

Antihipertansif İlaçlar

Genel Bir Bakış

C. Venkata S. Ram

Texas Blood Pressure Institute, Dallas Nephrology Associates, The University of Texas Southwestern Medical Center of Dallas, Dallas, Texas, ABD

İçindekiler

| | |
|--|----|
| Özet..... | 77 |
| 1. Diüretikler..... | 78 |
| 1.1 Olumsuz Etkiler..... | 78 |
| 1.2 Özel Diüretik Türleri..... | 79 |
| 2. Adrenerjik İnhibitörler..... | 79 |
| 2.1 β -Adrenoseptör Antagonistleri..... | 79 |
| 2.2 Olumsuz Etkiler..... | 80 |
| 3. α 1-Adrenoseptör Antagonistleri..... | 80 |
| 3.1 Olumsuz Etkiler..... | 81 |
| 3.2 α 1-Blokad'ın Diğer Etkileri..... | 81 |
| 4. Kombine α - ve β -Bloklerler..... | 81 |
| 4.1 Olumsuz Etkiler..... | 81 |
| 5. Merkezi α -Adrenoseptör Agonistleri..... | 81 |
| 5.1 Olumsuz Etkiler..... | 82 |
| 6. Periferik Adrenerjik İnhibitörler..... | 82 |
| 7. ACE İnhibitörleri..... | 82 |
| 7.1 Olumsuz Etkiler..... | 83 |
| 8. Anjiyotensin Reseptör Antagonistleri..... | 84 |
| 8.1 Olumsuz Etkiler..... | 84 |
| 9. Kalsiyum Kanal Antagonistleri..... | 85 |
| 9.1 Olumsuz Etkiler..... | 86 |
| 10. Doğrudan Vazodilatörler..... | 86 |
| 10.1 Hidralazin..... | 86 |
| 10.1.1 Olumsuz Etkiler..... | 86 |
| 10.2 Minoxidil..... | 87 |
| 10.2.1 Olumsuz Etkiler..... | 87 |
| 11. Hipertansiyonda İlaç Tedavisi: Genel Bir Yaklaşım..... | 87 |

Özet

Sistemik hipertansiyonu olan çoğu hasta için uzun süreli ilaç tedavisi endikedir ve faydalıdır. Antihipertansif ilaçların hipertansiyon komplikasyonlarına karşı koruma sağladığını gösteren çok sayıda kanıt vardır. İlaç dışı tedavi seçeneklerinin tüm hastalarda uygulanması gerekirken, büyük bir çoğunluk hedef kan basıncı seviyelerine ulaşmak için farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyacaktır. Neyse ki, hipertansif bozuklukların başarılı bir şekilde tedavisini sağlamak için bir dizi ilaç mevcuttur.

Tedaviye tek bir ilaçla başlamak geleneksel olsa da, kan basıncını etkili bir şekilde kontrol etmek için genellikle uygun bir ilaç kombinasyonu gereklidir. Diüretikler ve β -blokerler etkili ve iyi tolere edilen ilaçlar olmalarına rağmen, diğer ilaç sınıfları hipertansiyon tedavisinde ilk seçenek olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Her antihipertansif ilaç sınıfının avantajları ve bazı dezavantajları vardır; hekim bir ilacı diğerine tercih ederken fayda ve riskleri tartmalıdır. Hipertansiyonlu hastaların yönetiminde klinik parametreler takip edilirken, tedaviyi buna göre değiştirmek ve ayarlamak için hastaların biyokimyasal profilinin de periyodik olarak izlenmesi gerekir. İlaç tedavisinin dikkatli bir şekilde seçilmesi ve yakın takip, hipertansiyonda morbidite ve mortalite yükünü azaltmak için en iyi olasılığı sunmaktadır. Bu makale hipertansiyonlu hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlara genel bir bakış sunmaktadır.

Sistemik hipertansiyon, ABD'de ilaç kullanımı için önemli bir endikasyondur. Çok sayıda etkili antihipertansif ilaç mevcut olmasına rağmen, hipertansiyonlu hastaların tedavisinde terapötik seçenekleri artıran yeni ajanlar piyasaya sürülmeye devam etmektedir. Birçok antihipertansif ilaç hafif ve orta dereceli (evre I - II) hipertansiyonun tedavisinde eşit derecede etkili olsa da, hipertansiyonun yönetiminde genellikle hekimlerin kararını ve ulusal ve uluslararası kılavuzları yansıtan özel tercihler kullanılmaktadır. Şu anda mevcut olan antihipertansif ilaçlar, yaşam tarzı değişiklikleri ile tamamlandığında, çoğu hastada kan basıncını potansiyel olarak kontrol edebilir.^[1] Antihipertansif ilaçlar, sodyum ve kalori alımının diyetle kısıtlanması, kilo kaybı, fiziksel uygunluğun artırılması ve diğer yaşam tarzı değişikliklerine bağlılık ile birlikte en etkilidir. Anti hipertansif ilaçların ikna edici etkinliğine ve tolere edilebilirliğine rağmen, anketler ironik bir şekilde hastaların sadece küçük bir kısmının yeterli kan basıncı kontrolü sağladığını göstermektedir.^[2] Çoğu anket, hipertansiyonu olan hastaların sadece yaklaşık %25'inde kan basıncının iyi kontrol edildiğini göstermektedir. Mevcut ilaçların sayısı artmış olsa da, hedef kan basıncına ulaşan hipertansiyon hastalarının sayısı aslında azalmıştır! Kötü kan basıncı kontrolünün nedenleri çok çeşitlidir ve bu derlemenin kapsamı dışındadır. Bununla birlikte, reçete edilen tedaviye yeterince uyulmaması, kontrolsüz hipertansiyonu olan hastaların sayısının endişe verici boyutlara ulaşmasının ana nedenidir. Hastalar genellikle hipertansiyonlarına dikkat etmeyi ihmal ettikleri için suçlanırken, hekimler de ilaçları uygun dozajda reçete etmedikleri veya mantıksız kombinasyonlar kullandıkları için bir miktar sorumluluk üstlenmelidir.

Hekimler hastalara antihipertansif ilaç tedavisinin önemi hakkında güçlü ve tutarlı bir şekilde danışmanlık yapmalıdır; hedef kan basıncı seviyelerine ulaşmak için ilaç dozajları uygun şekilde titre edilmeli ve gerektiğinde kombinasyon tedavisi en iyi şekilde kullanılmalıdır. Hastanın şiddetli hipertansiyonu veya hipertansif bir acil durumu olmadığı sürece, kan basıncı kademeli olarak düşürülmelidir, çünkü bu şekilde yan etkiler ve kan basıncında ani düşüşler önlenmiş olur. Hipertansiyonun modern tedavisinde eski ve yeni birçok ilaç sınıfı yaygın olarak kullanılmaktadır.

