

## Antihipertansif İlaçlar

Md Abdul Hye Khan ve John D Imig, Wisconsin Tıp Fakültesi, Milwaukee, Amerika Birleşik Devletleri

© 2018 Elsevier Inc. Tüm hakları saklıdır.

Giriş	1
Anjiyotensin Sistem İnhibitörü İlaçlar	1
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri	1
Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB'ler)	2
Renin İnhibitörleri	3
Diüretik İlaçlar	3
Tiyazid Diüretikler	3
Loop Diüretikler	3
Potasyum Tutucu Diüretikler	3
Sinir Sistemi İlaçları	4
Merkezi ve Periferik Sempatolitikler	4
Beta-Adrenerjik Engelleyici	4
Alfa-Adrenerjik Antagonist	4
Vazodilatör İlaçlar	4
Doğrudan Vazodilatörler	4
Kalsiyum Kanal Antagonistleri	5
Daha Fazla Okuma	5

### Giriş

Hipertansiyon veya yüksek tansiyon, küresel hastalık ve ölüm yüküne en büyük katkısı yapan faktörlerden biridir. Bu yaygın kardiyovasküler durum, önde gelen ölüm nedenlerinden ikisi olan kalp hastalığı ve inme riskini artırmaktadır. Dünya genelinde yüksek tansiyon prevalansının önümüzdeki on yıl içinde artması beklenmektedir. Şu anda, ABD'li yetişkinlerin yaklaşık 3'te 1'inde veya yaklaşık 94 milyon kişide yüksek tansiyon bulunmaktadır. Çeşitli antihipertansif ilaçlar mevcut olmasına rağmen, hipertansif hastaların sadece yaklaşık yarısı yüksek tansiyonlarını kontrol altında tutmaktadır.

Hipertansiyon yönetimi, hipertansiyona bağlı hastalıkları ve ölümleri önlemek için çok önemlidir. Hipertansiyon yönetiminde birincil yaklaşım yaşam tarzı değişikliğidir. Gerçekten de birçok epidemiyolojik çalışma, yüksek tansiyonla ilişkili hastalıkların ve ölümlerin diyet ve egzersiz yoluyla önemli ölçüde azaltılabileceğini göstermiştir. Birincil diyet değişiklikleri sodyum, yağ ve kolesterol bakımından yüksek diyetlerden kaçınmayı içerir. Hipertansiyon için yaşam tarzı değişikliği yönetimi, çevresel ve mesleki strese kronik maruziyetin azaltılmasını da içerir. Yaşam tarzı yönetimine ek olarak, hipertansiyonu tedavi etmek ve kalp hastalıkları ile felçleri azaltmak için ilaçlar kullanılmaktadır.

Hipertansiyon tedavisi ve yönetimi için şu anda mevcut olan başlıca antihipertansif ilaç sınıflarını tartışacağız. Başlıca antihipertansif ilaç sınıfları için şematik bir açıklama **Şekil 1**'de gösterilmiştir. Başlıca antihipertansif tedaviler ve etki mekanizmaları tartışılacaktır. Bu antihipertansif ilaçlar kan basıncını düşürmek için tek başına (monoterapi) veya kombinasyon halinde kullanılabilir.

