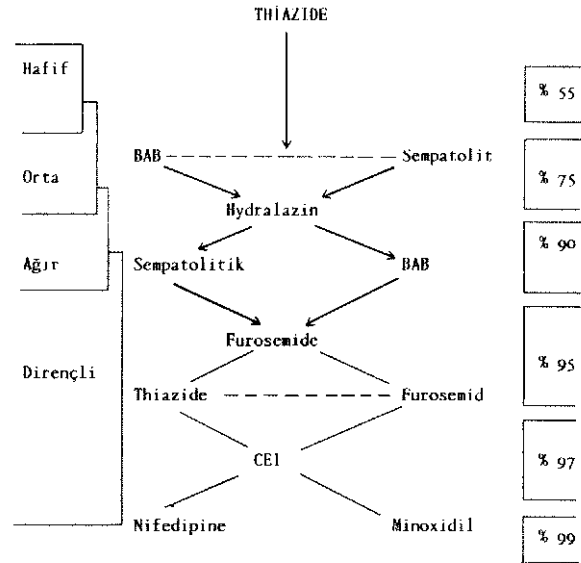
Saralasin ise Angiotensin II'nin etkisini önleyerek kan basıncını düşürür (24,25).

Renin aktivitesi yüksek, vazokonstriksiyonlu (Angiotensin U'ye bağımlı) kuru hipertansiyonlular- da, ACE inhibitörleri tercih edilmektedir. Kalp yetmezliği ile birlikte olan hipertansiyonlu kişilerde, ilk ilaç olarak kullanılabilir. Karbonhidrat ve lipid metabolizmasına da dokunmamaktadır. Ürik asit düzeyini de arttırma/. (Tablo 14). Son zamanlar- da, converting enzim inhibitörleri (CEI) yan etkileri az olduğundan sık kullanılmaya başlanmıştır. Enapril'in yan etkisi daha az olmaktadır.

Hafif ve orta hipertansiyonlarda, düşük doz thiazide ile tedaviye başlanır. Gerekirse, buna BAB ilave edilir. Yine de yeterli olmuyorsa sempatolitiklerden (Methyldopa, Clonidine veya prazosin) biri eklenir. Bu kombinasyon da başarısız kalırsa hidralazine ilavesi gerekebilir.

Şiddetli olgularda hidralazine, BAB, sempatolitik ve furosemide birlikte alınır. Akselere ve malign hipertansiyonlarda, daireliklerden önce CEI tercih edilir. Rezistan hipertansiyonda, furosemide

dozu arttırılır (günde 160-240 mg). Buna thiazide eklenir. Üçüncü olarak Captopril veya enalapril ilavesi ile potasyum korunmuş olur. Buna da yanıt alınmıyorsa, minoxidil, nifedipine veya labetolol eklenir (Şekil 4).



Şekil 4. Kan Basıncı Değerlerine Göre (Hafiften şiddetliye doğru) Tedavi Türleri ve Sonuç Yüzdeleri Görülmektedir

BAB Beta AdrenoceptorBloker
Sempatolit Sempatolitik
CEI Converting Enzim İnhibitörleri

Tablo 13. Kalsiyum Antagonisten

Arıhipertansif İlaç Grupları	Günlük Doz (mg)	Etki Süresi	Yan Etkileri
— Nifedipin (Adalat) 10 mg T (Nidilat) 10 mg Kaps Kardilat 10 mg T	20 - 120	Sublingual etki 2-3 dak. başlar Oral 20 dk. başlar 4 saat sürer	Yüz kızarması Baş ağrısı Baş dönmesi Tibial Ödem
— Diltizem — Verapamil (Isoptin) 40-80 mg T 5 mg Amp	60 - 180 40 - 360 mg	2 saatte etki başlar 3 saatte maksimum olur Yarı ömrü 3-7 saat İ.V 2 dk. etki başlar. Yarı Ömrü 12 saat	A-V iletimi geciktirir Ödem Konstipasyon»

Tablo 14. Angiotensin Antagonisten

Antihpertansif İlaç Grupları	Günlük Doz (mg)	Etki Süresi	Yan Etkileri
— Converting Enzim inhibitörü (Captopril) (Enalapril) Angiotensin II Antagonisti (Saralasin)	25 mg Günde 3 kez 150 mg'a 150 mg'a çıkılır	Maksimum etki 7-10 günde başlar	Dysgeusia Deride kızarıklık Kemik iliği depresyonu membranöz glomerulopat nötropeni

