



ScienceDirect'te bulunan içerik listeleri

Farmakolojik Araştırma

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yphrs



İnceleme

Antihipertansif ilaçlar

Stéphane Laurent

Farmakoloji Bölümü ve INSERM U 970, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris-Descartes Üniversitesi, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, 56 rue Leblanc, 75015, Paris, Fransa



ARTICLE INFO

Makale geçmişi:

Alındı 10 Temmuz 2017
Gözden geçirilmiş haliyle alındı 26
Temmuz 2017 Kabul edildi 28 Temmuz
2017
Çevrimiçi olarak mevcuttur 2 Ağustos 2017

Anahtar kelimeler:

Diüretik
Betabloker
Anjiyotensin dönüştürücü enzim
inhibitörü Anjiyotensin II reseptör
antagonisti Kalsiyum kanal blokeri

ABSTRACT

Çoklu antihipertansif ilaç sınıflarının mevcudiyeti göz önüne alındığında, hipertansiyonun başarılı tedavisi sınırlı yan etkilerle mümkündür. Bu derleme, antihipertansif ilaçların çeşitli farmakolojik sınıflarını iki ana başlık altında açıklamaktadır: etki mekanizmaları ve yan etkileri. Etki mekanizması farmakolojik bir yaklaşımla, yani moleküler reseptör hedefleri, arteriyel sistem boyunca çeşitli bölgeler ve ekstra-arteriyel etki bölgeleri, belirli bir farmakolojik antihipertansif ilaç sınıfının hangi hipertansiyon tipinde en çok endike olduğunu daha iyi anlamak için analiz edilmektedir. Buna ek olarak, yan etkiler, oluşum mekanizmalarını ve hangi hastalarda ilaçların kontrendike olduğunu daha iyi anlamak için farmakolojik mekanizmaları ile tanımlanmakta ve açıklanmaktadır. Bu derleme, büyük randomize klinik çalışmalarda monoterapilerin ve kombinasyon tedavilerinin etkinliğine değinmemektedir, çünkü bunlar bu sayının diğer makalelerinin konularıdır. Antihipertansif ilaçların beş ana farmakolojik sınıfı burada detaylandırılmıştır: beta blokerler, diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve kalsiyum kanal blokerleri. Dört ek farmakolojik sınıf daha kısa bir şekilde tanımlanmıştır: renin inhibitörleri, alfa-adrenerjik reseptör blokerleri, merkezi etkili ajanlar ve doğrudan etkili vazodilatörler.

© 2017 Elsevier Ltd. tarafından
yayınlanmıştır.

İçindekiler

1. Giriş.....	117
2. Beta-blokerler.....	117
2.1. Etki mekanizması.....	117
2.2. Yan etkiler.....	118
3. Diüretikler.....	119
3.1. Loop diüretikler.....	119
3.1.1. Etki mekanizmaları.....	119
3.1.2. Yan etkiler.....	119
3.2. Tiyazidler.....	119
3.2.1. Etki mekanizmaları.....	119
3.2.2. Yan etkiler.....	120
3.3. Potasyum tutucu diüretikler.....	120
3.3.1. Etki mekanizmaları.....	120
3.3.2. Yan etkiler.....	120
4. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri.....	120
4.1. Etki mekanizmaları.....	120
4.2. Yan etkiler.....	121
5. Anjiyotensin ii reseptör blokerleri.....	121
5.1. Etki mekanizmaları.....	121
5.2. Yan etkiler.....	122
6. Kalsiyum kanal blokerleri.....	122
6.1. Etki mekanizması.....	122

E-posta adresi: stephane.laurent@egp.aphp.fr

<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.07.026>

1043-6618/© 2017 Elsevier Ltd. tarafından
yayınlanmıştır.

6.2. Yan etkiler.....	122
7. Diğer farmakolojik sınıflar.....	122
7.1. Renin inhibitörleri.....	122
7.2. Alfa-adrenerjik reseptör blokerleri.....	123
7.3. Merkezi etkili ajanlar.....	123
7.4. Doğrudan etkili vazodilatörler.....	123
7.4.1. Minoxidil.....	123
7.4.2. Hidralazin.....	123
8. Sonuç.....	123
Çıkar çatışması.....	124
Teşekkür.....	124
Referanslar.....	124

1. Giriş

Çoklu antihipertansif ilaç sınıflarının mevcudiyeti sayesinde hipertansiyonun sınırlı yan etkilerle başarılı bir şekilde tedavisi mümkündür. Farmakolojik araştırmaların hipertansiyon tedavisine aktarılması, tiyazid diüretikler (1958) gibi 60 yıl önce keşfedilen ilaçlarla başlayıp 10 yıldan daha uzun bir süre önce (2000) keşfedilen ve şu anda piyasada bulunan en yeni antihipertansif ajan olan oral olarak aktif direkt renin inhibitörü aliskiren ile biten sürekli bir süreç olmuştur [1]. Arada, spironolakton (1957), beta-blokerler (propranolol, 1973), merkezi etkili alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri (klonidin, 1970'ler) dahil olmak üzere sürekli bir keşif hızı olmuştur, alfa1-adrenerjik reseptör blokeri (prazosin, 1975), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (kaptopril, 1977), kalsiyum kanal blokörleri (verapamil, 1977) ve anjiyotensin II reseptör blokörleri (losartan, 1993) [1].

Bu derlemenin amacı, antihipertansif ilaçların çeşitli farmakolojik sınıflarını iki ana başlık altında tanımlamaktır: etki mekanizmaları ve yan etkileri. Etki mekanizması farmakolojik bir yaklaşımla, yani moleküler reseptör hedefleri, arteriyel sistem boyunca çeşitli bölgeler, ve ekstra-arteriyel etki bölgeleri, belirli bir farmakolojik antihipertansif ilaç sınıfının hangi hipertansiyon tipinde en çok endike olduğunu daha iyi anlamak için edilmektedir (bu sayının diğer makalelerine bakınız). Buna ek olarak, yan etkiler, ortaya çıkış mekanizmalarını ve hangi hastalarda ilaçların kontrendike olduğunu daha iyi anlamak için farmakolojik mekanizmaları ile tanımlanmakta ve açıklanmaktadır. Bu derleme, büyük randomize klinik çalışmalarda monoterapilerin ve kombinasyon tedavilerinin etkinliğini ele almamaktadır, çünkü bunlar bu sayının diğer makalelerinin konularıdır.

Antihipertansif ilaçların beş ana farmakolojik sınıfı burada detaylandırılmıştır: beta blokerler, diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve kalsiyum kanal blokerleri (Tablo 1). Dört ek farmakolojik sınıf daha kısa bir şekilde tanımlanmıştır: renin inhibitörleri, alfa adrenerjik reseptör blokerleri, merkezi etkili ajanlar ve doğrudan etkili vazodilatörler.

2. Beta- blokerler

Beta-blokerler heterojen bir farmakolojik sınıftır ve farmakodinamik özellikleri kardiyak seçiciliklerine, kısmi agonist aktivitelere ve ilişkili vazodilatör özelliklerine bağlıdır (Şekil 1 ve Tablo 1). Farmakolojik özelliklerine göre kalp debisinde ve vazodilatasyonda farklı miktarlarda azalma kullanmalarına rağmen hepsi KB'yi aynı ölçüde düşürür [2].

2.1. Etki mekanizması

Beta-blokerlerin antihipertansif etkisini açıklamak için çeşitli etki mekanizmaları öne sürülmüştür: beta-blokerlerin

Bradikardiye yanıt olarak kalp debisindeki azalma, ortalama KB'yi düşüren en önemli faktörlerden biridir. Kan basıncındaki herhangi bir düşüş barorefleks sistemini aktive ettiğinden, toplam periferik dirençteki artış şaşırtıcı değildir. Ancak bu artış baroreseptörlerin sıfırlanmasıyla azaltılır. Merkezi kaynaklı sempatik aktivitede bir azalmanın da vazomotor tonusta bir azalmaya yol açması ve renin salgılanmasındaki azalmayla ilişkili veya ondan bağımsız olması muhtemeldir [3]. Norepinefrin salınımında azalmaya yol açacak şekilde prejunctional beta-reseptörler üzerinde de bir etki olduğu öne sürülmüştür.

Yukarıdaki etki mekanizmaları, beta-blokörün özelliklerine bağlı olarak çeşitli derecelerde ilişkilidir [2]. Tercihen kardiyak beta1-adrenerjik reseptör üzerinde etkili olan beta1 selektif blokerlerden (atenolol, bisoprolol) sonra kan basıncının düşmesi, karşıt olmayan beta2 arteriyolar vazodilatasyondan da fayda sağlayabilir. Vazodilatör beta-blokerlerden sonra kan basıncının düşmesine, vazodilatör olmayan beta-blokerlere (atenolol, metoprolol) kıyasla kalp hızında daha az azalma ve toplam periferik dirençte daha az artış eşlik eder. Vazodilatör beta-blokerler genellikle beta2-adrenerjik reseptör bölgelerinde kısmi agonist aktiviteye (celiprolol, nebivolol), alfa1-adrenerjik reseptör bölgelerinde antagonist aktiviteye (karvedilol, labetalol) veya NO güçlendirici aktiviteye (nebivolol) sahiptir. Küçük arterler üzerindeki damar genişletici etkileri arteriyel sertlikte azalma ile ilişkilidir, bu azalma sadece KB'deki azalma ile tam olarak açıklanamaz (büyük arter duvarının sert bileşenlerinde daha az distansiyon) ve merkezi KB'de damar genişletici olmayan beta-blokerlere göre daha az artış ile ilişkilidir. Dolayısıyla, vazodilatör beta-blokerler santral ve periferik hemodinamiğin çeşitli bileşenleri üzerinde etkilidir: kalp hızı ve kalp debisinde azalma, büyük arterlerin gevşemesi ve küçük arterlerin vazodilatasyonu.