### Anjiyotensin Sistem İnhibitörü İlaçlar

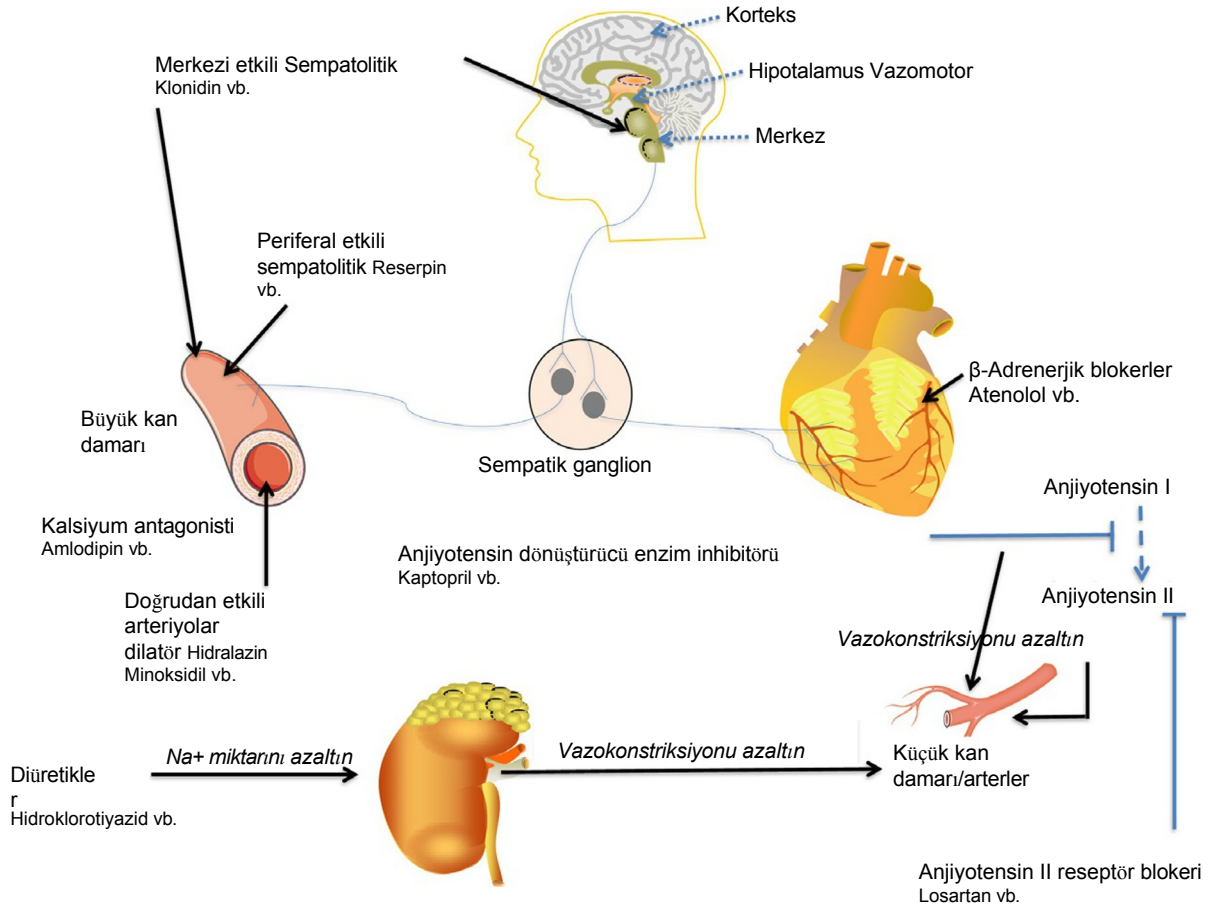
Anjiyotensin sistemi inhibitörü ilaçlar, anjiyotensin II hormonunun etkilerini azaltarak veya bloke ederek etki gösterir. Anjiyotensin II peptidinin oluşumu çok aşamalı bir enzimatik süreçtir. Karaciğer tarafından üretilen anjiyotensinojen, böbrekte üretilen renin enzimi tarafından anjiyotensin I'e dönüştürülür. Akciğer ve endotel hücrelerinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştürür. Anjiyotensin II, vazokonstriksiyona neden olan, sempatik sinir sistemi aktivitesini artıran ve kan basıncının artması ve hipertansiyon ile sonuçlanan sodyum tutulmasına neden olan bir peptid hormondur. Anjiyotensin sistemi inhibitörleri, anjiyotensin II seviyelerini düşüren ACE ve renin enzimatik inhibitörlerini ve anjiyotensin II etkilerini bloke eden anjiyotensin II reseptör tip 1 (AT1) inhibitörlerini içerir. Bir antihipertansif ilaç sınıfı olarak, anjiyotensin sistemi inhibitörü ilaçların güvenli olduğu ve kan basıncını etkili bir şekilde düşürdüğü bulunmuştur.

### Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri

Lisinopril ve kaptopril gibi ACE inhibitörleri en yaygın kullanılan antihipertansif ilaçlar arasındadır. ACE inhibitörlerinin etki mekanizması anjiyotensin II üretimini azaltmaktır. ACE inhibitörleri sadece hipertansiyonu tedavi etmekle kalmaz, aynı zamanda hipertansiyon ve diyabet gibi komorbid durumlarda önemli kalp, beyin ve böbrek koruyucu etkilere sahiptir. Bu ACE inhibitörleri







**Şekil 1** Antihipertansif ilaç sınıfları anjiyotensin sistemi inhibitörleri, diüretikler, sempatolitikler ve vazodilatörleri içerir. Bu ilaçlar hipertansiyon hastalarında kan basıncını düşürmek için böbrek, beyin, nöronlar, kalp ve kan damarları üzerinde etkilidir. Şekli oluşturmak için Servier Medical Art kullanılmıştır ve Servier tarafından Creative Commons Attribution 3.0 Unported Lisansı altında lisanslanmıştır.

koruyucu etkileri, yüksek anjiyotensin II seviyelerinin organ kan akışını azaltması, fibroze neden olması, ateroskleroz yol açması, enflamasyona neden olması ve hücre ölümüne yol açması ile ilişkilidir. Gerçekten de, ACE inhibitörleri diyabetik hastalarda ve yüksek kolesterol seviyesine sahip hastalarda hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. ACE inhibitörleri kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı ve inme hastalarında güçlü faydalı etkiler sağlar. Her ilaçta olduğu gibi ACE inhibitörlerinin de yan etkileri vardır. ACE inhibitörlerinin yan etkileri arasında plazma potasyumunda artış (hiperkalemi), kuru öksürük ve alerjik reaksiyon (anjiyoödem) yer almaktadır. ACE inhibitörleri fetal gelişim kusurlarına neden olabileceğinden gebelikte kontrendikedir.

### Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB'ler)

Losartan ve telmisartan gibi ARB'ler, antihipertansif etkilerini göstermek için AT1 reseptörünü seçici olarak bloke ederek çalışırlar. ARB'lerin AT1 reseptörünü bloke etmek için bağlanması rekabetçi veya aşılabilir olabilir. Bazı ARB'ler pro-ilaçlardır ve terapötik etkilerini oluşturmak için bir metabolite dönüştürülmeleri gerekir. İlginç bir şekilde, ARB'ler anjiyotensin II'nin renin salınımı üzerindeki negatif geri besleme etkisini inhibe ederek plazma renin, anjiyotensin I ve anjiyotensin II seviyelerinde artışa neden olabilir. Yükselmiş anjiyotensin II seviyeleri, ARB'lerin terapötik etkilerini artırmak için engellenmemiş vazodilatör ve anti-fibrotik AT2 reseptörleri üzerinde etkili olabilir. ARB'lerin birincil terapötik kullanımı, kan basıncını etkili bir şekilde düşürmek için antihipertansif bir ilaçtır. Çeşitli klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, ARB'lerin kalp yetmezliği, postmiyokardiyal infarktüs ve diyabetik nefropatide terapötik olarak yararlı olduğunu belirlemiştir. Klinik çalışmalar, ARB'lerin inme ve yeni başlangıçlı diyabet insidansını önemli ölçüde azalttığına dair açık kanıtlar sunmaktadır. Yan etkiler söz konusu olduğunda, bir ARB ile tedavi edilen hastalarda öksürük oluşumu ACE inhibitörüne göre daha az yaygındır. ACE inhibitörleri gibi, ARB'ler de olası fetal gelişim kusurları nedeniyle gebelikte kontrendikedir.