1. Diüretikler

Diüretikler yaklaşık elli yıl önce hipertansiyon tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır; ancak günümüzde de hipertansiyon tedavisinde önemli bir seçenek olmaya devam etmektedirler. Tercih edilen antihipertansif ilaçlar olarak popülarlikleri azalmış olsa da, diüretikler hipertansiyon tedavisinde monoterapi olarak veya daha yaygın olarak diğer ilaç sınıflarıyla kombinasyon halinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Di-

üretikler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri veya kalsiyum kanal antagonistleri gibi modern ilaçların sıklıkla karşılaştırıldığı bir altın standarttır. Uzun vadeli sonuçlar üzerindeki etkileri konusunda süregelen tartışmalara rağmen, diüretiklerin etkili antihipertansif ilaçlar olduğu ve miyokard enfarktüsü, inme ve kalp yetmezliğine karşı koruma sağladığı genel olarak kabul edilmektedir. Diüretik tedavisi elbette diğer ilaçlara kıyasla daha ucuzdur.

Kimyasal yapılarındaki farklılıklar, çeşitli diüretiklerin etki alanını ve etkinlik süresini belirler.^[3] Tiazid diüretikler, sodyum ve klorür geri emilimini inhibe ettikleri distal kıvrımlı tübülde etki göstererek plazma ve hücre dışı sıvı hacmini ve kalp debisini azaltır. Diüretiklerin uzun süreli kullanımından sonra plazma hacmi normale dönme eğiliminde olsa da, periferik vasküler direnç baskılanmış olarak kalır. Periferik vasküler dirençteki düşüş bu nedenle diüretiklerin uzun vadeli antihipertansif etkinliğini açıklar. Plazma renin aktivitesindeki (PRA) reaktif bir artış bazı durumlarda diüretiklerin antihipertansif etkinliğini köreltebilir. ACE inhibitörleri reaktif hiper-reninemiye bloke ederek diüretiklerin etkinliğini güçlendirir. İndapamid, klortalidon ve metolazonun kimyasal yapıları tiazidlerle ilişkilidir ve farklı renal ve kardiyovasküler etkiler oluştururlar.

Tiyazid diüretikler hipertansiyon tedavisinde diğer birinci basamak tedavi seçenekleri kadar etkilidir.^[4] Afro-Amerikan hastalar ve yaşlılar diüretiklere Kafkasyalılarından ve genç hastalardan daha olumlu yanıt vermektedir. Diüretikler diğer antihipertansif ilaçların antihipertansif etkilerini güçlendirir. Tiazid diüretikler günde bir kez, hatta bazı durumlarda gün aşırı uygulanabilir (Tablo I). Hidrokloro tiyazidin başlangıç dozu 6,25 ila 12,5 mg/gün olabilirken, bazı hastalar sonunda 25 ila 50 mg/gün'e kadar dozajlara ihtiyaç duyabilir. Böbrek fonksiyonları iyi olmayan hastalarda düşük doz tiyazid tedavisi genellikle etkilidir. Aşırı tuz alımında, böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi <30 ml/dakika veya serum kreatinin >1,5 mg/dl) ve nonsteroidal inflamatuvar ilaçlar alan hastalarda tiyazidlerin etkinliği azalır. Çalışmalar, tiyazid diüretiklerle uzun süreli tedavinin hiperkalsemik etkileri nedeniyle os- teoporoza karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir^[5].

1.1 Olumsuz Etkiler

Hipokalemi, tiyazid diüretiklerinin yaygın bir yan etkisidir; potasyum tükenmesinin büyüklüğü doza bağlıdır; düşük dozlar en az hipokalemi üretir. Yüksek tuz alımı^[6] ve eşlik eden diğer potasyum kaybettiren durumlar sorunu ağırlaştırabilir. Hipokaleminin derecesi ve süresi kardiyak aritmiler, kas-iskelet sistemi bozuklukları gibi potansiyel tehlikelerin ortaya çıkışını yönetir.

Tablo I. Diüretikler

| İlaç | Terapötik doz (mg) | Sıklığı YÖNETİM (zaman/gün) |
|--|--------------------|-----------------------------|
| Tiyazidler | | |
| Klorotiyazid | 125-500 | 1 |
| Hidroklorotiyazid | 12.5-50 | 1 |
| Polythiazide | 1.0-4.0 | 1 |
| Tiyazid ile ilişkili bileşikler | | |
| Klortalidon | 12.5-50 | 1 |
| İndapamid | 1.25-2.5 | 1 |
| Metolazon | 2.5-10 | 1 |
| Loop Diüretikler | | |
| Bumetanid | 0.5-5.0 | 1-2 |
| Etakrinik asit | 25-100 | 1-2 |
| Furosemid | 20-480 | 2-3 |
| Torasemid | 5-40 | 1-2 |
| Potasyum tutucu ajanlar | | |
| Amilorid | 5-10 | 1 |
| Spironolakton | 25-100 | 1 |
| Triamterene | 50-150 | 1 |

zayıflık, poliüri ve insülin direnci.^[7] Tiyazid diüretikler ayrıca hipomagnezemi, hiperkalsemi ve hiperürisemiye neden olabilir. Uzun süreli yüksek doz (>50 mg/gün) tiyazid tedavisi hiperlipidemiye neden olabilir: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol veya trigliserid plazma seviyelerinde önemli bir değişiklik olmaksızın total ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol plazma seviyeleri yükselir. Deri reaksiyonları, kan diskrazileri, akut kolesistitis, pankreatit ve vaskülit tiyazid kullanımı ile nadiren bildirilmiştir; aşırı hacim kayıpları elbette azotemiye neden olabilir. Tiyazid kullanımı ile renal hücreli karsinom arasındaki ilişki tartışmalıdır^[8].

1.2 Özel Diüretik Türleri

Loop diüretikleri Henle'nin kalın çıkan halkasında klorür geri emilimini bloke ederek etki eder ve böylece belirgin natriüze yol açar. Loop diüretiklerin, ti- diüretiklerden daha güçlü olduğu azidler ve hızlı bir etki başlangıcına sahiptirler. Ancak, komplikasyonsuz hipertansiyonda loop diüretikleri ti- azidlerden daha etkili değildir. Başlıca terapötik rolleri, böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin >1,5 mg/dl veya kreatinin klirensi <30 ml/dk), refrakter ödem veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalardır. Furosemid ve bumetanid kısa etki süreleri nedeniyle günde en az iki kez uygulanmalıdır, oysa torasemid günde bir

fonamid duyarlılığı. Komplike olmayan hipertansiyonda loop diüretiklerin rolü oldukça sınırlıdır. Loop diüretikler elektrolit ve hacim azalmasına neden olabilir ve bu nedenle uygun önlemler alınarak ve uygun gözetim altında kullanılmalıdır.