Bununla birlikte, atenolol gibi vazodilatör olmayan beta-blokerler arteriyel sistem üzerinde zararlı etkiler gösterir veya en azından çeşitli mekanizmalar yoluyla nötr etkilere sahiptir [4]. Örneğin, beta-blokerden sonra katekolaminlerin kalp üzerindeki zararlı etkileri azalmasına rağmen, toplam periferik direnç ve sempatik sürücü atenolol tarafından azaltılmaz. Atenolol, hiper tansif hastalarda hedef organ hasarını renin-anjiyotensin sistemi blokerlerinden daha az azaltır, bu nedenle beta blokerlerden sonra belirli bir miktar vazokonstriksiyon ve artmış medya-lümen oranı [5] ile sol ventrikül hipertrofisi ve karotis intima-media kalınlığı kalır. Vazodilatörlerle karşılaştırıldığında, atenolol bir kalsiyum kanal blokeri ile birlikte kullanıldığında bile aort sertliği ve merkezi kan basıncındaki azalma sınırlıdır [6] [7]. Vazodilatasyon yapmayan beta-blokerler, kan basıncındaki düşüş arter duvarının sert bileşenlerini boşaltacak kadar büyük olmadığında, doğrudan "pro-fibrotik" etki yoluyla büyük arterleri bile sertleştirir [8]. Beta-blokerlerin bu zararlı etkisi birkaç mekanizmaya bağlı olabilir: kolajen ve elastin liflerinin çapraz bağlanması ve TGF-β üretimini artırması. Daha sonra beta2-veya alfa-adrenerjik reseptörler uyarıldığında ortaya çıkar. Lizil oksidazın uyarılması da ek bir mekanizmadır. Son olarak, insülin direnci ve

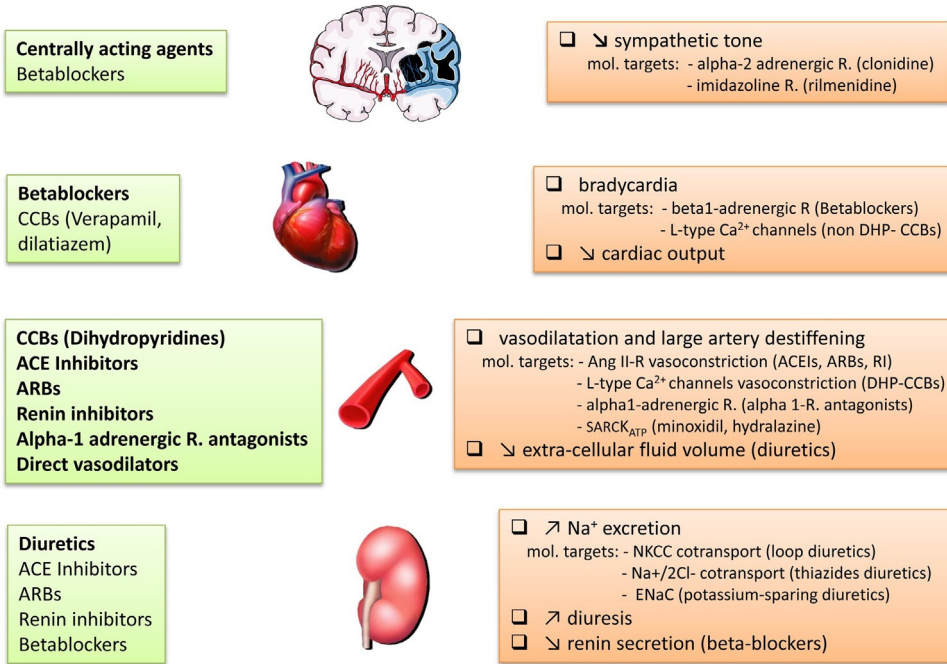
Tablo 1
Antihipertansif ilaçların farmakolojik sınıfları ve alt sınıfları.

Farmakolojik sınıflar	Alt sınıflar	Moleküller
Başlıca sınıflar Beta-blokerler	$\beta 1$ -selektivite ile vazodilatör olmayan $\beta 1$ -seçiciliği olmadan vazodilatör olmayan Vazodilatör	acebutolol, atenolol, betaksolol, bisoprolol kartelolol, esmolol, metoprolol, nadolol, oksprenolol, penbutolol, propranolol, timolol seliprolol, karvedilol, labetalol, nebivolol, pindolol
Diüretikler	Loop diüretikleri Tiazid diüretikleri Potasyum tutucu diüretikler	furosemid, bumetanid, torsemid bendroflumethiazide, chlorothiazide, chlortalidone, hydrochlorothiazide, indapamide, polythiazide, trichlormethiazide amilorid, eplerenon, spironolakton, triamteren
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri		benazepril, kaptopril, silazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, kinapril, ramipril, trandolapril, zofenopril
Anjiyotensin II reseptör blokerleri		kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan
Kalsiyum kanal blokerleri	Dihidropiridin olmayanlar Dihidropiridinler	diltiazem, verapamil amlodipin, felodipin, isradipin, lakidipin, lerkanidipin, manidipin, nikardipin, nifedipin, nitrendipin
Diğer sınıflar Renin inhibitörleri Alfa-adrenerjik reseptör antagonistleri Merkezi etkili ajanlar Doğrudan etkili vazodilatörler		aliskiren doksazosin, prazosin, terazosin klonidin, metil-dopa, rilmenidin hidralazin, minoksidin

Moleküller alfabetik sıraya göre listelenmiştir.

PHARMACOLOGICAL CLASSES

MECHANISMS OF ACTION



Şekil 1. Farmakolojik sınıflar ve antihipertansif etkinin karşılık gelen etki mekanizmaları.

Çeşitli farmakolojik sınıflar için beyin, kalp, damarlar ve böbrek seviyesindeki eylemler verilmiştir. Kalın isimler bunun ana etki mekanizması olduğu anlamına gelir. Her etki mekanizması için moleküler hedefler verilmiştir. ACE'ler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB'ler, anjiyotensin reseptör blokerleri; CCB'ler, kalsiyum kanal blokerleri; DHP, dihidropiridin; R., reseptör; $\text{SARCK}_{\text{ATP}}$, sarkolemmal adenosin trifosfat bağımlı potasyum kanalları.

Beta-blokerlerden sonra gözlenen diyabet riskindeki artış, arteriyel hasarı abartabilir [9].

2.2. Yan etkiler

Beta-blokerler, orta ila şiddetli astımı olan hastalarda (adrenerjik bronkodilatasyon sağlam beta-2 reseptörleri gerektirdiğinden), sistolik disfonksiyondan kaynaklanan stabil olmayan kalp yetmezliğinde, ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blokta veya

hasta sinüs sendromu (pace-maker olmadan). Beta-bloker glukoz intoleransını kötüleştirebilir ve hipoglisemik semptomları maskeleyebilir [10] (Tablo 2).

Canlı rüyalar, uykusuzluk, halüsinasyonlar ve depresyon beta-bloker tedavisi sırasında, merkezi sinir sistemine daha iyi nüfuz edebilen yüksek oranda lipid çözünür beta-blokerlerle (propranolol, metoprolol, pindolol) daha sık görülebilir. İktidarsızlık birçok beta-blokerde görülen bir yan etkidir, ancak damar genişletici beta-blokerlerde daha az sıklıkla ortaya çıkabilir.

Tablo 2

Antihipertansif ilaçların zorlayıcı ve olası kontrendikasyonları.

Farmakolojik sınıflar	Zorlayıcı	Mümkün
Ana sınıflar		
Beta-blokerler	Astım AV blok (derece 2 veya 3)	Metabolik sendrom Glikoz intoleransı Sporcular ve fiziksel olarak aktif hastalar Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (vazodilatör bate-blokerler hariç) Metabolik sendrom
Diüretikler	Gut hastalığı	Glikoz intoleransı Hamilelik Hiperkalsemi (loop diüretikleri hariç) Hipokalemi
Mineralokortikoid reseptör antagonistleri Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörler	Akut veya ciddi böbrek yetmezliği (eGFR < 30 mL/dak) Hamilelik Anjiyonörotik ödem Hiperkalemi Bilateral renal arter stenozu	Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar
Anjiyotensin II reseptör blokerleri	Hamilelik Hiperkalemi Bilateral renal arter stenozu	Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar
Dihidropiridin olmayanlar kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem, verapamil)	A-V blok (derece 2 veya 3, trifasiküler blok) Şiddetli LV disfonksiyonu Kalp yetmezliği	
Diğer sınıflar		
Renin inhibitörleri	Hamilelik Anjiyonörotik ödem Hiperkalemi Bilateral renal arter stenozu	Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar
Merkezi etkili ajanlar	Şiddetli depresyon	

Hipertansiyon Yönetimi için 2013 ESH-ESC Kılavuzundan izin alınarak uyarlanmıştır (ref [69]).

3. Diüretikler

Tiyazid diüretikleri ve loop diüretikleri natriüresi ve diüresi artırır [11]. Her ikisi de antihipertansif ilaçların bir ana terapötik sınıfı olarak düşünülebilir, ancak iki farklı farmakolojik sınıfı temsil ederler. Başlıca etki mekanizmaları ve yan etkileri ayrı ayrı açıklanmıştır. Potasyum tutucu diüretikler başka bir terapötik sınıfı temsil eder (Şekil 1 ve Tablo 1).

3.1. Loop diüretikler

Furosemid ve bumetanid en sık kullanılan loop diüretiklerindendir.

3.1.1. Etki mekanizmaları

Loop diüretikleri etkilerini nefronda, Henle halkasının kalın çıkan kolundaki api-kal membranda gösterirler. $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransporter'da (NKCC) Cl^- ile yarışarak Na^+ ve klorür (Cl^-) geri emilimini inhibe ederler. Normal doz-cevap ilişkisi, yani Na^+ atılımı ile loop diüretik atılım hızı arasındaki ilişki sigmoidal bir eğridir. NSAİİ'lerin varlığında ve prostaglandin sentezinin sub-sekonder inhibisyonunda aşağı ve sağa doğru kayabilir [12]. Na^+ atılımı, bu seviyedeki yüksek Na^+ konsantrasyonuna yanıt olarak toplayıcı tübülde artan K^+ ve H^+ atılımı ve hipovolemiye yanıt olarak belirgin sekonder hiperaldosteronizm nedeniyle hipokalemi ve hafif metabolik alkaloz ile ilişkilidir [11]. Loop diüretiklerin diğer önemli etkileri arasında su yüklemesi sırasında serbest su atılımında azalma ve dehidrasyon sırasında medulladaki ozmotik gradyanın azalması nedeniyle geri emilim yer alır. Böbrek epiteli boyunca paraselüler Ca^{2+} taşınmasının inhibisyonuna yanıt olarak Ca^{2+} atılımında da artış gözlenir [2].