## Renin İnhibitörleri

Anjiyotensin sistemi inhibitörlerinin en yeni sınıfı aliskiren gibi renin inhibitörleridir. Bu kompetitif enzimatik inhibitörler anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e dönüşümünü bloke ederek anjiyotensin II seviyelerinde düşüşe neden olur. Renin inhibitörleri, anjiyotensin II'nin renin salınımı üzerindeki negatif geri besleme etkisinin olmaması nedeniyle plazma renininde bir artışa neden olabilir. Şu anda, aliskiren klinik kullanım için onaylanmış tek renin inhibitörüdür ve kan basıncını etkili bir şekilde düşürür. Aliskiren'in yan etkileri hafiftir ve diğer anjiyotensin sistemi inhibitörleri gibi gebelikte önerilmez.

## Diüretik İlaçlar

Diüretik antihipertansif ilaçlar böbrek üzerinde etki göstererek epitel hücre sodyum ve su taşınımını değiştirerek vücuttan sodyum ve su atılımında artışa neden olur. Vücuttan sodyum ve su atılımının artması hücre dışı sıvı (ECF) hacmini ve kalp debisini azaltarak kan basıncının düşmesine neden olur. Uzun süreli diüretik tedavisi kan damarları üzerinde vazokonstriksiyonu azaltacak etkilere yol açarak vasküler direnç ve kan basıncında düşüşe neden olur. Diüretik ilaçlar yaygın olarak kullanılır, güvenlidir ve kan basıncını etkili bir şekilde düşürür.

### Tiazid Diüretikler

Tiyazid diüretikler 1950'lerde keşfedilmiş ve ağızdan alınan çok etkili antihipertansif ilaçlar olarak bulunmuştur. Tiyazid diüretiklerin etki mekanizması, distal kıvrımlı tübüllerin epitel hücrelerindeki apikal sodyum/klorür taşıyıcısını inhibe ederek ECF ve kalp debisini azaltmaktır. Hidroklorotiyazid ve indapamid gibi tiyazid diüretikler, çok sayıda klinik çalışma ile kanıtlandığı üzere ideal ilk basamak antihipertansif ajanlardır. Kan basıncını düşürmenin yanı sıra, tiyazid diüretikler ciddi yan etkilere neden olmadan kardiyovasküler olayları ve ölümü önemli ölçüde azaltır. Tuz hassasiyeti, obezite ve diyabet hastaları gibi belirli hipertansif hasta popülasyonlarında, tiyazid diüretikler diğer antihipertansif ilaçlardan daha etkili etki gösterir. Her ilaçta olduğu gibi, tiyazid diüretikler için de yan etkiler tanımlanmıştır. Kan hacminin azalması, plazma sodyumunun azalması (hiponatremi), plazma potasyumunun azalması (hipokalemi) ve plazma pH'sının artması (alkaloz) tiyazid diüretikler için bildirilen belirgin yan etkilere aittir. Genel olarak, düşük doz tiyazid diüretikler çok çeşitli hipertansif popülasyonlarda güçlü terapötik etkinlik ve yüksek fayda-risk oranı göstermiştir.

### Loop Diüretikler

Loop diüretikleri ECF, kalp debisi ve kan basıncını düşüren en güçlü diüretiklerdir. Furosemid gibi loop diüretiklerin etki mekanizması, Henle halkasının kalın çıkan uzvundaki apikal sodyum/potasyum/klorür taşıyıcısını inhibe etmektir. Tiyazid diüretiklerin aksine, loop diüretikleri ilk basamak antihipertansif tedavi olarak kullanılamaz ve böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımı sınırlıdır. Loop diüretikler, hızlı etki etme ve ECF'de büyük düşüşlere neden olma yetenekleri nedeniyle hipertansif hastalarda ödem için çok etkilidir. Loop diüretiklerin yan etkileri tiyazid diüretikler gibidir ve hiponatremi, hipokalemi ve alkalozu içerir. Loop diüretiklerinin dikkate değer bir yan etkisi kalsiyum atılımını artırmasıdır; bu nedenle loop diüretikleri osteoporozu olan hipertansif hastalar için uygun değildir.