KAYNAKLAR

1. Subcommittee on Definition and Prevalence of the 1984 Joint National Committee: Hypertension prevalence and the status of awareness, and control in the United States. *Hypertension* 1985, 7:457.
2. Horan MJ, Kennedy HL and Padgett NE: Do borderline hypertensive patients have labile blood pressure. *Ann Intern Med* 1981, 94:466.
3. Kaplan NM: *Clinical Hypertension*. 4 th ed Baltimore Williams and Wilkins 1986.
4. Berglund G, Anderson O and Wilhelmsen E: Prevalence of primary and secondary hypertension: Studies in a random population sample. *Br Med J* 1976, 2:554.
5. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The 1984 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure *Arch Intern Med* 1984, 144:1045.
6. Grim CE, Euft PC, Weinberger Mil, Miller J/, Rose RJ and Christian JC: Genetic familial and racial influences on blood pressure control systems in man. *Aust N Z J Med* 1984, 14:453.
7. Tobian H and Binion JT: Tissue Cations and Water in arterial hypertension. *Circulation* 1952,5:754.
8. Brown JJ, Lever AI, Robertson JIS, Scoble PE, Ling RE, Heagerty AM, Swales JD, Thurston H, Ledingham JGG, Laragh JH, Hansson L, Nicholls MG and Espiner AE: Salt and hypertension. *Lancet* 1984, 2:456.
9. Sagnella GA, Jones JC, Shunnes AC, Markanda ND and Mac Grigor GA: Evidence for increased levels of a circulating ouabainlike factor in essential hypertension. *Hypertension* 1986, 8:433.
10. Needleman P and Greewald JE: Atriopeptin: A cardiac hormone intimately in fluid, and blood pressure homeostasis. *N Engl J Med* 1986, 314:828.
11. Vincent HH, Boomsma E, Man in T veld A) and Schalekamp MADH: Stress levels of adrenaline amplify the blood pressure response to sympathetic stimulation. *J Hypertension* 1986,4:255.
12. Illemmer OM: Renin activity in blood from patient with hypertension. *Can Med Assoc J* 1964, 90:211.
13. Weiss NS: Relation of high blood pressure to haemodialysis, epistaxis, and selected other symptoms. *N Engl J Med* 1972, 287:631.
14. Shekelle RJ, Mac Millian-Shryock A, Paul O: Diet, serum cholesterol and death from coronary heart disease. The western electric study. *N Engl J Med* 1981, 65:304.
15. Stamler J, Weniworlh D and Neaton JD: Prevalence and Prognostic significance of hypercholesterolemia in men with hypertension: Prospective data on the primary screences of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Med* 1986, 80 (Suppl 2A):33.
17. Klatsky AL, Friedman GD and Armstrong MA: The relationships between alcoholic beverage use and other trails to blood pressure: A new Kaiser-Permanente study. *Circulation* 1986, 73:628.
18. Veterans Administration Cooperative study group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. II Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970,213:1143.
19. Medical Research Council Working Party: MRC trial of treatment of Mild hypertension: Principal results. *Br Med J* 1982, 291:97, 104.
20. Veterans Administration Cooperative study group on Antihypertensive Agents: Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for initial of hypertension. *JAMA* 1982, 248:1996.
21. Ram CVS, Garret BN and Kaplan NM: Moderate sodium restriction and various diuretics in the treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 1981, 141:1015.
22. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Propranolol in the treatment of essential hypertension. *JAMA* 1977,237:2303.
23. Muller FB, Belli P, Erme P, Kiowski W and Buhler FR: Use of calcium antagonists as monotherapy in the management of hypertension. *Am J Med* 1984, 77:11.
24. Todd PA and Heel RC: *Analapril A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure* Drugs. 1986, 31:198.
25. Eugene Braunwald MD: *Heart Disease* 3 th ed. Philadelphia WB. Saunders Company 1988, p.819.
26. Hurst JW: *The Heart* 7 th ed. New York, Mc Graw Hill Company 1990, p. 1172.