2. Adrenerjik İnhibitörleri

Adrenerjik inhibitörler, hipertansiyon tedavisinde, uygun olmayan sempatik aktivite düzeyinin hipertansif bozukluklarda patogenetik bir rol oynadığı prensibiyle kullanılmaktadır. Norepinefrin ve epi-nefrin gibi sempatik nörohormonlar, adrenerjik reseptörleri aktive ederek çok sayıda kardiyovasküler etki gösterir. Bu nedenle, bu reseptörlerin farmakolojik yollarla bloke edilmesi, renin-anjiyotensin sistemi gibi diğer baskı mekanizmalarını kesintiye uğratmanın yanı sıra periferik vasküler direnci veya kalp debisini ya da her ikisini birden düşürür.

2.1 β -Adrenoseptör Antagonistleri

β -adrenoseptör antagonistleri (β -blokerler), 1970'lerin başında piyasaya sürülmelerinden bu yana hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler rahatsızlıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. β -Blokerlerin hipertansiyondan sonra ikincil kardiyoproteksiyon sağladığı gösterilmiştir.

Ana terapötik avantajları olan miyokard enfarktüsü.^[9] Klinik kullanım için bir dizi β -bloker mevcuttur (tablo II); farmakolojik özelliklerine göre sınıflandırılırlar - β_1 seçicilik (kardiyak), lipid çözünürlüğü ve intrinsik sem- patomimetik aktivite (ISA). Labetalol gibi bazı ilaçlar hem α - hem de β -bloke edici etki gösterir. Her ne kadar β -blokerler kalp debisini akut olarak düşürse de, hipertansiyon yönetimindeki uzun vadeli etkileri büyük olasılıkla periferik vasküler direncin düşmesine aracılık eder. Propranolol ve metropolol gibi lipide çözünebilir β -blokerlerin biyoyararlanımı, atenolol gibi lipofobik β -blokerlere kıyasla önemli ölçüde daha azdır. Her iki kar-

Tablo II. β -adrenoseptör antagonistleri

| İlaç | Terapötik doz (mg) | Uygulama sıklığı (kez/gün) |
|------|--------------------|----------------------------|
|------|--------------------|----------------------------|

kez verilebilir. Etakrinik asit ototoksiste nedeniyle nadiren kullanılır ancak sülfürik asitli hastalarda düşünülebilir.

| | | |
|---|----------|-----|
| Acebutolol | 20-1200 | 1 |
| Atenolol | 25-100 | 2 |
| Bisoprolol | 2.5-20 | 1 |
| Metoprolol | 50-200 | 1-2 |
| Nadolol | 20-240 | 1 |
| Pindolol | 10-60 | 1 |
| Propranolol | 40-240 | 2-3 |
| Kombine α- ve β-blokerler | | |
| Karvedilol | 12.5-50 | 1-2 |
| Labetalol | 200-1200 | 1-2 |

dio (β_1) selektif ve nonselektif β -blokerler hipertansiyon tedavisinde eşit derecede etkilidir. Kardiyo-seçici β -blokerlerin bronkospazm ve periferik vazokonstriksiyona neden olma olasılığı seçici olmayan β -blokerlere kıyasla daha azdır. Bununla birlikte, hiçbir β -blokerin tam olarak kardiyoselektif olmadığı ve tüm β -blokerlerin yüksek dozlarda nonselektif olduğu bilinmelidir. β_1 -selektif blokerlerin lipid, glukoz ve insülin metabolizması üzerinde daha az olumsuz etki gösterme eğiliminde olduğu öne sürülmüştür. Pindolol ve acebutalol gibi β -blokerler β -reseptörlerin hafifçe uyarılmasına (ISA veya kısmi agonistik aktivite) neden olur ve bu nedenle kardiyak outputu baskılamak veya lipid metabolizmasını veya bronşiyal reaktiviteyi değiştirme olasılığı daha düşüktür. Çoğu β -bloker aynı zamanda antianjinal ve anti-iskemik etkiler de gösterir.^[10] Kardiyak koruma için,^[11] metoprolol gibi β_1 seçici, ISA olmayan bir β -bloker seçmek en iyisidir.

β -Blokerler hipertansiyon tedavisinde monoterapi olarak veya diğer ilaçlarla (özellikle diüretikler) birlikte kullanılır. Genellikle β -blokerlerin Afrikalı-Amerikalılarda^[12] ve yaşlılarda daha az etkili olduğuna inanılır, ancak bu kesin bir bulgu değildir. Plazma renin aktivitesi yüksek olan hastaların β -blokerlere plazma renin düzeyi düşük olanlardan daha iyi yanıt verdiği doğru olsa da, tedavi hastaların renin durumu bilinmeden başlatılabilir ve dozaj gerektiğinde ayarlanabilir. Vazodilatör tedaviye (örn. hidralazin, minoksidil) ihtiyaç duyan hastalarda β -blokerlerle eşzamanlı tedavi de yararlıdır, çünkü bu ilaçlar sempatik aktivitede refleks bir artışa neden olur ve bu da bir β -blokerin birlikte uygulanmasıyla engellenebilir. Anksiyete bozuklukları, asimetrik septal hipertrofi, hiperkinetik dolaşım durumları ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalar β -bloker tedavisinden özellikle fayda görebilir.

2.2 Olumsuz Etkiler

β -blokerlerden kaynaklanan advers etkiler büyük ölçüde farmakolojik etkilerine (yani β -adrenoseptör blokajı) bağlanabilir. Bu nedenle, bazı hastalarda uykusuzluk, de-pression ve kabuslar gibi advers olaylara neden olabilirler, ancak bunlar önceden tahmin edilebilir şekilde değildir. β -Blokerler karbonhidrat metabolizmasını çeşitli şekillerde olumsuz etkileyebilir; hipoglisemiye karşı düzenleyici yanıtlar β -blokerler tarafından köreltilir ve insülin aracılı hipo-gliseminin derecesini ve süresini uzatma potansiyel tehlikesi vardır. Her ne kadar β -blokerler hiperglisemiyi şiddetlendirebilse de Diyabetes mellitus hastalarında, koroner arter hastalığı gibi iyi bir endikasyon varsa bu ilaçlardan kaçınılması gerekmez. β -Blokerler insülin direncine de neden olabilir. Bazı β -blokerler insülin direncini artırabilir. serum trigliserit seviyelerini düşürürken, serum yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol seviyelerini düşürür. ISA veya

Bolizm.^[13] Duyarlı bireylerde, β -blokerler (özellikle seçici olmayanlar) bronkospazmı şiddetlendirebilir. Bu nedenle, astım ve/veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalara β -bloker reçete edilirken oldukça dikkatli olunması tavsiye edilir. β -Blokerler kalsiyum veya elektrolit metabolizmasını önemli ölçüde değiştirmez. β -Blokerler bir dereceye kadar yorgunluğa neden olabilir, egzersiz performansını azaltabilir ve vazospastik semptomları şiddetlendirebilir. β -bloker tedavisinin aniden kesilmesi rebound hipertansiyona neden olsa da, koroner arter hastalığı olan hastalarda anjina pectoris ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, mümkün olduğunda, β -blokerler aniden kesilmek yerine kademeli olarak azaltılmalıdır.