### Potasyum Tutucu Diüretikler

Kortikal toplayıcı kanalda apikal epitelyal sodyum geri emilimini inhibe eden diüretikler, antihipertansif diüretiklerin en zayıf sınıfıdır. Bu diüretikler idrara potasyum salgılanmasını önleyerek potasyum tasarrufu sağlar. Aldosteron blokerleri ve sodyum kanal inhibitörleri olmak üzere iki tür potasyum koruyucu diüretik vardır. Hiperkalemi, potasyum tutucu diüretikler için başlıca yan etkidir ve hipertansiyon için tek başına bir tedavi olarak kullanımlarını sınırlar. Sonuç olarak, potasyum tutucu diüretikler ilk basamak antihipertansif ilaç değildir; ancak bu ilaçlar hipokalemi ile mücadele etmek için tiyazid veya loop diüretiklerle birlikte kullanılır.

Amilorid ve triamteren, potasyum tutucu antihipertansif diüretikler olarak işlev gören iki sodyum kanalı inhibitörüdür. Bu antihipertansif ilaçların etki mekanizması, apikal epitelyal sodyum kanalını inhibe ederek sodyumun artmasına neden olur. atılımını ve potasyum atılımını azaltır.

Spironolakton ve eplerenon gibi aldosteron blokerleri, özellikle düşük renin ve tuza duyarlı hipertansiyon formları olan hastalarda hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılmaktadır. Bu ilaçların etki mekanizması, toplayıcı kanaldaki mineralokortikoid reseptörlerinin aldosteron aktivasyonunu inhibe ederek gen ekspresyonunda ve elektrolit taşınmasından sorumlu proteinlerin oluşumunda değişikliklere yol açmaktır. Aldosteron blokerlerinin, özellikle kalp ve böbrek olmak üzere hipertansif son organ hasarını önlemede yararlı olduğu bulunmuştur. Klinik çalışmalar spironolaktonun kalp hasarını azalttığını ve hastalarda kardiyovasküler sağlığı iyileştirdiğini göstermiştir. Bu yararlı etkileri nedeniyle aldosteron blokerleri, birden fazla komorbid durumu olan hipertansif hastalarda sıklıkla tercih edilen kombinasyon tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

## Sinir Sistemi İlaçlar

Sempatik sinir sistemi aktivitesinin artması kalp atış hızını, vasküler reaktiviteyi ve ECF'yi artırarak kan basıncını yükseltir. Sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltmaya veya karşı koymaya yarayan sempatolitik ilaçlar kan basıncını etkili bir şekilde düşürür. İlk sempatolitik ilaçlar, beyinde duygudurum bozukluklarına neden olan ciddi yan etkileri nedeniyle kötü tolere edilmiştir. Daha iyi sempatolitik ilaçların geliştirilmesi, etkili antihipertansif ilaçlar olan adrenerjik reseptör antagonistlerinin geliştirilmesine yol açmıştır.

### Merkezi ve Periferik Sempatolitikler

Merkezi sempatolitikler ve periferik sempatolitikler olmak üzere iki tür antihipertansif sempatolitik vardır. Santral sempato-litik ilaçlar ilk olarak 1960'larda klinik kullanıma girmiştir. Klonidin gibi bu antihipertansif ilaçlar, kalbe ve kan damarlarına sempatik çıkışı azaltmak için rostral ventrolateral medullada bulunan merkezi alfa-2 adrenerjik reseptörlere bağlanarak ve bunları aktive ederek sempatik aktiviteyi bloke eder. Kalbe ve kan damarlarına sempatik akışın azalması kalp debisinin ve vasküler direncin düşmesine neden olarak kan basıncını düşürür. Periferik sempatolitikler başka bir antihipertansif sempato-litik ilaç türüdür. Reserpin gibi periferik sempatolitiklerin etki mekanizması nöronal ve gangliyonik blokaj yoluyla sempatik çıkışı azaltarak kan basıncını düşürmektir. Antihipertansif sempatolitik ilaçların klinik kullanımı, beyin üzerindeki çok çeşitli yan etkileri ve daha güvenli ve daha etkili antihipertansif ilaçların artan mevcudiyeti nedeniyle artık çok sınırlıdır.

