

To cite this article: Alp C, Karahan I, Kalcık M. Adverse reactions associated with the use of antihypertensive drugs: review in the light of current literature. Turk Clin Lab 2018;4:342-347.

■ Derleme

Antihipertansif ilaçların kullanımı ile ilişkili yan etkiler: Güncel literatürler eşliğinde gözden geçirme

Adverse reactions associated with the use of antihypertensive drugs: Review in the light of current literature

Çağlar ALP^{*1}, İrfan KARAHAN², Macit KALÇIK³

¹Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Çorum, Türkiye

²Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

ÖZ

Yüksek kan basıncı olarak da adlandırılan hipertansiyon kan basıncının kronik olarak yüksek olduğu tıbbi durumdur. Hipertansiyon dünya çapında en önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Antihipertansif ilaçlar hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir grup ilaçlardır. Antihipertansif ilaçların baş dönmesi, ayak bileği ödemi, baş ağrısı, yorgunluk, göğüs ağrısı ve öksürük gibi yan etkileri mevcuttur. Hipertansiyon tanısı ile antihipertansif ilaç başlanan hastaların yaklaşık %35'i ilk 6 ay içerisinde ilaçlarını bırakmaktadır ve bunun en önemli sebebi ilaç yan etkileri ve hasta memnuniyetsizliğidir. Bu derlemede antihipertansif ilaçların yan etkilerinin sıklığı, ciddiyeti ve önlenmesi için gerekli çabalar üzerinde durulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Antihipertansif ilaçlar; yan etki; hipertansiyon tedavisi

ABSTRACT

Hypertension, also referred to as high blood pressure, is a medical condition in which the blood pressure is chronically elevated. Hypertension is one of the most important cardiovascular risk factors all around the world. Antihypertensives are a class of drugs that are used in treatment of hypertension. Antihypertensive drugs have several adverse effects including dizziness, ankle swelling, headache, fatigue, chest discomfort and cough. About 35% of hypertensive patients discontinue their medication within six months, and the reason for discontinuation relates to adverse effects and patient dissatisfaction. This review focus on the frequency and severity of the adverse effects of antihypertensive drugs, and attempts made to prevent.

Keywords: Adverse effects; antihypertensive drugs; hypertension treatment

Corresponding Author^{*}: Çağlar Alp, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Bahçelievler Mah, Çamlık Cad, No:2, 19200 Merkez, Çorum

E-Mail: drcaglaralp@gmail.com

Received 27.07.2017, accepted 07.08.2017

Doi: 10.18663/tjcl.331245

Giriş

Yüksek kan basıncı olarak da adlandırılan hipertansiyon kan basıncının kronik olarak yüksek olduğu tıbbi durumdur. Hipertansiyon dünya çapında en önemli kardiyovasküler risk faktörlerinden biridir. Dinlenme durumunda arteriyel kan basıncının 140/90 mm Hg (sistol/diyastol) üzerinde olan hastalarda kan basıncının bu değerin altına çekilmesi hastaların morbidite ve mortalitesinde önemli ölçüde azalma sağlar [1]. Son yıllarda hipertansiyon sınıflandırılmasında sistolik ve diyastolik kan basıncı limitleri daha da aşağıya çekilmiş ve prehipertansiyon kavramı ortaya çıkmıştır [2]. Bugün sistolik kan basıncının 140 mmHg , diyastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde olması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanır. Sistolik kan basıncının 130-139 mmHg ve diyastolik kan basıncının 85-89 mmHg arasında olması 'yüksek-normal' kan basıncı (prehipertansiyon) olarak tanımlanır [1,2].