3. α -Adrenoseptör₁ Antagonistleri

α -Adrenoseptör antagonistleri (α_1 -blokerler), etkinlikleri iyi belirlenmiş olmasına rağmen hipertansiyonun modern tedavisinde yaygın olarak kullanılmamaktadır. α_1 -blokerler ayrıca insülin direncini, lipid metabolizmasını iyileştirir ve sol ventrikül hipertrofisinin (LVH) tersine dönmesine neden olur. Bu avantajlara rağmen, α_1 -blokerlerin hipertansiyon tedavisindeki gelecekteki kapsamı, kalp krizini önlemek için antihipertansif ve lipid düşürücü tedavi çalışmasının (ALLHAT) bulguları nedeniyle tehlikeye girmiştir.^[14] Bu büyük çalışmada, doksazosin kolu, konjestif kalp yetmezliği insidansının artması nedeniyle kesilmiştir. Prazosin kısa etki süresine sahip hızlı aktif bir α_1 -bloker^[15] iken, doksazosin ve terazosin kademeli bir başlangıç ve sürekli etki süresine sahiptir.

tion (tablo III). α_1 -blokerlerin antihipertansif etkinliği β -blokerler, diüretikler, kalsiyum kanal antagonistleri ve ACE inhibitörlerine eşittir. α_1 -blokerler monoterapi olarak veya

diüretikler, kalsiyum kanal antagonistleri veya β -blokerler ile kombinasyon halinde. Başlangıç dozu her zaman 1 mg/gün olmalı ve kan basıncında istenen düşüşü elde etmek için kademeli olarak titre edilmelidir; doksazosin veya terazosin gibi uzun etkili α_1 -blokerler günde bir kez rahatlıkla verilebilir. Kalp yetmezliği olan hastalarda α_1 -blokerlerine karşı taşıflaksi bildirilmiş olmasına rağmen, hipertansiyonu olan hastalarda görülmemektedir. α_1 -bloker tedavisi sırasında kan basıncını düşürücü etkinin kaybı bir diüretik eklenmesini gerektirir.

Tablo III. α_1 -Adrenoseptör antagonistleri

| İlaç | Terapötik doz (mg) | Uygulama sıklığı (kez/gün) |
|------|--------------------|----------------------------|
|------|--------------------|----------------------------|

kardiyo-seçiciliğe sahip β -Blokerlerin lipid meta-seçiciliği üzerinde olumsuz etki gösterme olasılığı daha düşüktür.

| | | |
|------------|------|-----|
| Prazosin | 1-20 | 2-3 |
| Terazosin | 1-20 | 1-2 |
| Doksazosin | 1-16 | 1 |

3.1 Olumsuz Etkiler

Baş ağrısı, uyuşukluk ve yorgunluk gibi yan etkiler α_1 - blokörlerle bildirilmiştir ve muhtemelen spesifik değildir. Genellikle prazosin ile bildirilen ilk doz hipotansiyonu, ilk dozun yatmadan önce verilmesi ve dozajın hızlı değil kademeli olarak ayarlanmasıyla önlenabilir. Ancak bu fenomen doksazosin ve terazosin gibi ikinci nesil α_1 -blokerlerde nadirdir.

3.2 α_1 -Blockade'in Diğer Etkileri

α_1 -Blokerler, benign prostat hipertrofisine bağlı obstrüktif üropatinin tıbbi tedavisinde faydalıdır. Obstrüktif semptomların giderilmesi büyük olasılıkla idrar akışı dinamiklerindeki iyileşmeden kaynaklansa da, α_1 -blokerler prostat bezinin büyümesini de azaltabilir. Günümüzde, α_1 -blokerler hipertansiyona kıyasla iyi huylu prostat hiperplazisi (BPH) tedavisinde daha sık kullanılmaktadır. α_1 -blokerlerin lipid profillerini ve insülin direncini iyileştirdiği defalarca gösterilmiştir; bu ilaçlar lipoprotein aktivitesini artırır. Bu görünüşte olumlu kardiyovasküler profile rağmen, ALLHAT'ın doksazosin kolu kalp yetmezliği riskinin artması nedeniyle sonlandırılmıştır. ALLHAT çalışmasına dahil edilen hastalar yüksek riskli bir gruptur: şiddetli hipertansiyon; diabetes mellitus; yaşlı veya Afrikalı-Amerikalılar. Bu yüksek riskli popülasyonun bir α_1 -bloker ile monoterapiye geçirilmesinin akıllıca olmadığı iddia edilebilir. Bununla birlikte ALLHAT^[17] bulguları α_1 -bloker seçimini olanaksız kılacaktır. Önleyici kardiyolojide çekici.

4. Kombine α - ve β - Engelleyiciler

Labetalol ve karvedilol hem β - hem de α -adrenerjik reseptörleri bloke eden ilaçlardır; ancak baskın adrenerjik inhibisyonları β -reseptör bölgesindedir, α -bloker bileşeni ise yardımcı bir etkidir. Bu ikinci olgu, adrenerjik. Bu bileşiklerin vazodilatör etkileri. Labetalol hipertansiyon tedavisinde endike iken, ABD'de karvedilol hafif ila şiddetli kalp yetmezliği tedavisinde endikedir. Labetalol ayrıca hipertansif acil durumları ve hipertansif acil durumları tedavi etmek için intravenöz kullanım için de mevcuttur. Etki mekanizması nedeniyle, intravenöz labetalol şiddetli hipertansiyonun kısa süreli tedavisinde cazip bir tedavi seçeneğidir^[18].

4.1 Olumsuz Etkiler

Labetalol ve karvedilol, saf β - veya α - blokerlerle ortaya çıkan aynı yan etkilere neden olabilir. Bu ilaçların yüksek başlangıç dozları ile ortostatik hipotansiyon oluşabilir. Labetalol'un

ciddi hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle karaciğer fonksiyon testlerinin peri- odik izlenmesi önerilmektedir^[19].

5. Merkezi α -Adrenoseptör Agonistler

Merkezi etkili ilaçlar antihipertansif ilaçların en eski sınıflarından biridir ve halen hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır (tablo IV). Bu sınıftaki prototip ilaç olan metildopanin başlangıçta periferik bir etkiye sahip olduğu düşünülmüştür, ancak daha sonraki çalışmalar merkezi bir etkiyi öne sürmüştür: vazomotor merkezdeki α -adrenoseptörlerin uyarılması, sempatik çıkışta bir azalmaya neden olarak periferik vasküler dirençte ve kalp hızı/kardiyak debide mütevazı bir azalmaya neden olur. Metildopa hamile hastalarda hala en iyi tolere edilen antihipertansif ajanlardan biridir. Klonidin gibi ikinci jenerasyon α -adrenoseptör agonistleri (santral) imidazolin reseptörü için daha spesifiktir ve metildopa ile karşılaştırıldığında daha az yan etkiye neden olur. Klonidin, guana- benz, guanfacine ve metildopa benzer terapötik etkilere sahiptir ancak klonidin bu sınıfta en yaygın kullanılan ilaçtır.