Loop diüretikler, hücre dışı sıvı hacminde azalma yoluyla kan basıncını düşürür. Artmış Na^+ atılımına yanıt olarak plazma hacminde meydana gelen azalma, venöz dönüşü azaltır ve

kalp debisini düşürür. Plazma hacmindeki bu değişiklikler sempatik sinir sistemini ve renin anjiyotensin aldosteron sistemini uyarabilir.

Furosemid ile diürezin başlangıcı hızlıdır, 1 saat içinde, 3-6 saatte zirve yapar ve 12 saatten sonra daha az etki gösterir [13].

3.1.2. Yan etkiler

Loop diüretiklerin yan etkileri doza bağlıdır ve hiponatremi (Na^+ tükenmesi ve dilüsyonu), hipokalemi, metabolik alkaloz, hipovolemi, hipotansiyon ve daha az oranda hiperürisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiper glisemi, hiperlipidemi, üriner aciliyet ve impotansı içerir [12]. Loop diüretikleri gut hastalarında kontrendikedir (Tablo 2).

3.2. Tiyazidler

Hidroklorotiyazid, klortalidon ve indapamid en sık kullanılan tiyazid diüretikleridir (Şekil 1 ve Tablo 1).

3.2.1. Etki mekanizmaları

Tiyazid diüretikleri etkilerini nefronda erken kıvrımlı distal tübüldeki api-kal membranda gösterirler ve burada Na^+ ve Cl^- 'nin birleşik geri emilimini inhibe ederler. Tiyazidin natriüretik etkisi loop diüretiklerinkinden daha azdır çünkü filtre edilen Na^+ yükünün daha küçük bir kısmı, loop diüretiklerin daha proksimal etki bölgesine (Henle halkasının çıkan uzvu) kıyasla tiyazidlerin distal tübül etki bölgesinde yeniden emilir [12]. Na^+ atılımı, hem bu seviyedeki yüksek Na^+ konsantrasyonuna yanıt olarak toplayıcı tübülde artan K^+ ve H^+ atılımı hem de hipovolemiye yanıt olarak önemli bir ikincil hiperaldosteronizm nedeniyle hipokalemi ve hafif metabolik alkaloz ile ilişkilidir. Tiazid diüretikleri idrar seyreltme kapasitesini bozar. Loop diüretiklerinin aksine, tiyazid diüretikleri idrar konsantrasyon mekanizmalarını korur [11].

Tiyazid diüretikler, loop diüretiklere benzer şekilde, hücre dışı sıvı hacminde azalma yoluyla kan basıncını düşürür [14]. Tiyazid diüretiklere erken yanıt, tuz eklenmemiş diyet ortamında, birkaç gün içinde 100-300 mmol net Na^+ kaybına neden olur ve bu da hücre dışı sıvı hacminde 1-2 L'lik bir azalmaya dönüşür. Bu süreçte plazma Na^+ konsantrasyonu değişmez. Artmış Na^+ atılımına yanıt olarak plazma hacminde meydana gelen azalma, venöz dönüşü azaltır ve kalp debisini düşürür. Plazma hacmindeki bu değişiklikler sempatik sinir sistemini ve renin anjiyotensin aldosteron sistemini uyandırır.

Hidroklorotiyazid ile diürezin başlangıcı 2 saat içinde hızlıdır, 3-6 saatte zirve yapar ve 12 saatten sonra daha az etki gösterir. Klortalidon daha uzun etkili bir tiyaziddir ve daha uzun bir natriürez süresi istendiğinde yararlı olabilir [14].

3.2.2. Yan etkiler

Tiyazid diüretiklerin yan etkileri doza bağlıdır ve hiponatremi (Na^+ tükenmesi ve dilüsyonu), hipokalemi, metabolik alkaloz, hipovolemi, hipotansiyon ve daha az oranda hiperürisemi, hipomagnezemi, hiperglisemi, hiper-lipidemi ve impotansı içerir. Loop diüretiklerine benzerler [12]. Tek istisna loop diüretiklerden sonra hipokalsemi yerine tiyazid diüretiklerden sonra ortaya çıkan hiperkalsemidir. Gerçekten de, tiyazid diüretiklerden sonra distal tübül seviyesinde Ca^{2+} geri emiliminde bir artış vardır [15]. Mekanizma, tübül epitel hücreleri seviyesinde Na^+ konsantrasyonunun düşürülmesini içerir. Aslında, tiyazidler dolaylı olarak bazolateral $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ antiporter aktivitesini artırır, bu da hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunu azaltır ve böylece lümenenden geri emilim için itici gücü artırır.

Tiyazid diüretikleri gut hastalarında kontrendikedir (Tablo 2).

3.3. Potasyum tutucu diüretikler

Bu alt sınıf, spironolakton, eplerenon gibi aldosteronun rekabetçi antagonistlerini ve amilorid ve triamteren gibi aldosterondan bağımsız olarak etki eden ilaçları içerir (Şekil 1 ve Tablo 1).

3.3.1. Etki mekanizmaları

Bu ilaçlar geç distal tübül ve toplayıcı kanal düzeyinde aktif Na^+ geri emilimini inhibe eder. Özellikle spironolakton, geç distal tübül ve toplayıcı kanaldaki tübüler hücrelerin sitoplazmasında bulunan mineralokortikoid reseptörlerinin rekabetçi bir antagonisti olarak hareket eder. Spironolakton, ligandı aldosteronun bağlanmasını, dolayısıyla hücre çekirdeğine translokasyonunu, homodimerizasyonunu ve bazı genlerin promotöründe bulunan hormon yanıt elementlerine bağlanmasını engeller. Bu blokaj, başta epitelyal sodyum kanalı (ENaC), Na^+/K^+ pompası ve gluko-kortikoid ile indüklenen kinaz (SGK1) olmak üzere iyonik ve su taşınımını düzenleyen proteinlerin azalmasına neden olarak Na^+ geri emiliminin inaktivasyonuna yol açar. Buna karşın, amilorid ve triamteren, aldosterondan bağımsız olarak toplayıcı kanalın luminal membranındaki ENaC'yi bloke eder [16].

Loop diüretikler ve tiyazid diüretiklerin daha proksimal etki bölgesine kıyasla, filtre edilen Na^+ yükünün daha küçük bir kısmı bu distal etki bölgesinde yeniden emildiğinden, sadece mütevazı bir natriüretik etki beklenebilir.

3.3.2. Yan etkiler

Hiperkalemi, özellikle kronik böbrek hastalığı ve kalp yetmezliği veya diyabeti olan, potasyum tutucu diüretikler veya potasyum takviyeleri alan veya ACEI, ARB veya NSAID alan hastalarda yaygın bir yan etkidir. Hiperkalemi metabolik asidoz ile ilişkilidir. İktidarsızlık, libido azalması, bilateral

Jinekomasti ve mastodini, spironolakton tedavisinin sık görülen komplikasyonlarıdır. Bunlar spironolaktonun cinsel yan etkileriyle ilişkilidir, çünkü spironolakton dihidrotestosteronun androjen reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek testosteron klirensinin artmasına neden olur. Daha seçici bir aldosteron antagonisti olan eplerenon veya amilorid ve triamteren ile yapılan tedaviler, bu cinsel yan etkiler nedeniyle çok daha az karmaşıktır [16].

Potasyum tutucu diüretikler, özellikle mineralokortikoid reseptör antagonistleri, akut veya ciddi böbrek yetmezliği (eGFR < 30 mL/dak) olan hastalarda kontrendikedir (Tablo 2).

4. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilk ACEI 1980'lerin başında kaptopril olmuş, bunu hızla enalapril, perindopril, lisinopril, ramipril, kinapril, benazepril, silazapril, trandolapril, fosinopril, moeksipril, imidapril ve zofenopril izlemiştir (Şekil 1 ve Tablo 1).

4.1. Etki mekanizmaları

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI'ler), anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü katalize eden ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) olarak adlandırılan pluripotent bir çinko metalloproteinazı hedef alır [17]. ACE, büyük ve küçük damarların, kılcal damarların ve venüllerin endotel hücrelerinde ve pulmoner endotel hücrelerinde bulunur. Daha da önemlisi ACE, akciğerlerdeki stratejik konumu ve akciğerlerin genel dolaşımdaki stratejik konumu nedeniyle sistemik arteriyel dolaşıma giren anjiyotensin II miktarını modüle edebilir.