Kontrolsüz hipertansiyon böbrek, kalp ve beyindeki kan damarlarına hasar verir; böbrek yetersizliği, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, retinopati ve felç insidansını artırır. Hastaların sadece %10-15 inde etiyoloji saptanabilir (sekonder hipertansiyon). Spesifik bir neden saptanamayan hastalar "esansiyel hipertansiyon" kabul edilir. Sekonder hipertansiyon sebepleri arasında renovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, aort koarktasyonu, feokromositoma, uyku apnesi, Cushing hastalığı, tiroid ve paratiroid hastalıkları ve hiperaldosteronizm sayılabilir. Kan basıncının yüksekliği multifaktöryeldir; genetik yatkınlık, psikolojik stres, çevresel ve diyetel faktörler hipertansiyon etiyolojisine katkıda bulunabilir. Allta yatan nedene göre antihipertansif seçimi değişebilir (Tablo 1) [3].

Tablo 1. Hipertansiyonda komorbid hastalıklara göre ilaç seçimi

Ek hastalık	ACEİ	ARB	KKB	α-Bloker	β-Bloker	Diüretik
Kalp yetmezliği	√	√	X	√	√	Dikkatli Kullanılmalı
Dislipidemi	√	√	√	√	X	X
Astım	√	√	√	√	X	√
Periferik Arter Hast.	Dikkatli kullanılmalı	Dikkatli kullanılmalı	√	√	Dikkatli kullanılmalı	√
Renal Arter Stenoza	X	√	√	X	√	√
Diabet	√	√	√	√	Dikkatli kullanılmalı	√
Koroner Arter Hast.	√	√	√	√	√	√

Hem normal hem de hipertansif bireylerde kan basıncı sürekli olarak regüle edilir. Bu kontrol arterioller, postkapiller venüller ve kalp üzerinden yapılır. Buna ek olarak böbrekler intravasküler volumü kontrol ederek kan basıncı regulasyonuna katkıda bulunur. Otonom sinir sistemi ile kontrol edilen baroreflaksler ve renin-angiotensin-aldosteron sisteminin dahil olduğu humoral mekanizmalar bu kontrol yerlerini koordine ederler. Tüm antihipertansif ilaçlar kan basıncı kontrol mekanizmalarından biri veya birkaçı üzerine etki ederler.

Antihipertansif ilaçlar hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Genel olarak antihipertansif ilaçlar ACE (angiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri, angiotensin reseptör blokerleri (ARB), diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, alfa blokerler ve santral etkili ilaçlar olmak üzere 7 grup olarak incelenebilir (Tablo 2). Antihipertansif ilaçların baş dönmesi, ayak bileği ödemi, baş ağrısı, yorgunluk, göğüs ağrısı ve öksürük gibi yan etkileri mevcuttur. Hipertansiyon tanısı ile antihipertansif ilaç başlanan hastaların yaklaşık %35'i ilk 6 ay içerisinde ilaçlarını

Tablo 2. Antihipertansif İlaçların Sınıflandırılması

ACE inhibitörleri	ARB'ler	Diüretikler	Kalsiyum kanal blokerleri	Beta blokerler	Alfa blokerler	Santral etkili antihipertansifler
Kaptopril Fosinopril Enalapril Enalaprilat Lisinopril Benazepril Moexipril Kinapril Ramipril Silazapril	Losartan Kandesartan İrbesartan Telmisartan Eprosartan, Zolasartan Valsartan	-Tiyazid grubu diüretikler: Klortalidon Klorotiazid Hidroklorotiazid İndapamid Metolazon -Loop diüretikleri: Furosemid Bumetanid Torsemid -Potasyum tutucu diüretikler: Amilorid Triamteren Spironolaktone Eplerenon	-Dihidropiridin Nifedipin Felodipin Nikardipin Amlodipin Lacidipin Lerkadipin Barnidipin Nondihropiridin Verapamil Diltiazem	Metoprolol Atenolol Bisoprolol Asebutolol Esmolol Propranolol Sotalol Timolol Karvedilol Labetalol	Prazosin Terazosin Doxazosin Fentolamin Fenoksibenzamin Tolazalin Ergot alkaloidleri	Klonidin Guanfasin Guanabenz α-metildopa

biraktmaktadır ve bunun en önemli sebebi ilaç yan etkileri ve hasta memnuniyetsizliğidir. Pek çok kişi tarafından kullanılan bu ilaçların çoğu yan etkisini bilmemektedir (Tablo 3) [4]. Bu derlemede antihipertansif ilaç gruplarına göre öne çıkan yan etki profilleri üzerinde durulacaktır.