Klonidin oral veya transdermal olarak uygulanabilir. Oral klonidin günde iki kez verilir, ancak yan etkileri azaltmak için daha yüksek dozlar önceden yatmadan önce verilmelidir; guanabenz ve guanfacine günde bir kez uygulanabilir. Santral α -adrenoseptör agonistlerinin dozu kademeli olarak yukarı (veya aşağı) doğru ayarlanmalıdır. Bu ilaçlar en iyi sodyum kısıtlaması veya diüretiklerle birlikte kullanılır. Kullanımları azalmış olsa da, merkezi α -adrenoseptör agonistleri (özellikle klonidin) tedavisi zor hipertansiyonu olan hastalarda sıklıkla kombinasyon tedavisinin bir bileşeni olarak kullanılmaktadır. Klonidin olağan terapötik dozu <0,4 mg/gündür, ancak maksimum doz 1,2 mg/gündür ve bu da olası advers etki olasılığını artırır. Alternatif olarak, klonidin transdermal preparat olarak kullanılabilir; transdermal klonidin dozu haftada 0,1 ila 0,3 mg'dır.^[20] Transdermal preparat daha az yan etkiye neden olabilir, ancak bazı hastalarda lokal dermal reaksiyonlar görülür. Santral etkili α -adrenoseptör agonistleri, β -blokerlerin kontrendike olduğu durumlarda ılımlı bradikardi oluşturmak veya refleks taşikardiyi önlemek için kullanılabilir. Klonidin ayrıca uyuşturucu bağımlılığında yoksunluk belirtilerini engellemek için de kullanılmıştır.

Tablo IV. Santral α -adrenoseptör agonistleri

| İlaç | Kullanım dozu | yan etki aralığı (mg/gün) |
|-------------|---------------|-------------------------------|
| Klonidin | 0,2-1, | 2 Yoksunluk belirtileri |
| Guanabenz | 8-32 | |
| Guanfacine | | 1-3Çekilme belirtileri |
| Metildopa | | 500-3000Hepatik ve 'otoimmün' |
| hastalıklar | | |

dikteler. Moxonidine'e göre bir iyileşmeyi temsil etmektedir. klonidin , bu ilaç sınıfı arasında mükemmel bir terapötik seçimdir; iyi tolere edilir ve tedavide önemli bir seçenek sunar. hipertansiyon yönetimi. Ancak, moksonidin ABD'de mevcut değildir.

5.1 Olumsuz Etkiler

Merkezi etkili ilaçların en yaygın yan etkileri sedasyon, ağız kuruluğu ve iktidarsızlıktır; bunlar daha düşük dozlar kullanılarak veya klonidinin transdermal preparatıyla en aza indirilebilir. Klonidinin aniden kesilmesi (yüksek dozlarda) ciddi rebound hipertansiyona neden olabilir.^[21,22] Metildopa ile zaman zaman hemolitik anemi ve hepatoselüler disfonksiyon bildirilmiştir. Santral α -adrenoseptör agonistleri, trisiklik antidepresanlar ve fenotiyazinler ile advers ilaç etkileşimleri gösterebilir.

6. Periferik Adrenerjik İnhibitörleri

Sempatik sinir sistemi hipertansiyon patogeneğinde rol oynadığından, simpatik bloke edici bileşikler hipertansiyon tedavisi için geliştirilen ilk ilaçlardan biridir (tablo V). Aslında, modern an- tihipertansif ilaçların ortaya çıkmasından önce, simpatik blokerler hipertansiyon tedavisinde temel dayanak noktasıydı. Ancak, üstün tolere edilebilirlik özelliklerine sahip diğer antihipertansif ilaç sınıflarının geliştirilmesi simpatik blokerlerin kullanımının azalmasına yol açmıştır. Post-ganglionik bölgede simpatik çıkışı keserek etki gösteren ganglion bloke edici ilaçlar artık klinik kullanım için mevcut değildir (trimethaphan hariç). Trimethaphan, seyrek de olsa, akut aort diseksiyonu tedavisinde hala kullanılmaktadır. İntravenöz damla olarak verildiğinde kan basıncını, kalp hızını ve miyokardiyal kontraktiliteyi düşürür. Ancak kan basıncındaki düşüş, yatağın baş ucunun yükseltilmesiyle postüral simpatik hemodinamik refleksler aktive edilmediği sürece önemli değildir. Trimetafanın uzun süreli kullanımı paralitik ileus, idrar retansiyonu ve midriyazis gibi tolere edilemeyen yan etkilere (gangliyon blokajının) neden olur. Trimetafanın aort diseksiyonlu hastaların tedavisindeki yeri, labetalol ve diğer parenteral antihipertansif ajanlar gibi daha etkili ve daha iyi tolere edilen ilaçların bulunması nedeniyle belirsizdir.

Reserpin ile örneklendirilen Rauwolfia alkaloidleri, kabul edilemez yan etkileri nedeniyle hipertansiyon tedavisinde neredeyse hiç kullanılmamaktadır. Reserpin, norepinefrin depolarının tükenmesine neden olarak periferik vasküler direnci ve dolayısıyla kan basıncını düşürür. Reserpin etkili ancak kötü tolere edilen bir ilaçtır. Günde 0.10 ila 0.50 mg dozlarında, reserpin kan basıncında önemli bir düşüşe neden olur^[23] ya monoterapi olarak ya da birlikte

Tablo V. Periferik adrenerjik inhibitörler

| İlaç/Uygun | dozaj aralığı (mg/gün) | Olası yan etkiler |
|--------------|---------------------------|--|
| Guanadrel | 10-75 | Posturalhipotansiyon, diyare |
| Guanethidine | 10-150 | Posturalhipotansiyon, diyare |
| Reserpin | 0 . 05-0.25 | Nazal konjesyon, sedasyon, depresyon, peptik ülser aktivasyonu |

diüretikler ve/veya hidralazin ile birlikte. Reserpin burun tıkanıklığına, mide salgılarında artışa (ve peptik ülserasyona), diyareye ve belirgin depresyona neden olabilir. Günümüzde, reserpini β -blokerler, α -blokerler ve santral blokerler gibi iyi tolere edilen diğer adrenerjik inhibitörlere tercih etmek için iyi bir neden yoktur.

α -adrenoseptör agonistleri.