ACEI'lerin önemli bir özelliği, doku bağlanma afinitelerine, potenslerine, lipofilikliklerine ve doku retansiyonlarına bağlı olan tisi-sue ACE'ye bağlanma afiniteleridir. ACEI konsantrasyonları yüksek olduğunda, örneğin 24 saatin ilk yarısında, doku retansiyonu gerekli olmasa da, hem inhibitör bağlanma afinitesi hem de doku retansiyonu ACE inhibisyonunun uzamasına yardımcı olabilir. ACEI'ler güçlü vazodilatörlerdir [12]. Anjiyotensin II güçlü bir vazokonstriktör peptid olduğundan, üretiminin bloke edilmesi küçük direnç arterlerinde vazodilatasyona, toplam periferik dirençte azalmaya ve KB'de düşmeye yol açar. Kardiyak output değişmeden kalır. Kan basıncının düşmesine rağmen kalp hızı değişmez ve muhtemelen ACEI'ler baroreseptör fonksiyonunu sıfırladığı için postural hipotansiyon olmaz [17]. ACEI'ler, kımız ve diğer doku bazlı proteaz gibi alternatif enzimatik yollarla anjiyotensin II üretimini baskılayamaz [18], bu da uzun vadede özellikle vaskülatürde ve miyokarda [18] yükselebilir ve ACEI'lerin KB düşürücü etkisini zayıflatır. ACEI'lerin KB düşürücü etkisi aylar ve yıllar boyunca devam ettiğinden, bradikininin inaktif peptidlere parçalanmasında rol oynayan kininaz II'nin (ACE'ye benzer) inhibisyonuna yanıt olarak bradikinin (vazodilatör bir peptid) konsantrasyonlarında artış gibi başka mekanizmalar da öne sürülmüştür. Ayrıca ACE, anjiyotensinin degradasyonundan sorumludur (1-7). Bu nedenle ACEI'ler, insan kan damarlarının endotel tabakasında oluşan ve vazodilatör olarak görev yapan anjiyotensinin (1-7) plazma konsantrasyonunu artırabilir.

antiproliferatif ajan [19].

ACEI'ler hipertansif hastalarda hedef organları koruyabilmektedir. Gerçekten de, ACEI'lerin uzun süreli uygulanması sol ventrikül hipertrofisinin (LVH) azalması, endotel fonksiyonunun iyileşmesi, büyük arterlerin destifiye edilmesi [20,21] ve büyük ve küçük arterlerin yeniden şekillenmesi [22] ile ilişkilidir. Büyük arterlerin gevşemesi daha az basınç dalgası yansımalarına ve aort boyunca basınç dalgalarının daha yavaş ilerlemesine yol açar, dolayısıyla merkezi sistolik ve nabız basınçlarında bir düşüşle ilişkilidir

[6,7]. Böbrek koruması çeşitli ortamlarda gözlenmektedir.
örn. yerleşik tip1

insüline bağımlı diyabetik nefropati [23], erken tip2 diyabetik nefropati [24] ve hipertensiyonu olmayan ancak mikroalbuminüri olan tip1 diyabetik hastalar [25]. Bu değişiklikler çoğunlukla kan basıncındaki düşüşe yanıt olarak ortaya çıkmaktadır, ancak çok sayıda kanıt ACEİ'lerin kardiyak, renal ve arteriyel doku üzerindeki doğrudan etkisini de desteklemektedir. Örneğin, çeşitli *meta-analizler* veya incelemeler, ACEİ'leri (ARB'lerin yanı sıra) LVH'yi [26], küçük arter yeniden şekillenmesini [22] ve büyük arter sertliğini [6] azaltmak için kalsiyum kanal blokerleri, diüretikler ve beta blokerlere kıyasla en etkili antihipertansif ilaçlar olarak sıralamıştır, ancak KB düşüşü tüm tedavi gruplarında benzer olmuştur. Buna ek olarak, ACEİ'lerin yanı sıra ARB (aşağıya bakınız), esas olarak uzun vadeli arteriyel yeniden şekillenme ve arteriyel duvar fibrozisinin azaltılması yoluyla arteriyel sertlik üzerinde KB'den bağımsız bir etki için ayrıcalıklı antihipertansif ilaçlardır. Uzun süreli kontrollü çalışmalarda, ACEİ perindopril [20] ve trandolapril [21] ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) olmesartan [27] ve valsartan [28], KB'deki değişikliklerden bağımsız olarak aort sertleşmesini tersine çevirme kapasitesine sahipti. Bu yetenek aldosteron antagonisti spironolakton tarafından da paylaşılmaktadır [29].

4.2. Yan etkiler

ACEİ'ler genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır. Ancak, bu ilaçlar reçete edilirken öksürük ve anjiyoödem olasılığı akılda tutulmalıdır. Öksürük nadir değildir (%10-20). Bu bir sınıf fenomenidir. Bradikinin konsantrasyonlarındaki artış ve P maddesi gibi diğer peptidlerin olası konsantrasyon artışı ile açıklanır. ACEİ ile indüklenen öksürüğün özelliği, bunun kuru, tahriş edici ve üretken olmayan bir öksürük olmasıdır. Anjiyonörotik ödem potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir yan etkidir. Öksürük gibi, bradikinin konsantrasyonlarındaki artış ve sub-stance P gibi diğer peptidlerin olası konsantrasyon artışı ile açıklanmaktadır. Octave çalışmasına göre beyaz hastaların %0,55'inde ve siyah hastaların %1,62'sinde görülen nadir bir yan etkidir [30]. ACEİ ile ilişkili anemi muhtemelen plazmada hematopoetik kök hücre proliferasyonunun güçlü bir doğal inhibitörü olan N-asetil-aspartil-lizil-prolin birikimine yanıt olarak eritropoietin üretiminin baskılanmasından kaynaklanmaktadır [31].

Fonksiyonel böbrek yetmezliği daha yaygındır ve glomerüler efferent arteriyolün vazodilatasyonuna sekonder olarak glomerüler afferent arteriyol akışındaki düşüşle başlayabilir. Gerçekten de, anjiyotensin II efferent arteriyolü afferent arteriyolden daha fazla daraltır, öyle ki düşük perfüzyona rağmen glomerüler filtrasyon hızı korunur. Fonksiyonel böbrek yetmezliği sadece ciddi renal arter stenozu veya tek böbreği olan hastalarda değil, aynı zamanda dehidratasyon, NSAİİ kullanımı, kalp yetmezliği ve mikrovasküler hastalık durumunda da ortaya çıkar [32]. Benzer nedenlerden dolayı, ACEİ'ler gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kontrendikedir.

Potasyum tutucu diüretikler veya potasyum takviyeleri alan kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği veya diyabeti olan hastalar dışında hiperkalemi nadirdir.

ACEİ'ler gebelikte, önceden anjiyonörotik ödemi veya hiperkalemi olan hastalarda ve bilateral renal arter stenozu olan hastalarda kontrendikedir (Tablo 2).

5. Anjiyotensin ii reseptörü blokerleri

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilk anjiyotensin II reseptör blokeri (ARB) 1990'ların sonunda losartan olmuş, bunu hızla kandesartan, eprosartan, irbesartan, valsartan, telmisartan ve olmesartan izlemiştir (Şekil 1 ve Tablo 1).

5.1. Etki mekanizmaları

ARB'ler anjiyotensin II'nin etkilerini anjiyotensin II tip 1 alt tip reseptör düzeyinde antagonize eder (AT₁). Tüm ARB'ler yüksek

Özellikle düz kas hücreleri, kalp, böbrek ve aort olmak üzere çeşitli dokularda yüksek konsantrasyonda bulunan AT₁ reseptörüne afinite gösterir. Klinik uygulamada kullanılan ARB'ler AT₁ reseptörüne rekabetçi bir şekilde bağlanır, ancak yavaş bir ayrışma ile, bu da kan basıncını düşürücü etkilerinin neden farmakokinetik parametrelerinin öngördüğünden daha uzun sürebileceğini açıklar. ARB'ler "sartanlar" olarak da adlandırılır. Anjiyotensin II ile AT₁ reseptör aktivasyonu hücre büyümesi, çoğalması ve kasılmasından sorumludur; bu fenomen sadece küçük arterlerin vasküler düz kas hücreleri (VSMC) bölgesinde değil (ARB'lerin ana etkileri), aynı zamanda büyük arterlerin VSMC, kardiyak miyositler ve fibroblastlar bölgesinde de meydana gelir.

ARB'ler, ACEI'lerin etki mekanizmasındaki bazı boşlukları doldurmak için geliştirilmiştir. Gerçekten de, yukarıda görüldüğü gibi, ACEI'ler kimaz ve diğer doku bazlı proteazlar gibi alternatif enzimatik yollarla anjiyotensin II üretimini baskılayamamakta ve bu durum uzun vadede kan basıncını düşürücü etkilerini zayıflatmaktadır. Buna ek olarak, ACEI uygulaması daha yüksek bradikinin plazma konsantrasyonları ile ilişkilidir ve anjiyoödem riskini artırır. Bu nedenle, anjiyotensin II üretimi yerine anjiyotensin II reseptörlerinin blokajının hedeflenmesi, antihipertansif etkinliği ve hedef organ korumasını iyileştirmek için etkili bir strateji olarak ortaya çıkmıştır.

ARB'lerin hemodinamik etkileri ACEI'lerinkine benzerdir. Anjiyotensin II güçlü bir vazokonstriktör peptid olduğundan, etkisinin AT₁ reseptörlerini bloke etmesi küçük direnç arterlerinin vazodilatasyonuna, toplam periferik direncin azalmasına ve KB'nin düşmesine yol açar. Kardiyak output değişmeden kalır. Kan basıncının düşmesine rağmen kalp hızı değişmez ve muhtemelen ARB'ler baroreseptör fonksiyonunu sıfırladığı için postural hipotansiyon görülmez.

ACEI'ler gibi ARB'ler de hipertansif hastalarda hedef organları koruyabilmektedir. Gerçekten de, ARB'lerin uzun süreli uygulanması sol ventrikül hipertrofisinin (LVH) azalması, endotel fonksiyonunun iyileşmesi, büyük arterlerin destifiye olması [27,28] ve büyük ve küçük arterlerin yeniden şekillenmesi [33] ile ilişkilidir. Büyük arterlerin gevşemesi daha az basınç dalgası yansımına ve bunların aort boyunca daha yavaş yayılmasına yol açar, dolayısıyla merkezi sistolik ve nabız basınçlarında bir düşüşle ilişkilidir [6]. Erken tip2 diyabetik nefropatide renoproteksiyon gözlenir ve proteinüri KB düşüşünden bağımsız olarak azalır [34,35]. ARB'lerin diyabetik nefropatide proteinüriyi azaltmada ACEI'lerden daha etkili olup olmadığı net olarak ortaya konmamıştır. Tip 2 diyabeti ve erken nefropatisi olan hastalarda bir ARB (telmisartan) ile bir ACEI (enalapril) arasında yapılan ilk başa baş çalışmada [36], glomerüler filtrasyon hızındaki azalma açısından ilaçlar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. ONTARGET çalışması [37] sırasında çok daha fazla sayıda hastada, eGFR telmisartan ile karşılaştırıldığında ramipril ile anlamlı olarak daha az azalırken, idrar albümin atılımındaki artış telmisartan ile ramiprilden daha az olmuştur.