Tablo 3. Antihipertansif ilaçların yan etkileri

İlaçlar	Yan etkileri	Kontraendikasyonlar
Diüretikler	Elektrolit bozukluğu, LDL ↑, HDL ↓, AKŞ artışı, ürik asit ↑	Hipersensitivite, anüri
B-blokerler	İmpotans, bradikardi, halsizlik	Hipersensitivite, astım, KOAH atak, bradikardi
α-blokerler	Postural hipotansiyon	Hipersensitivite
ACE-inhibitörleri	Öksürük, anjionörotik ödem	Hipersensitivite, gebelik, Bilateral renal arter stenozu
Anjiotensin reseptör blokerleri	Baş ağrısı, baş dönmesi	Hipersensitivite, gebelik, Bilateral renal arter stenozu
Kalsiyum kanal blokerleri	Ayak bileği ödemi, Baş ağrısı	Hipersensitivite, non-dihidropiridinler (örn. diltiazem) bradikardi, KKY

ACE inhibitörleri

Bu grup ilaçlar akciğerlerdeki anjiotensin dönüştürücü enzim üzerine kompetitif inhibisyon yaparak etki gösterirler. Kaptopril, enalapril, enalaprilat, lizinopril, benazepril, fosinopril, moexipril, kinapril ve ramipril örnek olarak sayılabilir. Kaptopril, enalaprilat ve lizinopril aktif, diğerleri önilaçtır. Bu grup ilaçlar anjiotensin II oluşumunu azaltır, bradikinin düzeyini artırarak azalmış vazokonstriksiyon, azalmış su ve sodyum retansiyonu ve artmış vazodilatasyon sağlarlar.

ACE inhibitörleri ile ilgili en sık karşılaşılan yan etki hipotansiyondur. Özellikle tuz kısıtlamasına bağlı hipovolemi gelişen, kalp yetmezliği olan ve beraberinde diüretik kullanan bireylerde ilk doz sonrasında gözlenir. Hemem hemen tüm ACE inhibitörlerinde karşımıza çıkabilir. ONTARGET çalışmasında ramipril kullanan hastalarda hipotansiyona bağlı %1,7 oranında ilaç kesilmesi bildirilmiştir [5].

Özellikle bilateral renal arter stenozu, hipertansif nefroskleroz, konjestif kalp yetersizliği ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda ACE inhibitörleri tedaviye eklendikten sonra akut böbrek yetersizliği gelişebilir. Riskli hasta gruplarında renal fonksiyonlar 3. ve 5. Günlerde gözden geçirilmelidir. ONTARGET çalışmasında ramipril kullanan hastaların %1,9

unda serum kreatinini 2 katına ulaştı ve %0,7 hastada ramipril kesilmek zorunda kaldığı bildirilmiştir [5].

ACE inhibitörü ilaçların anjiotensin II sentezinde azalmaya sekonder aldesteron sentezindeki azalmaya sekonder gelişebilen yan etkilerinden biri de hiperkalemidir. ONTARGET çalışmasında ACE inhibitörü veya ARB kullanımına sekonder hiperkalemi (>5,5mEq/L) insidansı %3,3 olarak bildirilmiştir [5]. Böbrek yetersizliği, diyabet, birlikte potasyum tutucu diüretik kullanımı, birlikte nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAID) kullanımı ve yaşlılık hiperkalemi riskini arttırmaktadır.