Guanetidin, reserpin ile benzer etki mekanizmalarını paylaşır, yani norepinefin depolarının tükenmesi. Ancak reserpinden farklı olarak guanetidin beyin ve adrenal bezlerdeki katekolamin depoları üzerinde çok az etkisi vardır ya da hiç yoktur. 1950'lerde ve 60'larda guanetidin çeşitli yan etkilerine rağmen yaygın olarak kullanılmıştır. Uzun bir etki süresine sahiptir; dozaj 25 ila 50 mg/gündür. 'Psödotalerans' gelişmesini önlemek için, guanetidin uygun dozda bir diüretik ile birlikte uygulanmalıdır. Guanetidin kullanımı ile ilişkili yan etkiler arasında postural hipotansiyon, diyare, retrograd ejakülasyon, erektil disfonksiyon ve trisiklik antidepresanlarla ilaç etkileşimleri yer almaktadır. Bir diğer pe- ripheral simpatik bloker olan guanadrel, etkisi, terapötik etkinliği ve yan etkileri bakımından guaneti- dine benzer. Bununla birlikte, bu ilaçlar etkili ve daha iyi tolere edilen antihipertansif ajanların mevcudiyeti nedeniyle günümüzde nadiren kullanılmaktadır.

7. ACE İnhibitörleri

Adından da anlaşılacağı gibi, ACE inhibitörleri ACE aktivitesini inhibe ederek anjiyotensin II oluşumunu azaltır. Buna ek olarak, ACE inhibitörleri bradikininin parçalanmasını da önleyerek vazodilatör ve diğer etkilerini güçlendirir. Tüm ACE inhibitörleri benzer kalitatif hemodinamik etkiler gösterse de, doku afinitelerini ve metabolik kaderlerini etkileyen bazı belirgin farmakolojik farklılıklar vardır. Kimyasal olarak, ACE inhibitörleri sülfhidril, karboksil veya fosforil gruplarının varlığı ile de ayırt edilir. ACE inhibitörleri sadece dolaşımdaki renin-anjiyotensin sistemini inhibe etmekle kalmaz, aynı zamanda bu ilaçların bazıları doku renin-anjiyotensin mekanizmalarını da bloke eder^[24] Çoğu ACE inhibitörü ağırlıklı olarak böbrek yoluyla atılır. Fosinopril hem böbrek hem de karaciğer tarafından atılır (tablo VI).

ACE inhibitörleri öncelikle anjiyotensin II oluşumunu inhibe

ederek vazokonstriksiyonu hafifletir.^[25] Bununla birlikte, ek

bradikinin ve nitrik oksit oluşumunun güçlendirilmesi gibi yolların da ACE inhibisyonunun kardiyovasküler ve renal sonuçlarına dahil olması muhtemeldir. Anjiyotensin inhibisyonu aldosteron üretimini azaltarak natriürez ve potasyum retansiyonuna neden olur. Plazma aldosteron seviyeleri ACE inhibitörleri ile uzun süreli tedavi sırasında başlangıç değerlerine dönebilir. ACE inhibitörleri ayrıca sempatik sinir sisteminin aktivitesini baskılayabilir ve endotelin salgılanmasını azaltabilir. ACE inhibitörleri (doğrudan ya da dolaylı olarak) endotel fonksiyonunu iyileştirir ve vasküler distensibilitiyi artırır. ACE inhibitörleri kardiyak ve vasküler hipertrofiyi önemli ölçüde düzeltir ve eksperimental ateroskleroza karşı korur.

ACE inhibitörleri hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya devam ederken, konjestif kalp yetmezliği tedavisinde de faydalı olmakta ve böbrekleri korumaktadır. Hemodinamik etkilerinin yanı sıra kalp üzerindeki doğrudan etkileri de ACE inhibitörlerinin kardiyak faydalarına aracılık edebilir. Renoproteksiyon, kısmen, efferent arteriyollerin tercihli dilatasyonundan kaynaklanır ve bu da intraglomerüler basıncı azaltır. Glomerüler hiperfiltrasyonun bu şekilde engellenmesinin glomerüloskleroza azalttığı düşünülmektedir. ACE inhibitörlerinin insülin duyarlılığını artırdığı bilinmektedir. ACE inhibitörlerinin renal ve metabolik etkileri, onları diabetes mellituslu hastalar için üstün bir seçenek haline getirmektedir. Heart Outcomes Prevention and Evaluation (HOPE) çalışmasında ramipril, yüksek risk altında olduğu düşünülen hastalarda morbidite ve mortaliteyi büyük ölçüde azaltmıştır^[26].

ACE inhibitörlerinin diğer ajanlara 'yanıt vermeyen' hipertansiyon hastalarını tedavi etmek için kullanılmaya başlandığını hatırlamak ilginçtir. Günümüzde ACE inhibitörleri, komorbid hastalıkları olan hipertansiyon hastalarında başlangıç monoterapisi olarak kullanılmakta ve önerilmektedir. Optimal dozajda, çeşitli ACE inhibitörleri benzer antihipertansif etkiler gösterir, ancak etki süreleri değişkendir. ACE inhibitörleri genellikle iyi tolere edilir ve birinin diğerine tercih edilmesi

Bir diğeri ise ilacın etki süresine ve hedef organlar üzerindeki etkilerine ilişkin verilerin dikkate alınmasına göre belirlenir. İlk ACE inhibitörü olan kaptopril en kısa etki süresine sahiptir; enalapril günde iki kez uygulama gerektiren orta etki süresine sahiptir; diğer ACE inhibitörleri günde bir kez uygulamaya izin veren daha uzun etki süresine sahiptir. ACE inhibitörleri ile monoterapi, komplike kasyonsuz evre I-II hipertansiyonu olan hastaların %60 ila 70'inde etkilidir. Kafkasyalılar, genç bireyler ve plazma renin aktivitesi yüksek olanlar ACE inhibitörlerine daha iyi yanıt verirken, yaşlı hastalar, Afrikalı-Amerikalılar^[27] ve plazma renin aktivitesi düşük olanlar ACE inhibitörlerine daha az olumlu yanıt vermektedir. Monoterapi yeterince etkili olmadığında, bir diüretik eklenmelidir. ACE inhibitörü artı bir diüretik kan basıncında önemli düşüşler sağlar.^[28] Bu sinerjik etkiye ek olarak, ACE inhibitörleri diüretiklerin hipokalemik etkilerini en aza indirir veya hatta tersine çevirir. Bununla birlikte, hipotansiyon riski nedeniyle halihazırda diüretik kullanan veya hacmi azalmış hastalarda ACE inhibitörü tedavisine başlarken dikkatli olunması tavsiye edilir; aynı önlem yüksek plazma renin aktivitesi olan hastalar için de geçerlidir.

ACE inhibitörleri kalp yetmezliği olan hastalarda ve özellikle diyabetik nefropatiden kaynaklanan böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda özel faydalar sağlar.^[28] Çalışmalar ayrıca ACE inhibitörlerinin akut miyokard enfarktüsünü takiben kardiyoprotektif olduğunu göstermiştir. Kalp yetmezliği ve diyabetik böbrek hastalığı olan hastaların çoğu ACE inhibitörü tedavisi için adaydır.