Hedef organ koruması, çoğunlukla, hedef organların sayısının azaltılmasına yanıt olarak gerçekleşir.

ancak çok sayıda kanıt ARB'lerin kardiyak, renal ve arteriyel dokular üzerindeki doğrudan etkisini de desteklemektedir. Örneğin, yedi meta-analiz veya derleme, KB düşüşü tüm tedavi gruplarında benzer olmasına rağmen, kalsiyum kanal blokerleri, diüretikler ve beta blokerlere kıyasla ARB'leri (ACEI'lere göre daha az tarihle de olsa) LVH [26], küçük arter yeniden şekillenmesi [22] ve büyük arter sertliğini [6,7] azaltmada en etkili antihipertansif ilaçlar olarak sıralamıştır. Buna ek olarak, ARB'ler, esas olarak uzun vadeli arteriyel yeniden şekillenme ve arteriyel duvar fibrozisinin azaltılması yoluyla arteriyel sertlik üzerinde KB'den bağımsız bir etki için etkili antihipertansif ilaçlardır. Uzun süreli kontrollü çalışmalarda, ARB'ler olmesartan [27] ve valsartan [28], KB'deki değişikliklerden bağımsız olarak aortik sertleşmeyi tersine çevirme kapasitesine sahiptir.

5.2. Yan etkiler

ARB'ler genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır. ACEİ'lerin aksine, ARB'lerde öksürük ve anjiyoödem çok daha az görülür, çünkü kininaz II veya P maddesi veya diğer peptitlerin metabolizmalarında yer alan diğer enzimler üzerinde hiçbir etkileri yoktur.

Fonksiyonel böbrek yetmezliği, aynı mekanizmalara sahip olduğu için ACEİ'lerde olduğu gibi yaygındır. Benzer nedenlerden dolayı, ACEİ'ler gibi ARB'ler de gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kontrendikedir. Potasyum koruyucu diüretikler veya potasyum takviyesi alan kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği veya diyabeti olan hastalar dışında hiperkalemi nadirdir.

ARB'ler gebelikte, önceden hiperkalemisi olan hastalarda ve bilateral renal arter stenozu olan hastalarda kontrendikedir (Tablo 2).

6. Kalsiyum kanalı blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB'ler), verapamil (bir benzotiazepin), diltiazem (bir fenilalkilamin) ve nifedipin [38] ve amlodipin [39] gibi dihidropiridinleri (DHP'ler) içeren heterojen bir ilaç sınıfıdır (Şekil 1 ve Tablo 1).

6.1. Etki mekanizması

DHP'ler voltaja bağlı L-tipi kalsiyum kanallarını bloke eder (burada "L" aktivasyonun uzunluğuna atıfta bulunarak uzun süreli anlamına gelir) [40]. Böylece, DHP'ler esas olarak Ca^{2+} akışına bağlı olan vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC'ler), kardiyak miyositlerin ve kardiyak nodal dokunun (sinoatriyal ve atriyoventriküler düğümler) depolarizasyonunu bloke eder. DHP vasküler seçiciliğe sahiptir, yani VSMC'nin kalsiyum kanalını tercihen kardiyak miyositin kalsiyum kanalına bloke ederken, verapamil ve diltiazem kardiyak seçiciliğe sahiptir, yani kalp kasında VSMC'lerden daha etkilidirler [39]. DHP'lerin vasküler seçiciliği, VSMC'lerin kardiyak miyositlere kıyasla depolarize dinlenme potansiyeli ile açıklanmıştır, çünkü L-tipi kalsiyum kanalının "yüksek afiniteli" inaktive durumunu desteklemektedir [41]. Verapamil ve diltiazemin kardiyak seçiciliği kullanım bağımlılıkları ile açıklanmıştır, yani tekrarlanan depolarizasyon ile L-tipi kalsiyum kanalının blokajının artması [41].

KKB'ler küçük direnç arterlerinin vazodilatörleridir. Akut olarak uygulandıklarında toplam periferik direnci ve ortalama kan basıncını azaltırlar ve kalp debisini artırır. Kronik uygulamadan sonra, kalp debisi tedavi öncesi seviyelere geri döner ve ortalama arteriyel basınç ve sistemik vasküler direnç düşük kalır. Bu değişiklikler büyük arterlerin gevşemesi, dolayısıyla daha az arteriyel sertlik ve dalga yansıması ile ilişkilidir ve merkezi sistolik ve nabız basınçlarında düşüşe yol açar [6].

KKB'ler koroner kan akışını ve dolayısıyla miyokardiyal oksijen desteğini artırır, ancak KKB'lerin miyokardiyal oksijen ihtiyacı üzerindeki etkileri kalp hızı üzerindeki etkilerine bağlıdır. Kalp hızını artıran DHP'ler miyokardiyal oksijen tüketimini azaltmada kalp hızını yavaşlatan verapamil ve diltiazemden daha az etkilidir. Barorefleks aktivasyonu sinüs düğümü üzerindeki doğrudan etkiden daha ağır bastığı için, DHP'lerden sonra KB düşürülmesine yanıt olarak taşikardi gözlenir. Barorefleks sıfırlanması nedeniyle kronik uygulamadan sonra taşikardi daha az belirgindir ve kalp hızı bile normale dönebilir [42]. Bununla birlikte, kronik uygulamadan sonra bile, amlodipin ve nifedipin GITS (Gastro-İntestinal İletim Sistemi) gibi bazı uzun etkili DHP'lerle sempatik sinir sistemi aktivasyonu belirteçlerinde [43-45] bir artış bildirilmiştir, bu da barorefleks aktivasyonunun devam ettiğini gösterir. Verapamil [38] ve diltiazem [46],

kardiyak nodal doku üzerindeki doğrudan inhibitör etkileri ve vasküler seçiciliklerinin olmaması nedeniyle bradikardik ajanlardır. Buna paralel olarak

Sinüs düğümü üzerindeki inhibitör etkileri ile CCB'ler atriyoventriküler (AV) düğümdeki iletimi yavaşlatır. Kardiyak miyositlerin otomatikliği üzerinde çok az etkileri vardır. Verapamil ve diltiazem negatif inotropik ajanlardır, oysa DHP'lerin çok az etkisi vardır, çünkü doğrudan etkileri kısmen art yük azalması ve barorefleks aracılı inotropik etki ile telafi edilir. Sonuç olarak, DHP'ler daha güçlü vazodilatörlerdir ve genellikle diltiazem ve verapamil gibi diğer kalsiyum kanalı antagonisti sınıflarının temsilcilerinden daha az kardiyodepresan aktiviteye sahiptirler. CCB'lerin venöz sistem üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur ve ön yükü değiştirmezler.

Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda KKB'lerin böbrek hastalığının ilerlemesi üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Renal efferent arteriyoller L-tipi kanalları eksprese etmediğinden, KKB'ler afferent arteriyolleri preferansiyel olarak dilate eder ve böylece glomerüler kapiller basıncı artırabilir ve glomerüloskleroza hızlandırabilir. Bununla birlikte, CCB'ler böbrek büyümesini geciktirme yeteneği de dahil olmak üzere ek mekanizmalar yoluyla renoprotektif etkiye sahip olabilir [47]. Hem L hem de T tipi kanalları inhibe eden manidipin [48] de dahil olmak üzere yeni DHP'ler sadece afferent değil efferent renal arteriyoller de dilate eder [49] ve glomerüler hipertansiyonu iyileştirerek ve renoproteksiyon sağlayarak faydalı bir etkiye sahip olabilir.

Ayak bileği ödemi, transkapiller gradyandaki artışa yanıt olarak sıvı ekstrasvazasyonundan kaynaklanır ve bu da yukarı akış arteriyoller vazodilatasyon ile aşağı akış venokonstriksiyonu arasındaki dengesizlikten kaynaklanır [50]. Ortostatizm transkapiller gradyanı abartır [50]. DHP'lerde daha sık gözlenen ayak bileği ödemi, sodyum retansiyonu değil, daha ziyade lokal hemodinamik değişiklikler anlamına gelir.

6.2. Yan etkiler

KKB'ler genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır. DHP'lerin yüksek dozları genellikle ayak bileği ödemi, baş ağrısı, kızarma ve taşikardiye neden olur; mekanizmaları yukarıda, etki mekanizmaları bölümünde açıklanmıştır [51]. Yüksek dozlarda verapamil kon- stipasyona neden olabilir. Tüm CCB'lerden sonra dişeti hipertrofisi görülebilir.

DHP olmayan ilaçlar atriyoventriküler iletimin bozulmasına ve kontraktilitenin depresyonuna ek olarak ciddi bradikardiye neden olabilir. Bu nedenle, önceden bradikardi, atriyoventriküler iletim defekti veya sistolik kalp yetmezliği olan hastalara CCB, özellikle kardiyak selektif, DHP olmayanlar verilmemelidir. Benzer şekilde, verapamil ve diltiazem beta-blokajın kardiyak elektriksel ve mekanik aktivite üzerindeki etkilerini abarttığından, DHP olmayan ilaçlar bir beta-blokör ile tedavi edilen hastalara uygulanmamalıdır. Verapamil ve diltiazem diğerlerinin yanı sıra digoksin, siklosporin, dabigatran, atorvastatin ve simvastatin ile önemli ilaç etkileşimlerine sahiptir.

Verapamil ve diltiazem atriyo-ventriküler blok, ciddi sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Tablo 2).