ACE inhibitörleri bradikinin yıkımı üzerine de inhibitör etki ederek kanda bradikinin düzeylerini arttırmaktadırlar. Bradikinin; vazodilatator etki ile kan basıncını düşürdüğü gibi kuru öksürük, bronkospazm, anjioödem ve anakfilaktoid reaksiyonlar gibi yan etkilere sebep olabilmektedir. Kuru öksürük ACE inhibitörü kullanan hastaların % 5-20 sinde bildirmiştir. 29 çalışmalık bir meta analizde ACE inhibitörüne bağlı öksürük sıklığı %9,9 olarak bildirilmiştir [6]. ONTARGET çalışmasında ramipril kullanan hastaların %4,2 sinde ilaç bırakma sebebidir [5]. Kuru öksürük özellikle ramipril ile daha fazla ve kadınlarda daha siktir; tedavi kesildikten 1-4 gün sonra kendiliğinden geçer.

Kaptopril moleküler yapısındaki sülfür (SH) grubuna bağlı olarak döküntü, tat alma bozukluğu (metalik tat) ve nötropeni gibi yan etkilere sahiptir. Ayrıca tüm ACE inhibitörü ilaçlar fetotoksik etkilerine bağlı olarak gebelikte kontrendikedirler [5].

Anjiotensin Reseptör Blokerleri

Losartan ilk onay alan non-peptid Anjiotensin-II (AT-II) reseptör antagonistidir. Diğer non-peptid antagonistler arasında kandesartan, irbesartan, telmisartan, eprosartan, zolasartan ve valsartan sayılabilir. Saralazin AT-II reseptörünün peptid analogu ve kompetitif inhibitörüdür ve parsiyel agonistik etki gösterir. ARB grubu ilaçlar kompetitif AT-II reseptör (Tip 1) inhibisyonu, AT-II vazokonstrüktör etkisinin blokajı ve aldosteron salınım blokajı yaparak etki gösterirler. Etkileri AT-II etkisinin blokajına özgün olup ACE inhibitörü ilaçlar gibi bradikinin metabolizmasını etkilemezler. ARB grubu ilaçların yan etki profilleri genel olarak ACE inhibitörü ilaçların yan etkilerine (hiperkalemi, akut böbrek yetersizliği) benzerdir. Sadece kuru öksürük, bronkospazm, anjioödem ve anakfilaktoid reaksiyonlar ACE inhibitörü ilaçlara göre çok azdır. En sık yan etkileri hipotansiyondur. Özellikle telmisartan da semptomatik hipotansiyon daha sık gözlenmektedir. ARB+ACE inhibitörü kombinasyonu alanlarda sadece ACE inhibitörü alan gruba göre hipotansiyon, senkop, renal disfonksiyon, hiperkalemi ve

toplam mortalite daha fazla bildirilmiştir. ARB grubu ilaçlar da ACE inhibitörleri gibi gebelikte kontrendikedir [5].

Diüretikler

Diüretikler hipertansiyon tedavisinde ilk seçenek ilaçlardır. Etki mekanizmaları vücuttaki sodyum deposunu azaltarak toplam kan volümünü azaltmaları üzerine kuruludur. Yaşlı hastalar için de uygun olmakla birlikte ucuzdurlar ve diğer ilaçlar ile kombinasyon halinde kullanıma uygundur. Diüretik ilaçları tiyazid grubu diüretikler (klortalidon, klorotiazid, hidroklorotiazid, indapamid, metolazon), loop diüretikleri (furosemid, bumetanid, torsemid) ve potasyum tutucu diüretikler (amilorid, triamteren, spironolakton, eplerenon) olarak sınıflandırmak mümkündür. Tiyazid ailesi distal tubulus kıvrımlarının başlangıç bölgesinde Na-Cl transportunu inhibe ederek Na⁺ geri emilimini bozarlar. Tiyazid ailesi yan etki profili en yüksek diüretiklerdir. Tiyazidler ile tedaviye küçük dozlarda başlanmalıdır. Loop diüretikleri Henle kulpunun kalın çıkan kolunda etkilidirler. Bu ilaçların artan dozları ilave bir diürez sağlar. Potasyum tutucu diüretikler distal tubulusların son bölümü ve toplayıcı kanallarda doğrudan etki ile Na⁺ ile K⁺ alışverişini duraklatırlar. Na⁺ atılımını artırır, K⁺ reabsorpsiyonunu çoğaltırlar.