7.1 Olumsuz Etkiler

ACE inhibitörlerinin neden olduğu nötropeni veya renal disfonksiyon gibi başlangıçta bildirilen yan etkiler, rafine hasta seçimi ve uygun dozajların kullanılması nedeniyle klinik uygulamada oldukça alışılagelmiş değildir. Çeşitli ACE inhibitörlerinden kaynaklanan advers etkilerin göreceli insidansı eşit dozlarda benzerdir. Hacmi azalmış veya plazma renin aktivitesi yüksek olan hastalara bir ACE inhibitörü verildiğinde kan basıncında ani bir düşüş meydana gelebilir. Bu 'ilk doz' fenomeninin olasılığı

Düşük dozda veya yavaş etkili bir ADE inhibitörü ile daha az olasıdır. Öksürük (kuru, kesik kesik, nonproduktif) ACE inhibitörlerinin en yaygın ad-verse etkisidir; bronkospazm nadirdir. ADE inhibitörüne bağlı öksürüğün alıcıların %2 ila 15'i'nde görüldüğü tahmin edilmektedir. Artmış bradikinin seviyelerinin ACE inhibitörüne bağlı öksürüğün oluşumunda nedensel bir faktör olduğu varsayılmaktadır; genetik bir polimorfizm de öne sürülmüştür. ACE inhibitörüne bağlı öksürük, kadınlar, Asyalılar ve Afrika kökenli Amerikalılar gibi nüfusun belirli kesimleri tarafından daha sık bildirilmektedir

Tablo VI. ACE Inhibitörleri

| İlaç | Terapötik doz (mg) | Uygulama sıklığı (zaman/gün) |
|--------------|--------------------|------------------------------|
| Benazepril | 20-40 | 1 |
| Kaptopril | 75-200 | 2-3 |
| Enalapril | 5-40 | 1-2 |
| Fosinopril | 10-40 | 1 |
| Lisinopril | 10-40 | 1 |
| Moexipril | 7.5-30 | 1-2 |
| Perindopril | 4-16 | 1 |
| Quinapril | 10-80 | 1 |
| Ramipril | 2.5-20 | 1 |
| Trandolapril | 1-4 | 1 |

(veya gönüllü olarak bildirilmektedir).^[29] ACE inhibitörü tedavisinin seyrek görülen bir yan etkisi olan anjiyonörotik ödemin alıcıların %0,1 ila %0,2'sinde görüldüğü bildirilmiştir.

Kaptopril gibi sülfhidril içeren ADE inhibitörleri ile bildirilmiştir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda lökopeni görülme olasılığı daha yüksektir.

Serum potasyum düzeyleri, özellikle diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği varlığında ACE inhibitörü tedavisi ile yükselir. İnsülin duyarlılığında iyileşme ACE inhibisyonunun istenen bir etkisi olsa da, diabetes mellituslu hastalarda hipoglisemi nadiren bildirilmiştir.^[30] ACE inhibitörleri aşağıdaki hasta alt gruplarına verildiğinde böbrek fonksiyonlarında ani bozulma meydana gelmiştir: ciddi böbrek hasarı, belirgin hacim azalması, bilateral renal arter stenozları, sol böbrek stenozu ve ciddi kardiyak dekompanseasyon. Dolayısıyla, bu durumlarda bu ilaçlardan kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, bazı hastalarda ACE inhibitörü tedavisinin ilk birkaç haftasında serum kreatinin seviyesinde kısa süreli mütevazı bir artış (%30'a kadar) meydana gelebilir^[31] ancak uzun süreli renal koruma beklenebileceğinden ilaç kesilmemelidir. Gebelik, fetal (ve plasental) toksisite nedeniyle ADE inhibitörü tedavisi için mutlak bir kontrendikasyondur.

olup olmadığı açık değildir.

8. Anjiyotensin Reseptörü Antagonistleri

Ağızdan etkili anjiyotensin reseptör antagonistleri, kan basıncını düşürmek için renin- anjiyotensin kaskadının kesilmesinde önemli bir terapötik ilerlemeyi temsil etmektedir.^[32] Saralasin gibi anjiyotensin reseptör antagonistleri 25 yıldan daha uzun bir süre önce keşfedilmiştir, ancak sadece intravenöz kullanım için uygundur. Günümüzde, hipertansiyon tedavisi için bir dizi oral olarak aktif anjiyotensin reseptör antagonistleri mevcuttur^[33] (tablo VII). Anjiyotensin II reseptörlerinin çeşitli alt tipleri ele alınmıştır ancak AT₁ reseptör alt tipini seçici olarak bloke eden ilaçlar hipertansiyon tedavisinde etkilidir. Anjiyotensin reseptör antagonistleri anjiyotensin II'nin kan damarları, kalp, adrenal korteks ve muhtemelen diğer organlar üzerindeki etkilerini bloke eder. Anjiyotensin reseptör antagonizminin sonuçları vazokonstriksiyon, miyokardiyal ve vasküler hipertrofi ve aldosteron salgılanmasının inhibisyonudur - ACE inhibitörleri ile de görülen etkiler. Anjiyotensin reseptör antagonistleri anjiyo-tensin II'yi reseptör bölgelerinden uzaklaştırır; bu nedenle dolaşımdaki anjiyotensin seviyeleri anjiyotensin reseptör antagonistlerine yanıt olarak yükselir.^[34] Anjiyotensin blokajı nedeniyle plazma anjiyotensin II seviyelerindeki bu reaktif artış zararlı değildir. ACE inhibitörlerinin aksine, anjiyotensin reseptör antagonistleri bradikininin metabolizmasına müdahale etmez. Anjiyotensin reseptör antagonistleri ve ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkileri benzer olduğundan, anjiyotensin reseptör antagonistleri ile bradikininin potansiyasyonunun olmamasının bir dezavantaj

Tablo VII. Anjiyotensin reseptör antagonistleri

| İlaç | Terapötik doz (mg) | Uygulama sıklığı (zaman/gün) |
|-------------|--------------------|------------------------------|
| Kandesartan | 8-32mg | 1 |
| Eprosartan | 400-800mg | 1 |
| İrbesartan | 150-300mg | 1 |
| Losartan | 50-100mg | 1-2 |
| Telmisartan | 40-80mg | 1 |
| Valsartan | 80-320mg | 1 |