7. Diğer farmakolojik sınıfları

7.1. Renin inhibitörleri

Hipertansif hastaların tedavisinde şu anda mevcut olan tek doğrudan renin inhibitörü, peptit olmayan ve oral olarak aktif bir ilaç olan aliskirendir (Şekil 1 ve Tablo 1). Aliskiren oldukça güçlü ve seçici bir insan renin inhibitörüdür [52]. Aliskiren uygulamasından sonra gözlenen plazma renin konsantrasyonundaki artış, ACEI ve ARB'lere yanıtta daha yüksektir. Bununla birlikte, plazma renin konsantrasyonundaki

artış KKB'ye paradoksal bir artışa dönüşmez çünkü plazma renin konsantrasyonundaki reaktif artış, renin inhibisyonunun %95'inin üstesinden gelmek için gereken 20-100 kat artıştan çok daha küçüktür [53].

Yukarıda açıklanan beş ana antihipertansif sınıfın her birinin aksine, hiçbir büyük randomize klinik çalışma aliskirenin hipertansiyonda KV veya renal morbid ve fatal olaylar üzerinde faydalı bir etkisi olduğunu göstermemiştir. Aliskirenin bir RAS blokerine ek olarak uygulandığı Tip 2 Diyabette Kardiy-Böbrek Sonlanım Noktalarını Kullanan Aliskiren Çalışması (ALTITUDE), plaseboya kıyasla KV olaylarda anlamlı bir azalma göstermemiş, ancak daha fazla advers olay ve daha yüksek oranda hiperkalemi, hipotansiyon ve renal komplikasyon (SDBY ve renal ölüm) göstermiştir [54]. Aliskiren, The Randomized Controlled Trial of Aliskiren in the Prevention of Major Cardiovascular Events in Elderly People (APOLLO) çalışmasında monoterapi olarak veya bir tiyazid diüretik veya bir kalsiyum kanal blokeri ile birlikte reçete edilmiştir [55]. Aliskiren ile tedavi edilen grupta herhangi bir zarar görülmemesine rağmen bu çalışma durdurulmuştur [55].

Renin inhibitörleri gebelikte, önceden anjiyotik ödemi olan hastalarda, hiperkalemi ve bilateral renal arter stenozu olan hastalarda kontrendikedir (Tablo 2).

7.2. Alfa-adrenerjik reseptör blokerleri

Hipertansiyon tedavisi için üç seçici alfa1-adrenoseptör antagonisti mevcuttur: prazosin, terazosin ve doxazosin (Şekil 1 ve Tablo 1). Bu ajanlar, hasta ayakta dururken veya egzersiz sırasında KB ölçüldüğünde KB'yi düşürmede özellikle etkindir. Uzun vadede, önemli KB düşüşü kardiyak output, kalp hızı ve kardiyak indekste çok az değişiklik veya hiç değişiklik olmadan ilişkilidir [56]. Alfa1-adrenerjik reseptör blokerlerinin kullanımındaki önemli bir kısıtlama, genellikle ilk dozu takip eden 90 dakika içinde veya doz hızla artırıldığında ortaya çıkan ani şiddetli semptomatik ortostatik hipotansiyonu tanımlayan ilk doz fenomenidir. Hapın yatmadan önce verilmesi veya 24 saat boyunca gerçek bir dağıtım sağlayan GITS (gastro-intestinal therapeutic system) kullanılması senkop insidansını azaltmıştır [57].

7.3. Merkezi etkili ajanlar

En sık kullanılan merkezi etkili antihipertansif ilaçlar, bir alfa2-adrenerjik agonist olan klonidin, adrenerjik olmayan imidazolin reseptörleri üzerinde etkili olan rilmenidin ve metildopadır (Şekil 1 ve Tablo 1).

Klonidin gibi alfa2-adrenerjik agonistler, beyin sapındaki alfa2-adrenoseptörü uyarak merkezi sinir sisteminden sempatik çıkışın azalmasına neden olur [58]. Norepinefrinin plazma konsantrasyonlarındaki azalma, hipotansif etki ile doğrudan ilişkilidir. Klonidin, hem kardiyak output hem de total periferik direnç üzerindeki etkisiyle KB'yi düşürür. Yan etkileri arasında sedasyon, yorgunluk, ağız kuruluğu, libidoda azalma, canlı rüyalarla uyku bozukluğu, semptomatik bradikardi ve predispoze hastalarda atriyoventriküler bloklar yer alır [2].

Rilmenidin, imidazolin tercih eden reseptörlere klasik alfa 2-adrenoseptörlerden daha fazla afinitesi olan hipotansif bir ilacın ilk örneğidir. Rilmenidin, nükleus retikularis lateralis içindeki nonadrenerjik imidazolin reseptörleri için klonidine kıyasla iki ila üç kat daha yüksek bir seçiciliğe sahiptir [59]. Rilmenidin, ayakta durma ve egzersiz nedeniyle KB değişirken bile adrenerjik sinir sisteminin inhibisyonu yoluyla vasküler direnci azaltarak bir vazodilatör olarak hareket ederek KB'yi doza bağlı olarak düşürür [60]. Merkezi yan etkiler rilmenidin ile klonidin veya metildopa ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha az görülür. Klonidin aksine, rilmenidin ile kronik tedavi sırasında sodyum retansiyonu veya kilo alımı gözlenmez.

Metildopa nöronal norepinefrin depolarını tüketir. Metildopa, adrenerjik nöronların nörosekretuar veziküllerinde depolanan alfa-metil-norepinefrine dönüşür ve norepinefrinin yerine geçer. Metildopa böylece salınır

adrenerjik nöron deşarj olduğunda norepinefrin yerine geçer [2]. Yan etkileri arasında sedasyon, yorgunluk, ağız kuruluğu, libidoda azalma ve daha seyrek olmakla birlikte Parkinsonian semptomları, hiperprolaktinemi, hepatotoksisite ve hemolitik anemi sayılabilir.

Merkezi etkili ajanlar şiddetli depresyonu olan hastalarda kontrendikedir (Tablo 2).

7.4. Doğrudan etkili vazodilatörler

Doğrudan etkili vazodilatörler, yan etkileri taşikardi ve sıvı retansiyonu olan heterojen bir ilaç grubudur. Sadece hipertansiyonda en sık reçete edilen minoksidil ve hidralazin tartışılacaktır (Şekil 1 ve Tablo 1).

7.4.1. Minoxidil

Minoksidilin aktif metaboliti olan minoksodil sülfat [61], vasküler düz kas hücreleri (VSMC'ler) üzerinde sarkolemmal adenosin trifosfat bağımlı potasyum kanallarını ($SARCK_{ATP}$) açarak arteriyel gevşemeye yol açar [62]. Hem büyük hem de küçük arterler gevşer [63]. Minoksidil, venodilatasyon olmaksızın ağırlıklı olarak kan damarlarının arteriyel bölgesine etki eder [64]. Karşı düzenleyici ve nöro-hümorale değişiklikler SNS ve RAAS aktivasyonunu içerir [65] ve bu da KB düşürücü etkiyi zayıflatan sıvı retansiyonuna yol açar. Hipertrikozun boyutu minoksidil kesilmesini gerektirebilir, ancak genellikle birkaç hafta içinde kaybolur [66]. Yan etkilerinin ciddiyeti nedeniyle minoksidil, bazı vakalarda, özellikle kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalar olmak üzere diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda diüretikten sonra üçüncü basamak ajan olarak şiddetli hipertansiyon dışında herhangi bir kardiyovasküler patolojide endike değildir [67].

7.4.2. Hidralazin

Hidralazin direnç arteriyollerinin doğrudan vazodilatörüdür (Şekil 1 ve Tablo 1). Venöz sistem üzerinde herhangi bir etkisi olmaksızın toplam periferik direnci azaltır. Minoksidil olduğu gibi, KB düşüşüne yanıt olarak karşı düzenleyici ve nörohumoral değişiklikler meydana gelir. Bunlar sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonunu içerir. Yan etkiler temel olarak sıvı retansiyonu ve taşikardi içerir ve doza bağlıdır ve KB düşürmenin etkinliğini sınırlayabilir [68]. Hemolitik anemi, vasculit, glomerulonefrit ve lupus benzeri bir sendrom da bildirilmiştir.

Hidralazin artık hipertansiyonun uzun süreli tedavisinde endike değildir [69]. Bununla birlikte, NHBPEP'e (Gebelikte Yüksek Kan Basıncı Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çalışma Grubu Raporu) [70] göre gebelikte gestasyonel veya kronik hipertansiyon ve gebelikte şiddetli hipertansiyonun acil kontrolü için bir beta-bloker ile birlikte endikedir [71].

8. Sonuç

Sonuç olarak, bu derlemede açıklanan farmakolojik antihipertansif ilaç sınıflarının çeşitli etki mekanizmaları, patofizyolojik bozuklukların bir mozaigi olarak bilinen hipertansiyonun tedavisi için tamamlayıcılıklarını göstermektedir. Hipertansiyonun başarılı tedavisi sınırlı yan etkilerle mümkündür. Moleküler reseptör hedeflerinin, arteriyel sistem boyunca çeşitli etki alanlarının ve ekstra-arteriyel etki alanlarının daha iyi bilinmesi, hekimin belirli bir farmakolojik antihipertansif ilaç sınıfının hangi hipertansiyon tipinde en çok endike olduğunu ve hangi hastalarda ilaçların kontrendike olduğunu daha iyi anlamasını sağlar.

İdeal bir ilaç mevcut değildir ve karmaşık pato-fizyolojisi göz önüne alındığında hipertansiyon araştırmaları bu ifadeyi iyi bir örnek teşkil etmektedir. Ancak sonuç olarak, araştırma ve öğretim amaçları için, modern bir antihipertansif ilacın ideal özelliklerini çizmek mümkündür. Bunlar yüksek biyoyararlanım ve uzun yarılanma ömrü ile mükemmel bir farmakokinetik profil, uzun etki süresi ve başlıca patofizyolojik kan basıncı düzenleme yollarında yer alan moleküler hedefler (reseptör, enzim) için yüksek seçicilik ile uyarlanmış bir farmakodinamik profil, ve nihayetinde önemli yan etkilere maruz bırakmayan bir etki mekanizması ile ilişkilendirilmelidir. Dolayısıyla, ideal özellikler, ilkinin bir sonucu olarak, hızlı başlangıçlı monoterapi olarak yüksek kan basıncı düşürücü etki, günde bir kez dozdan sonra 24 saat boyunca sürekli etkinlik, ilaç dozajının kolay izlenmesine olanak tanıyan net bir doz-cevap ilişkisi ve optimum tolerans profilini de içermelidir.