Diüretik ilaçlara bağlı gelişen en sık yan etki hiponatremidir. Tiyazid grubu diüretiklerde loop diüretiklerine göre daha sık gözlenir. Na⁺ atılımındaki artış, volem azalmasına bağlı su alımında artış ve anti-diüretik hormon (ADH) aktivasyonu altta yatan mekanizmalardır. Diüretiğin kesilmesi, Na⁺ ve volem replasmanı ile tedavi edilir. Diüretiklerin kullanımı sırasında Na⁺, K⁺ ve ürik asit düzeyleri sık sık kontrol edilmelidir.

Potasyum tutucu diüretikler hariç diğer diüretiklerin kullanımı sırasında (özellikle yüksek dozda hidroklorotiazid veya klortalidon) % 10-15 oranında hipopotasemi gelişebilir [7]. Diüretiklerin düşük dozlarda ve ACE inhibitorleri veya ARB ilaçlar ile birlikte kullanımı hipopotasemi sıklığını azaltır.

Tiyazid grubu diüretiklerin hipomagnezemi, hiperürsemi, hiperlipidemi, hiperglisemi, erektil disfonksiyon ve hiperkalsemi gibi yan etkileri bulunmaktadır. Tiyazid grubu diüretikler lityum toksisitesi riskinden dolayı lityum kullanan hastalarda kullanılmamalıdır. Loop diüretikleri ve tiyazid grubu diüretiklerin magnezüri ve hipomagnezemi etkileri mevcut iken, potasyum tutucu diüretiklerin hipomagnezurik etkileri mevcuttur [8].

Loop diüretikleri Na⁺/K⁺/2Cl pompası inaktivasyonu ile Henle kulbunda lümen pozitif-kapiller negatif gradiyent dengesini bozup pasif Ca⁺ reabsorpsiyonunu engelleyerek hiperkalsiüri

sağlarlar ve hiperkalsemi tedavinde kullanılabilirler. Tiyazid grubu diüretikler ise volem azalmasına bağlı Na, K ve Ca reabsorpsiyonunda artış ve distal tübülde Na/Ca değiştirici pompa aktivasyonu ile Ca reabsorpsiyonunda artış sağlayarak hipokalsiüri ve hiperkalsemiye sebep olabilirler.

Potasyum tutucu diüretiklerle spironolaktonun testiküler testesteron üretiminde azalma, testesteronun östrojene dönüşümünde artış ve testesteronun SHBG (sex hormone binding globulin) bağlanımında azalma gibi mekanizmalar ile 50 mg/gün ve üzeri dozlarda kullanımında %10 sıklıkta jinekoma yapmıştır bilinmektedir. Bu yan etki eplerenon kullanımında gözlenmemiştir [8].

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri damar düz kası ve miyokard hücre membranında adrenerjik (alfa-1 ve beta-1) ve angiotensin II tip 1 reseptörlerin uyarılması ile çalışan, voltaja bağımlı L-tipi yavaş kalsiyum kanallarını inhibe ederler. Damar düz kası ve miyokard hücresine Ca²⁺ girişini azaltır ve böylece sitozolik Ca²⁺ düzeyini düşürerek ekstrasit kontraksiyon ikili ilişkisini bozarlar, sonuçta vazodilatasyon meydana gelir. Kalsiyum kanal blokerlerinin düz kas hücresindeki etkisi, venöz yatağa göre arteriyel duvarda çok daha fazladır. Meydana gelen arteriyel dilatasyon sonucu periferik direncin azalması kalsiyum kanal blokerlerinin başlıca antihipertansif etki mekanizmasıdır. Bu ilaçlardan non-dihidropiridin grubunda olanların (verapamil ve diltiazem) kalsiyum kanal tipi seçiciliği düşüktür. Dolayısıyla hem arterioller düz kas hem de kal kası üzerine etkilidirler. Bu grubun vazodilatator etkileri daha zayıf ancak kardiyak kontraktilite ve iletiyi deprese edici etkileri daha belirgindir. Dihidropiridin grubunda olanların (nifedipin, felodipin, nikardipin, amlodipin, lacidipin, lerkadipin, barnidipin) vasküler kalsiyum kanallarına affiniteleri kardiyak kalsiyum kanallarından daha fazladır, böylece vazodilatasyon etkileri ön plandadır [9].