### Beta-Adrenerjik Engelleyici

Propranolol ve atenolol gibi beta-adrenerjik blokerler kalp beta-1 adrenerjik reseptörlerini inhibe ederek kalp hızını ve kalp debisini azaltır. Bunların kullanımı özellikle anjina pectoris ve aritmiler gibi kardiyak komplikasyonları olan hipertansif hastalarda faydalıdır. Beta-adrenerjik blokerler hipertansiyonu olan genç yetişkinlerde daha etkilidir çünkü kan basıncı kalp debisine daha bağlıdır ve bu hasta popülasyonunda ilk basamak antihipertansif tedavi olarak kullanılabilir. Beta-adrenerjik inhibitörler, renin salınımını azaltmak için böbrek üzerinde etki gösterir ve yüksek renin seviyeleri olan hipertansif hastalarda da etkilidir. Genel olarak, bu antihipertansif ilaçlar ACE inhibitörü veya diüretiklerle birlikte ikinci basamak tedavi olarak kullanılır. Yan etkiler beta-1 reseptör blokajı veya selektif olmayan beta-2 reseptör blokajı ile ilişkili olabilir. Bradikardi (beta-1), akciğer bronkospazmları (beta-2) ve egzersiz intoleransı (beta-1/beta-2) beta-adrenerjik blokerlerle ilişkili yan etkilerdir.

### Alfa-Adrenerjik Antagonist

Hipertansiyon patofizyolojisinde artmış sempatik, postsinaptik alfa-1 adrenerjik reseptör aktivasyonuna yol açarak vasküler direnci ve kan basıncını artırır. Seçici alfa-1 adrenerjik reseptör antagonisti, periferik vasküler direnci düşürmek için postsinaptik noradrenalinin vazokonstriktör etkisini bloke ederek antihipertansif olarak işlev görür. Prazosin gibi alfa-1 adrenerjik reseptör antagonisti ilaçlar tek başlarına ya da diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte etkili antihipertansif ilaçlardır. Alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistleri ve diüretiklerin kombinasyonu antihipertansif etkiyi belirgin şekilde artırır. Kan basıncını düşürücü etkilerinin yanı sıra, alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistleri hipertansif hastalarda lipid düşürücü etkiler gösterir. Genel olarak, alfa-1 adrenerjik reseptör antagonistleri iyi tolere edilir ve klinik olarak önemli yan etkileri yoktur.

## Vazodilatör İlaçlar

Vazodilatör antihipertansif ilaçlar vasküler direnci azaltmak için arterlere ve venöz dönüşü ve kalp debisini azaltmak için venlere etki eder. Kan basıncını düşürmede etkili olmalarına rağmen, bu vazodilatör ilaçlar sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sistemi gibi hipertansif hastalar için zararlı olan çeşitli kan basıncı karşıtı düzenleyici mekanizmaları aktive eder. Sonuç olarak, bu ilaçlar ilk basamak tedaviden ziyade diğer antihipertansif ilaçların basınç düşürücü etkilerini artırmak için kullanılır.