Çıkar çatışması

Stéphane LAURENT, Astra- Zeneca, Bayer-Schering, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Daichi- Sankyo, Esaote, Menarini, Negma, Novartis, Recordati ve Servier'den hibe, konuşmacı veya başkan olarak onur ücreti veya danışma kurulu için danışmanlık ücreti almıştır.

Teşekkür

Bu derleme INSERM, Paris-Descartes Üniversitesi, ve Assistance Publique-Hôpitaux de Paris tarafından finanse edilmiştir.

Referanslar

- [1] T.A. Kotchen, Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research, *Hypertension* 58 (2011) 522-538.
- [2] J.A. Oates, Antihipertansif ajanlar ve hipertansiyonun ilaç tedavisi, in: J.G. Hardman, A. Goodman Gilman, Lee E. Limbird (Eds.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., McGraw Hill, New York, 1995, pp. 780-808.
- [3] W.H. Frishman, M. Alwarshetty, Sistemik hipertansiyonda beta-adrenerjik blokerler: güncel kılavuzlarıyla ilgili farmakokinetik hususlar, *Clin. Pharmacokinet.* 41 (2002) 505-516.
- [4] N. Danchin, S. Laurent, Koroner arter hastalığı: β -blokerler KAH hastalarında gerçekten faydalı mı? *Nat. Rev. Cardiol.* 10 (2012) 11-12.
- [5] E.L. Schiffrin, Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment, *Am. J. Hypertens.* 17 (12 Pt 1) (2004) 1192-1200.
- [6] P. Boutouyrie, P. Lacolley, M. Briet, V. Reingault, A. Stanton, S. Laurent, A. Mahmud, Arteriyel sertliğin farmakolojik modülasyonu, *Drugs* 71 (2011) 1689-1701.
- [7] P. Boutouyrie, A. Achouba, P. Trunet, S. Laurent, EXPLOR Deneme Grubu: amlodipin-valsartan kombinasyonu merkezi sistolik kan basıncını amlodipin-atenolol kombinasyonundan daha etkili bir şekilde düşürür: EXPLOR çalışması, *Hypertension* 55 (2010) 1314-1322.
- [8] K.T. Ong, J. Perdu, J. De Backer, E. Bozec, P. Collignon, J. Emmerich, A.L. Fauret, J.N. Fiessinger, D.P. Germain, G. Georgesco, J.S. Hulot, A. De Paepe, H. Plauchu, X. Jeunemaitre, S. Laurent, P. Boutouyrie, Vasküler Ehlers-Danlos sendromunda kardiyovasküler olayların önlenmesinde celiprololün etkisi: prospektif bir randomize, açık, kör uçlu çalışma, *Lancet* 376 (2010) 1476-1484.
- [9] S. Bangalore, S. Parker, E. Grossman, F.H. Messerli, Yeni başlangıçlı diabetes mellitus riskini belirlemek için beta blokerlerle tedavi edilen 94.492 hipertansiyon hastasının meta-analizi, *Am. J. Cardiol.* 100 (2007) 1254-1262.
- [10] W.H. Frishman, Anjiyotensin reseptör blokerleri, in: H.R. Black, W.J. Elliott (Eds.), Hypertension, a Companion to Braunwald's Heart Disease, Saunders, Philadelphia, 2007, pp. 231-238.
- [11] E.K. Jackson, Diüretikler, içinde: J.G. Hardman, A. Goodman Gilman, Lee E. Limbird (Eds.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., McGraw Hill, New York, 1995, pp. 685-714.
- [12] D.A. Sica, M. Moser, Kardiyovasküler hastalıklarda diüretik tedavisi, in: H.R. Black, W.J. Elliott (Eds.), Hypertension, a Companion to Braunwald's Heart Disease, Saunders, Philadelphia, 2007, pp. 213-230.
- [13] P.G. Wellings, Pharmacokinetics of the thiazide diuretics, *Biopharm. Drug Dispos.* 7 (1986) 501-535.
- [14] A.D. Hughes, How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure, *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 5 (2004) 155-160.
- [15] C.G. Duarte, J.L. Winnacker, K.L. Becker, A. Pace, Thiazide-induced hypercalcemia, *N. Engl. J. Med.* 284 (1971) 828-830.
- [16] G.H. Williams, E. Burgess, R.E. Kolloch, L.M. Rulope, J. Niegowska, M.S. Kipnes, B. Roniker, J.L. Patrick, S.L. Krause, Sistemik hipertansiyonda monoterapi olarak eplerenona karşı enalaprilin etkinliği, *Am. J. Cardiol.* 93 (2004) 990-996.
- [17] (a) E.K. Jackson, J.K. Garrison, Renin ve anjiyotensin, in: J.G. Hardman, A. Goodman Gilman, Lee E. Limbird (Eds.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., McGraw Hill, New York, 1995, pp. 733-758; (b) E.K. Jackson, E.K. Jackson, E.K. Jackson, E.K. Jackson, Esansiyel hipertansiyon için hidralazin, in: Cochrane Database Syst. Rev., 2010, s. CD004934, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858, CD004934, pub3>.
- [18] M.C. Petrie, N. Padmanabhan, J.E. McDonald, C. Hillier, J.M. Connell, J.J. McMurray, Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease, *J. Am. Coll. Cardiol.* 37 (2001) 1056-1061.
- [19] R.A. Santos, Angiotensin-(1-7), *Hypertension* 63 (2014) 1138-1147.
- [20] G.F. Mitchell, M.E. Dunlap, W. Warnica, A. Ducharme, J.M. Arnold, J.C. Tardi, S.D. Solomon, M.J. Domanski, K.A. Jablonski, M.M. Rice, Pfeffer MA; Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibisyonu ile Olayların Önlenmesi Araştırmacıları. Uzun süreli trandolapril tedavisi aort sertliğinin azalması ile ilişkilidir: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu ile olayların önlenmesi, *Hypertension* 48 (2006) 80-86.
- [21] A.I. Tropeano, P. Boutouyrie, B. Pannier, R. Joannides, E. Balkestein, S. Katsahian, B. Laloux, C. Thuillez, H. Struijker-Boudier, S. Laurent, Diyabetik hipertansiflerde uzun süreli anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonundan sonra karotis sertliğinde brakiyal basınçtan bağımsız azalma, *Hypertension* 48 (2006) 80-86.
- [22] E. Agabiti-Rosei, A.M. Heagerty, D. Rizzoni, Antihipertansif tedavinin küçük arter yeniden şekillenmesi üzerindeki etkileri, *J. Hypertens.* 27 (2009) 1107-1114.
- [23] E.J. Lewis, L.G. Hunsicker, R.P. Bain, R.D. Rohde, The effect of anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonunun diyabetik nefropati üzerine etkisi: işbirlikçi çalışma grubu, *N. Engl. J. Med.* 329 (1993) 1456-1462.
- [24] S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue, J. Bosch, R. Davies, G. Dagenais, Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Bir Kalp Hastalığının anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ramiprilin yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisi, *N. Engl. J. Med.* 342 (2000) 145-153.
- [25] D.A. Sica, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, in: H.R. Black, W.J. Elliott (Eds.), Hypertension, a Companion to Braunwald's Heart Disease, Saunders, Philadelphia, 2007, pp. 239-253.
- [26] A.U. Klingbeil, M. Schneider, P. Martus, F.H. Messerli, R.E. Schmieder, A. Esansiyel hipertansiyonda tedavinin sol ventrikül kütle üzerindeki etkilerinin meta-analizi, *Am. J. Med.* 115 (2003) 41-46.
- [27] S. Laurent, P. Boutouyrie, Vascular mechanism collaboration: dose-dependent arterial destiffening and inward remodeling after olmesartan in hypertensives with metabolic syndrome, *Hypertension* 64 (2014) 709-716.
- [28] T. Nakamura, S. Fujii, J. Hoshino, Y. Saito, H. Mizuno, Y. Saito, M. Kurabayashi, Selective angiotensin receptor antagonism with valsartan decreases arterial stiffness independently of blood pressure lowering in hypertensive patients, *Hypertens. Res.* 28 (2005) 937-943.
- [29] N.C. Edwards, C.J. Ferro, H. Kirkwood, C.D. Chue, A.A. Young, P.M. Stewart, R.P. Steeds, J.N. Townend, Erken evre kronik böbrek hastalığı olan hastalarda spironolaktanın sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonu üzerine etkisi, *Am. J. Cardiol.* 106 (2010) 1505-1511.
- [30] J.B. Kostis, M. Packer, H.R. Black, R. Schmieder, D. Henry, E. Levy, Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the omapatrilat cardiovascular treatment vs. enalapril (OCTAVE) trial, *Am. J. Hypertens.* 17 (2004) 103-111.
- [31] A. Yildiz, N. Cine, V. Akkaya, S. Sahin, V. Ismailoglu, S. Türk, S. Bozfakioglu, M.S. Sever, Renal transplant alıcılarda enalapril ve losartanın posttransplantasyon eritrositöz üzerine etkilerinin karşılaştırılması: prospektif randomize çalışma, *Transplantasyon* 72 (2001) 542-554.
- [32] A.C. Schoolwerth, D.A. Sica, B.J. Ballermann, C.S. Wilcox, Council on the kidney in cardiovascular disease and the council for high blood pressure research of the American Heart Association. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the council on the kidney in cardiovascular disease and the council for high blood pressure research of the American Heart Association, *Circulation* 104 (2001) 1985-1991.
- [33] E.L. Schiffrin, Antihipertansif ilaçların vasküler yeniden şekillenme üzerindeki etkileri: antihipertansif tedaviye yanıt olarak sonuç öngörüler mi, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 10 (2001) 617-624.
- [34] H.H. Parving, H. Lehnert, J. Bröchner-Mortensen, R. Gomis, S. Andersen, P. Arner, Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. Tip 2 diyabetli hastalarda irbesartanın diyabetik nefropati gelişimi üzerindeki etkisi, *N. Engl. J. Med.* 345 (2001) 870-878.
- [35] G. Viberti, N.M. Wheeldon, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Tip 2 diabetes mellitus hastalarında valsartan ile mikroalbuminüri azalması: kan basıncından bağımsız bir etki, *Circulation* 106 (2002) 672-678.
- [36] A.H. Barnett, S.C. Bain, P. Bouter, B. Karlberg, S. Madsbad, J. Jervell, Mustonen J; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group: Tip 2 diyabet ve nefropatide anjiyotensin-reseptör blokajına karşı konverting-enzim inhibisyonu, *N. Engl. J. Med.* 351 (2004) 1952-1961.
- [37] J.F. Mann, R.E. Schmieder, M. McQueen, L. Dyal, H. Schumacher, J. Pogue, X. Wang, A. Maggioni, A. Budaj, S. Chaitrathapan, K. Dickstein, M. Keltai, K. Metsärinne, A. Oto, A. Parkhomenko, L.S. Piegas, T.L. Svendsen, K.K. Teo, S. Yusuf, ONTARGET araştırmacıları Telmisartan, ramipril veya