Yan etkiler kullanılan ajana bağlı değişmekle beraber potent vazodilatör olanların %10-20 sinde başağrısı, halsizlik, başdönmesi, flushing ve periferik ödem yan etkilerinden bir veya birkaçı görülebilir [10]. Dihidropiridin grubunda vazodilatasyona sekonder sempatik aktivite artışına bağlı çarpıntı atakları gözlenebilir. Kabızlık en fazla verapamil ile %12-42 arasında bildirilmiştir [11]. Verapamil ve diltiazem kalp yetersizliği, AV nodal bloklarda ve beta bloker alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kalsiyum kanal blokerlerinin arteriolar vazodilatasyon ve lenfatik damarların fazik kontraksiyonlarında azalma oluşturmaya bağlı olarak periferik (ayak bileği) ödem gelişebilir [12]. Periferik ödem sıklığı nifedipin ile %17, amlodipin ile %14,7,

felodipin ile %30, barnidipin ile %2.1, isradipin ile %1.9 sıklıkta bildirilmiştir. Barnidipin amlodipin ve nitrendipine göre eşit etkinliğe sahip ancak periferik ödem, çarpıntı, diyare ve cilt döküntüsü gibi yan etkileri daha azdır [13].

Beta Blokerler

Beta bloker ilaçlar periferik beta adrenerjik reseptörleri, katekolaminler ile yarışmaya dayanan (kompetitif) bir mekanizma ile kapatarak, bloke ederler. Böylece arteriyel damar direncini düşürmek suretiyle antihipertansif etkilerini meydana getirirler. Ayrıca, miyokard üzerinde yaptıkları negatif inotropik etki sonucu kalp kontraktilesini azaltarak kalp hızını ve debisini azaltırlar. Renal renin salınımını inhibe ederler. Bu ajanlardan yalnız β_1 reseptörleri bloke edenler (metoprolol, atenolol, bisoprolol, asebutilol, esmolol) kardiyoselektif beta blokerler; hem β_1 hem de β_2 reseptörleri bloke edenler (propranolol, sotalol, timolol) nonselektif beta blokerler; $\alpha + \beta$ adrenerjik reseptörleri bloke edenler (karvedilol, labetalol) mikst reseptör blokerleri olarak sınıflandırılabilirler. Mikst reseptör blokerleri kompetitif olarak hem selektif α_1 , hem de nonselektif, $\beta_1 + \beta_2$ adrenerjik blokajı yaparak vasodilatör etki gösteren bir beta bloker grubudur.

Beta bloker ilaçların kullanımı ile ilişkili yan etkiler arasında bulantı, diyare, bronkospazm, nefes darlığı, Raynaud hastalığının şiddetlenmesi, bradikardi, hipotansiyon, kalp yetersizliği, antioventriküler bloklar, yorgunluk, baş dönmesi, görme bozuklukları, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk, depresyon, cinsel disfonksiyon, glukoz ve lipid metabolizmasında bozulmalar sayılabilir [8].

Beta bloker ilaçlar miyokardial rezervde azalma yaptıkları için sınırdaki dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda semptomların alevlenmesine sebep olabilirler. Karvedilolda bu oran %6 olarak bildirilmiştir (14). Ancak uzun dönem çalışmalar beta blokerlerin sistolik kalp yetersizliğinde surviyi artırdığını ve diyastolik kalp yetmezliğinde iyileşme sağladığını göstermiştir [15].