### Doğrudan Vazodilatörler

En yaygın doğrudan antihipertansif vazodilatörler hidralazin ve minoksidil'dir. Hidralazin bilinmeyen bir mekanizma ile arteriyel gevşemeye neden olurken, minoksidil arterleri gevşetmek için vasküler düz kas K<sup>+</sup> kanallarını aktive eder. Hidralazin hipertansiyon için uzun süreli bir tedavi olarak veya gebeliğe bağlı hipertansiyon ve hipertansif kriz için kısa süreli bir tedavi olarak kullanılabilir. Minoksidil, diğer tedavilere yanıt vermeyen şiddetli hipertansiyonu olan hastalarla sınırlıdır. Nitroprus- side ve nitratlar gibi nitrik oksit donörleri, vasküler düz kas hücresi guanilil siklazı aktive ederek kan damarlarını rahatlatır. Oral nitratlar öncelikle damarlar ve büyük arterler üzerinde rahatlatıcı bir etki gösterir. Nitratlar antihipertansif ajan olmaktan çok anjina veya kalp yetmezliği tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Öte yandan, nitroprussid arteriyoller üzerinde etkilidir ve intravenöz olarak verildiğinde sistemik vasküler direnci düşürür. Nitroprussid, şiddetli hipertansif hastalarda basıncı düşürmek için yoğun bakım ortamında kullanılır.

## Kalsiyum Kanalı Antagonistleri

Klinik tıpta kalsiyum antagonistleri veya kalsiyum kanal blokerleri 1960'larda kullanılmaya başlanmıştır ve günümüzde kardiyovasküler hastalıkları tedavi etmek için sıklıkla reçete edilen ilaçlar arasında yer almaktadır. Halihazırda mevcut olan kalsiyum antagonistleri kimyasal olarak çeşitlilik göstermektedir; ancak, L tipi voltaj kapılı kanallar yoluyla kalsiyum iyonlarının trans-membran akışını bloke etmek için ortak etki mekanizmasını paylaşırlar. Kalsiyum kanal antagonistleri hipertansiyon, anjina pectoris ve kardiyak aritmileri olan hastalarda terapötik etkinliğe sahiptir. Kimyasal olarak kalsiyum antagonistleri nifedipin ve amlodipin gibi dihidropiridinler ve verapamil ve diltiazem gibi nondihidropiridinler olmak üzere iki tiptir. Kalsiyum kanal antagonistleri vasküler düz kas hücreleri üzerinde etki ederek hücre içi kalsiyum girişini azaltır ve vasküler direnci düşürerek kan basıncında azalmaya neden olur. Ayrıca antihipertansif etkisine katkıda bulunan alfa-adrenerjik reseptör ve anjiyotensin II vazokonstriktör etkilerini de azaltırlar. Antihipertansif tedavi olarak, kalsiyum kanal antagonistleri tek başlarına veya diğer antihipertansif ajanlarla birlikte etkilidir. Bu kalsiyum antagonisti ilaçlar genellikle iyi tolere edilir ancak ödem ve taşikardi gibi yan etkileri vardır.