- her ikisi de, yüksek vasküler risk altındaki kişilerde (ONTARGET çalışması): çok merkezli, randomize, çift kör, kontrollü bir çalışma, *Lancet* 372 (2008) 547-553.
- [38] R.N. Brogden, P. Benfield, Verapamil: farmakolojik özellikleri ve koroner arter hastalığında terapötik kullanımı üzerine bir inceleme, *Drugs* 51 (1996) 792-819.
- [39] M. Hara, A.J. Wagstaff, Amlodipine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disease, *Drugs* 50 (1995) 560-586.
- [40] M. Kohlhardt, A. Fleckenstein, Memeli ventriküler miyokardında yavaş içe doğru akımın nifedipin tarafından inhibisyonu, *Naunyn. Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 298 (1977) 267-272.
- [41] M.C. Sanguinetti, R.S. Kass, Dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri tarafından buzağı kalp Purkinje lifinde kalsiyum kanal akımının voltaja bağlı bloğu, *Circ. Res.* 55 (1984) 336-348.
- [42] C.B. Toal, P.A. Meredith, H.L. Elliott, Long-acting dihydropyridine calcium-channel blockers and sympathetic nervous system activity in hipertansiyon: amlodipin ve nifedipin GITS'i karşılaştıran bir literatür incelemesi, *Blood Press.* 21 (Suppl 1) (2012) 3-10.
- [43] R.R. Wenzel, G. Allegranza, C. Binggeli, S. Shaw, P. Weidmann, T.F. Lüscher, G. Noll, Kardiyak ve periferik sempatik sinir sisteminin nifedipin tarafından farklı aktivasyonu: farmakokinetiğin rolü, *J. Am. Coll. Cardiol.* 29 (1997) 1164-1607.
- [44] M. Lindqvist, T. Kahan, A. Melcher, P. Hjendahl, Acute and chronic calcium antagonist treatment elevates sympathetic activity in primary hypertension, *Hypertension* 24 (1994) 287-296.
- [45] G. Grassi, G. Seravalle, C. Turri, G. Bolla, G. Mancina, Short-versus long-term effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension, *Hypertension* 41 (2003) 558-562.
- [46] M.M. Buckley, S.M. Grant, K.L. Goa, D. McTavish, E.M. Sorkin, Diltiazem. A farmakolojik özelliklerinin ve terapötik kullanımının yeniden değerlendirilmesi, *Drugs* 39 (1990) 757-806.
- [47] M. Epstein, Calcium antagonists and renal protection: current status and future perspectives, *Arch. Intern. Med.* 152 (1992) 1573-1584.
- [48] S.M. Cheer, K. McClellan, Manidipine: a review of its use in hypertension, *Drugs* 61 (2001) 1777-1799.
- [49] S. Richard, Vascular effects of calcium channel antagonists: new evidence, *Drugs* 65 (Suppl. 2) (2005) 1-10.
- [50] R. Fogari, Ankle oedema and sympathetic activation, *Drugs* 65 (Suppl 2) (2005) 21-27.
- [51] H.T. Dougall, J. McLay, A comparative review of the adverse effects of calcium antagonists, *Drug Saf.* 15 (1996) 91-106.
- [52] J. Rahuel, V. Rasetti, J. Maibaum, H. Rüeger, R. Göschke, N.C. Cohen, S. Stutz, F. Cumin, W. Fuhrer, J.M. Wood, M.G. Grutter, Yapı tabanlı ilaç tasarımı: insan renin'inin yeni peptit olmayan oral aktif inhibitörlerinin keşfi, *Chem. Biol.* 7 (2000) 493-504.
- [53] A.H.J. Danser, A. Charney, D.L. Feldman, J. Nussberger, N. Fisher, N. Hollenberg, The renin rise with aliskiren: it's simply stoichiometry, *Hypertension* 51 (2008) e27-e28.
- [54] H.H. Parving, B.M. Brenner, J.J.V. McMurray, D. de Zeeuw, S.M. Haffer, S.D. Solomon, Tip 2 diyabet için aliskiren denemesinde kardiyorenal son noktalar, *N. Engl. J. Med.* 367 (2012) 2204-2213.
- [55] K.K. Teo, M. Pfeffer, G. Mancina, M. O'Donnell, G. Dagenais, R. Diaz, A. Dans, L. Liu, J. Bosch, P. Joseph, I. Copland, H. Jung, J. Pogue, S. Yusuf, Aliskiren geç yaşam lutcomes çalışmasının önlenmesi Araştırmacılar. Sınırdaki ve evre 1 hipertansiyonu olan yaşlılarda tek başına veya diğer antihipertansiflerle birlikte aliskiren: APOLLO çalışması, *Eur. Heart J.* 201 (35) (2014) 1743-1751.
- [56] P. Lund-Johansen, Central haemodynamics in essential hypertension at rest and during exercise: a 20-year follow-up study, *J. Hypertens. Suppl.* 7 (1989) S52-5.
- [57] P. Lund-Johansen, R.S. Kirby, Hipertansif ve normotansif hastalarda doksazosin GITS'in kan basıncı üzerindeki etkisi: hipertansiyon ve BPH çalışmalarının gözden geçirilmesi, *Blood Press. Suppl.* 1 (2003) 5-13.
- [58] H. Schmitt, S. Fénard, -adrenerjik bloke edici ilaçların sempatik merkezler üzerindeki etkisi ve merkezi sinir sistemi ile etkileşimleri
- Klonidinin sempato-inhibitör etkisi, *Arzneimittelforschung* 23 (1973) 40-45.
- [59] P. Bousquet, J. Feldman, E. Tibirica, G. Bricca, H. Grenay, M. Döntenwill, J. Stutzmann, A. Belcourt, Imidazoline receptors: a new concept in central regulation of the arterial blood pressure, *Am. J. Hypertens.* 5 (4 Pt 2) (1992) 47S-50S.
- [60] S. Laurent, M. Safar, Rilmenidine: a novel approach to first-line treatment of hypertension, *Am. J. Hypertens.* 5 (1992) 99S-105S.
- [61] V.M. Campese, Minoxidil: farmakolojik özellikleri ve terapötik kullanımı üzerine bir inceleme, *Drugs* 22 (1981) 257-258.
- [62] R. Mannhold, KATP kanal açıcılar: yapı-aktivite ilişkileri ve terapötik potansiyel, *Med. Res. Rev.* 24 (2004) 213-266.
- [63] G. Edwards, A.H. Weston, Potasyum kanal açıcılar ve vasküler düz kas gevşemesi, *Pharmacol. Ther.* 48 (1990) 237-258.
- [64] P. Pollesello, A. Mebazaa, Miyokardiyal ve vasküler disfonksiyonun tedavisi için önemli bir hedef olarak ATP'ye bağlı potasyum kanalları, *Curr. Opin. Crit. Bakım* 10 (2004) 436-441.
- [65] L. Baer, I. Radichevich, G.S. Williams, İlaça dirençli hipertansiyonun minoksidil veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile tedavisi: kan basıncı, renin, aldosteron ve elektrolit yanıtları, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2 (suppl 2) (1980) S206.
- [66] B.J. Kidwai, M. George, Hair loss with minoxidil withdrawal, *Lancet* 340 (1992) 609-610.
- [67] E.G. Gilmore, J. Weil, C. Chidsey, Treatment of essential hypertension with a new vasodilator in combination with betaadrenergic blockade, *N. Engl. J. Med.* 282 (1970) 521-527.
- [68] J.N. Cohn, G.T. McInnes, A.M. Shepherd, Doğrudan etkili vazodilatörler, *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 13 (2011) 690-692.
- [69] G. Mancina, R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redón, A. Zanchetti, M. Böhm, T. Christiaens, R. Cifkova, G. DeBacker, A. Dominiczak, M. Galderisi, D.E. Grobbee, T. Jaarsma, P. Kirchhof, S.E. Kjeldsen, S. Laurent, A.J. Manolis, P.M. Nilsson, L.M. Ruilope, R.E. Schmieder, P.A. Sirnes, P. Sleight, M. Viigimaa, B. Waeber, F. Zannad, Arteriyel hipertansiyon yönetimi için 2013 ESH/ESC Kılavuzu: Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardioloji Derneği (ESC) arteriyel hipertansiyon yönetimi için Görev Gücü, *J. Hypertens.* 31 (2013) 1281-1357.
- [70] Gebelikte yüksek kan basıncı üzerine ulusal yüksek kan basıncı eğitim programı çalışma grubunun raporu, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 183 (2000) S1-S22.
- [71] T. Podymow, P. August, Gebelikte antihipertansif ilaçların kullanımına ilişkin güncelleme, *Hypertension* 51 (2008) 960-969.