Beta bloker kullanan hastalarda astım ve diyabet kontrolünde bozulmalar gözlenmektedir. Özellikle propranolol kullanımında plazma trigliserid konsantrasyonunda artış ve HDL konsantrasyonunda azalma izlenmektedir. Beta bloker ilaçlar epinefrinin β reseptör aracılıklı glukoneogenetik etkisini engelleyerek hipoglisemiye sebep olabilirler. Ayrıca hipogliseminin nöroglikopenik semptomlarını baskılayarak anksiyete, terleme ve çarpıntı gibi semptomların ortaya çıkışını baskırlar. Bu yan etki β_1 selektif ve intrinsik semptomimetik etkisi (ISA+) olanlarda (asebutolol, seliprolol) ve karvedilol ile daha azdır [16,17].

Alfa Blokerler

Alfa bloker ilaçlar damar düz kas hücre membranında yer alan post sinaptik α -adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Selektivitelere göre 2 grupta toplanırlar. Selektif α_1 adrenerjik reseptör blokerleri (prazosin, terazosin, doxazosin) sadece α_1 adrenerjik reseptörü bloke ederken, nonselektif adrenerjik reseptör blokerleri (fentolamin, fenoksibenzamin, tolazalin, ergot alkaloidleri) hem α_1 hem α_2 adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Sonuçta damar düz kaslarında gevşeme, vasodilatasyon ve periferik dirençte düşme sağlarlar. Bu esnada, kalp hızını ve debisini arttırlar. Plazma volümünde düşme meydana gelir. Plazma renin aktivitesi ve böbrek kan akımı değişmez. Nonselektif α adrenerjik reseptör blokerler α_2 reseptörünü de bloke ederler, taşikardi hipertansif atak gibi semptomatik aktiviteye ait semptomlara yol açabilirler. Fentolamin ve fenoksibenzamin kullanımı postural hipotansiyon ve negatif feedback bozulmasına bağlı kardiyak stimülasyon, taşikardi, ciddi aritmiler ve miyokardial iskemiye neden olabilir. Bu grupta bulunan fentolamin, fenoksibenzamin ve tolazalin feokromasitoma tedavisinde kullanılırlar. Selektif α_1 adrenerjik reseptör blokerlerin aynı zamanda lipid profili üzerine olumlu etkileri vardır. Refleks taşikardi ve ilk doz senkopu sık olup eşzamanlı beta bloker kullanımı gerekli olabilir. Bu nedenle doz titrasyonu yapılmalıdır [8,9].

Santral Etkili İlaçlar

Bu grup, sempatik sinir sistemini etkileyerek, sempatikolitik etki yaratan ilaçlardır. Klonidin, guanfasin, guanabenz ve α -methyldopa santral α_2 adrenerjik reseptör agonistleridir. Bu ilaçlar, beyin sapında postsinaptik α_2 adrenerjik reseptörleri uyararak vazomotor merkezi deprese ederler. Ayrıca, periferik presinaptik α_2 adrenerjik reseptörleri selektif olarak uyararak norepinefrin salınımını inhibe ederler. Sonuçta, sempatik tonusun ve buna paralel olarak periferik damar direncinin düşmesini sağlarlar. Kalp hızı ve debisi azaltırken plazma volümü arttırlar. Bu grup ilaçların en önemli özelliklerinden biri de, renal kan akımını bozmamasıdır. Diüretikler dışında diğer antihipertansif ilaçlarla etkileşebildiğinden ve yan etkilerinin fazlalığına bağlı (%30) olarak ilacı kullanamama nedeni ile klinik kullanımları oldukça kısıtlı kalmıştır. Bu gruptaki ilaçların belirgin sedatif etkileri ve rebound hipertansiyona neden olmaları bu kısıtlamada en önemli faktörler olmuştur. Sempatoplejiye bağlı postural hipotansiyon ve seksüel disfonksiyon; parasempatoplejiye bağlı kabızlık, idrar retansiyonu, ağız kuruluğu ve glokom presipitasyonu gelişebilir [8,9].