## Daha fazla Okumalar

- DePalma SM, Himmelfarb CD, MacLaughlin EJ ve Taler SJ (2018) Hipertansiyon kılavuzu güncellemesi: Yeni bir çağ için yeni bir kılavuz. *JAAPA* 31(6): 16-22.
- Cohn JN, McInnes GT ve Shepherd AM (2011) Doğrudan etkili vazodilatörler. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)* 13(9): 690-692.
- Vongpatanasin W, Kario K, Atlas SA ve Victor RG (2011) Santral sempatolitik ilaçlar. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)* 13(9): 658-661.
- Epstein M (2002) Hipertansiyon tedavisinde kalsiyum antagonistleri. İçinde: Epstein M (ed.) *Calcium antagonists in clinical medicine*, 3rd ed., pp. 293-314. Philadelphia, PA: Henley ve Belfus.
- Bakris GL (2001) Vasküler sağlığı geliştirmek için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü-klinik ve araştırma modelleri. *Amerikan Hipertansiyon Dergisi* 14(8 Pt 2): 264S-269S.
- Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T ve diğerleri (2008) Afro-Amerikan böbrek hastalığı ve hipertansiyon işbirliği araştırma grubu çalışması. Renin-anjiyotensin sistemini bloke eden tedavinin ve düşük kan basıncı hedefinin Afrikalı Amerikalılarda hipertansif kronik böbrek hastalığının ilerlemesi üzerindeki uzun vadeli etkileri. *Archives of Internal Medicine* 168(8): 832-839.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, ve diğerleri (2002) LIFE çalışma grubu. Hipertansiyon çalışmasında (LIFE) son nokta azaltımı için losartan müdahalesinde diyabetli hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite: Atenolole karşı randomize bir çalışma. *Lancet* 359(9311): 1004-1010.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R ve Dagenais G (2000) Bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan ramiprilin yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkileri. *The New England Journal of Medicine* 342(3): 145-153.
- Giatras I, Lau J ve Levey AS (1997) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin diyabetik olmayan böbrek hastalığının ilerlemesi üzerindeki etkisi: Randomize çalışmaların bir meta-analizi. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve ilerleyici böbrek hastalığı çalışma grubu. *Annals of Internal Medicine* 127(5): 337-345.
- Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. (2001) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve diyabetik olmayan böbrek hastalığının ilerlemesi. Hasta düzeyindeki verilerin meta-analizi. *Annals of Internal Medicine* 135(2): 73-87.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. (2014) Yetişkinlerde yüksek tansiyon yönetimi için 2014 kanıta dayalı kılavuz: Sekizinci Ortak Ulusal Komite'ye (JNC 8) atanan panel üyelerinin raporu. *Journal of the American Medical Association* 311(5): 507-520.
- Sica DA ve Pool JL (2000) Hipertansiyonda farmakoterapinin güncel kavramları-alfa-adrenerjik bloke edici ilaçlar: Klinik tıpta gelişen rol. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)* 2(2): 138-142.
- Guimarães S ve Moura D (2001) Vasküler adrenozeptörler: Bir güncelleme. *Farmakolojik İncelemeler* 53(2): 319-356.
- Frishman WH (1984) *Clinical pharmacology of the beta-adrenoceptor blocking drugs*, 2nd ed. Norwalk, CN: Appleton-Century-Crofts.
- Delyani JA (2000) Mineralokortikoid reseptör antagonistleri: Kullanım ve farmakolojinin evrimi. *Kidney International* 57(4): 1408-1411.
- Weber MA (2002) Hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal antagonistleri. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2(6): 415-431.
- Weber MA (2002) Anjiyotensin II reseptör blokerleri: Kardiyovasküler hastalık spektrumunda fırsatlar. *Kardiyovasküler Tıpta İncelemeler* 3(4): 183-191. Güz. Weber MA (2002) Aldosteron blokajının klinik etkileri. *Amerikan Kalp Dergisi* 144(5 Suppl): S12-S18. İnceleme. PubMed PMID: 12422136.
- Wright JM, Musini VM ve Gill R (2018) Hipertansiyon için birinci basamak ilaçlar. *Cochrane Sistematiik İncelemeler Veritabanı* 4: CD001841.
- Oparil S, Acelayado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, Grassi G, Jordan J, Poulter NR, Rodgers A ve Whelton PK (2018) Hipertansiyon. *Doğa İncelemeleri Hastalıklar Primerler* 4: 18014.
- Roush GC ve Sica DA (2016) Hipertansiyon için diüretikler: Bir gözden geçirme ve güncelleme. *Amerikan Hipertansiyon Dergisi* 29(10): 1130-1137.
- Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME ve diğerleri (2018) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA yetişkinlerde Yüksek Kan Basıncının önlenmesi, saptanması, değerlendirilmesi ve Yönetimi kılavuzu için sistematik inceleme: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği klinik uygulama kılavuzları görev gücü raporu. *Amerikan Kardiyoloji Koleji Dergisi* 71(19): 2176-2198.
- Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME ve diğerleri (2018) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA önleme kılavuzu için sistematik inceleme, Yetişkinlerde Yüksek Kan Basıncının Tespiti, Değerlendirilmesi ve Yönetimi: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği klinik uygulama kılavuzları görev gücü raporu. *Hipertansiyon* 71(6): e116-e135.