Rezerpin Mg²⁺ ve ATP bağımlı biyojenik amin geri alımını engelleyerek nörotransmitter sentez ve salınımını azaltarak norepinefrin, serotonin ve dopaminin tükenmesine yol açar. Hipertansiyon tedavisinde etkili olmasına rağmen ciddi yan etkileri mevcuttur. Merkezi sinir sistemine kolaylıkla geçerek mental depresyon ve Parkinson benzeri semptomlara yol açabilir. Gastrik asit sekresyonunu uyarıp peptik ülser aktivasyonu yapabilir [18].

Sonuç

Antihipertansif ilaçlar hipertansiyon tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Tüm antihipertansif ilaçlar kan basıncı kontrol mekanizmalarından biri veya birkaçı üzerine etki ederler. Bununla birlikte etki mekanizmalarıyla uyumlu olarak kullanımlarını kısıtlayan çeşitli yan etki profillerine sahiptirler. Klinisyenlerin antihipertansif ilaçların yan etkilerinden haberdar olmaları hastaya uygun ilaç seçimi ve doz ayarlanmasında çok önemli yere sahiptir. Farmakolojik tedavi ile birlikte diyet ve egzersiz gibi non-farmakolojik yaşam stili değişiklikleri ilaçların dozlarının azalmasına ve dolayısıyla yan etki insidanslarının azalmasına yarayabilir. Ayrıca yüksek dozda tek ilaç kullanımı yerine, düşük dozlarda farklı gruptan ilaçların kombinasyonlarının kullanılması yan etki insidanslarının azalmasına yarayabilir.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi / kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013 Jul;34:2159-219.
2. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014 Feb 5;311:507-20.
3. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson M.G, Kannel WB, D'Agostino RB. Residual life-time risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The framingham Heart study, *JAMA* 2002;287:1003-10.
4. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336:1114-7.
5. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 Apr 10;358:1547-59.
6. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008 Jan 1;148:16-29.
7. Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the elderly program. *hypertension*. 2000 May;35:1025-30.
8. Joshi VD, Dahake AP, Suthar AP. Adverse Effects Associated with the Use of Antihypertensive Drugs: An Overview. *Int.J. PharmTech Res* 2010;2:10-3.
9. Olowofela AO, Isah AO. A profile of adverse effects of antihypertensive medicines in a tertiary care clinic in Nigeria. *Ann Afr Med* 2017 Jul-Sep;16:114-9.
10. Sirker A1, Missouriis CG, MacGregor GA. Dihydropyridine calcium channel blockers and peripheral side effects. *J Hum Hypertens* 2001 Oct;15:745-6.
11. Ward DJ, Ward JW, Griffo W, Rochwarge A. Intravenous calcium for fecal impaction secondary to verapamil. *N Engl J Med*. 1982 Dec 30;307:1709-10.
12. McHale NG, Allen JM. The effect of external Ca²⁺ concentration on the contractility of bovine mesenteric lymphatics. *Microvasc Res*. 1983 Sep;26:182-92.
13. Lins R, Haerden Y, de Vries C. Replacement of amlodipine and lercanidipine by barnidipine: tolerability and effectiveness in a real-life study. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017 Mar;24:29-36.
14. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996 May 23;334:1349-55.
15. Wikstrand J, Wedel H, Castagno D, McMurray JJ. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. *J Intern Med* 2014 Feb;275:134-43.
16. Davidson C, Thadani U, Singleton W, Taylor SH. Comparison of antihypertensive activity of beta-blocking drugs during chronic treatment. *Br Med J* 1976 Jul 3;2:7-9.
17. Giugliano D, Acampora R, Marfella R et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997 Jun 15;126:955-9.
18. Shamon SD, Perez MI. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Dec 21;12:CD007655.