Şu anda mevcut olan tüm anjiyotensin reseptör antagonistleri, hipertansiyon tedavisinde monoterapi olarak ve diüretiklerle kombinasyon halinde etkilidir. Etki süreleri ve reseptör bağlanma özellikleri bakımından farklılık gösterirler. Losartan nispeten kısa etkili bir ilaçtır ve en iyi günde iki kez verilir. Diğer an- giotensin reseptör antagonistleri uzun etki süresine sahiptir ve günde bir kez verildiğinde etkilidir. Anjiyotensin reseptör antagonistleri bir diüretik ile kombine edildiğinde antihipertansif etkilere sahiptir ve bu nedenle birçok anjiyotensin reseptör antagonisti hidroklo- rotiazid ile sabit doz kombinasyonunda mevcuttur. Anjiyotensin reseptör antagonistleri ve ACE inhibitörlerinin aditif antihipertansif etkiler ürettiği tahmin edilmektedir, ancak bu husus daha fazla araştırılmaya devam etmektedir. ACE inhibitörleri gibi, anjiyotensin reseptör antagonistleri de böbrek yetmezliği olan hastalarda proteinüriyi azaltır.^[35] Ancak, anjiyo-tensin reseptör antagonistlerinin renal koruyucu ve antiproteinürik çalışmalarını değerlendiren uzun vadeli çalışmalar şu anda eksiktir. Benzer şekilde ACE inhibitörlerine karşı karşılaştırmalı veri de bulunmamaktadır. Anjiyotensin reseptör antagonistlerinin ACE inhibitörlerine göre daha az hiperkale- mia'ya neden olduğu öne sürülmüştür^[36].

ACE inhibitörleri gibi anjiyotensin reseptör antagonistleri de LVH'nin gerilemesine neden olur. Öte yandan, anjiyotensin reseptör antagonistlerinin konjestif kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü sonrasındaki etkinliği sorgulanmaya devam etmektedir.

8.1 Olumsuz Etkiler

Anjiyotensin reseptör antagonistleri, ACE inhibitörlerine göre en büyük avantajları olan mükemmel bir yan etki profiline sahiptir. Çalışma üstüne çalışma, hipertansiyonu olan hastalarda an- giotensin reseptör antagonistleri ile yan etkilerin plasebodan daha fazla olmadığını göstermiştir. ACE inhibitörlerinin aksine, anjiyotensin reseptör antagonistleri öksürüğe neden olmaz, ancak şaşırtıcı bir şekilde bazı anjiyonörotik ödem vakaları bildirilmiştir. ACE inhibitörlerinde olduğu gibi, anjiyotensin reseptör antagonistlerinden de gebelikte kaçınılmalıdır. Anjiyotensin reseptör antagonisti ile tedavi, hacim kaybı olan hastalarda dikkatli bir şekilde başlatılmalıdır.

veya yüksek plazma renin aktivitesi olanlarda kullanılmamalıdır. Benzer şekilde, bilateral renal arter stenozu veya tek böbrek stenozu olan hastalarda an- giotensin reseptör antagonistlerinden kaçınılmalıdır.

9. Kalsiyum Kanalı Antagonistleri

Kalsiyum kanal antagonistleri başlangıçta anjina pectoris veya kardiyak aritmileri tedavi etmek için geliştirilmiştir, ancak günümüzde popüler antihipertansif ilaçlardır.^[37] Kalsiyum kanal antagonistleri, zaman zaman yan etkilerine ilişkin raporlara rağmen yaygın bir kabul görmüştür.^[38] Farmakolojik açıdan bakıldığında, kalsiyum kanal antagonistleri dihidropiridinler (örn.amlodipin, nifedipin), benzotiyazepinler (diltiazem) ve fenil-alkilaminler (verapamil).^[39] Alternatif olarak, kalsiyum kanalı antagonistleri (kalp) hızını artıran ilaçlar (dihidropiridinler) ve hız sınırlayıcı ilaçlar (verapamil, diltiazem)^[40] olarak da sınıflandırılmaktadır (tablo VIII). Dihidropiridin kalsiyum kanal antag- onistleri güçlü vazodilatörler iken verapamil ve diltiazem orta derecede vazodilatör özelliklere sahiptir. Dihidropiridinler kardiyak kontraktileti geliştirir ve AV iletimi artırır; diğer yandan verapamil ve diltiazem miyokardiyal kontraktileti deprese eder ve AV iletimi yavaşlatır. Kalsiyum kanal antagonistlerinin vazodilatör etkileri ağırlıklı olarak L-tipi kalsiyum kanallarının blokajı ile gerçekleşir; kalsiyum kanal antagonistlerinin L-tipi kalsiyum kanalına bağlanması doku etkilerini ve etki sürelerini belirler.

Hızlı bir hemodinamik etkiye yol açan nifedipin kapsülleri kısa etkili dihidrofridinlere örnektir;^[41] uzun etkili yavaş etkili dihidropiridinler amlodipin, felodipin ve nifedipinin tablet formülasyonu ile örneklendirilir. Nifedipin kapsülleri (ağızdan veya dilaltıdan) kan basıncında hızlı bir düşüşe neden olur ve taşikardiye yol açabilir. Dihidropiridinlerin yavaş salınımlı formülasyonları kademeli bir başlangıç ancak sürekli bir etki süresine sahiptir ve sempatik sinir sistemini nifedipin kapsülleri ile aynı ölçüde aktive etmez. Yavaş etki başlangıcına sahip dihidropiridinler

(amlodipin, felodipin) günde bir kez uygulama ile 24 saatlik kan basıncı kontrolü sağlar. Kısa etkili kalsiyum kanal antagonistlerinin (nifedipin kapsülleri) riskleri ortaya çıktıkça, kullanımları önemli ölçüde azalmıştır.

Kalsiyum kanal antagonistleri monoterapi olarak veya diğer antihipertansif ilaçlarla kombinasyon halinde etkilidir. Dihidropiridinler hipertansiyon tedavisinde verapamil veya diltiazemden daha etkili görünmektedir. β -blokerler dihidropiridinlerle güvenle kombine edilebilir ancak verapamil veya diltiazem ile kombine edildiğinde additif bradikardi ve kardiyodepresyona neden olabilir; tüm kalsiyum kanal antagonistleri için uzun etkili preparatlar mevcuttur. Nifedipin kapsülleri (oral/dilaltı) esas olarak kan basıncını akut olarak düşürmek için kullanılmıştır, ancak bu uygulama çeşitli advers olay raporları nedeniyle azalmaktadır. Amlodipin, hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan popüler bir kalsiyum kanal antagonistidir^[42].

İlerleyen yaş, kalsiyum kanal antagonistlerinden daha fazla antihipertansif yanıt alınmasına yatkınlık yaratmaktadır, ancak bu gözlem muhtemelen yaşlılarda daha yüksek sistolik kan basıncı seviyelerinden kaynaklanmaktadır. Afrikalı-Amerikalı hastalar kalsiyum kanal antagonistlerine ACE inhibitörleri veya β -blokerlere kıyasla çok daha iyi yanıt vermektedir.^[43] Diyetle sodyum kısıtlaması veya diüretik tedavisi kalsiyum kanal antagonistlerinin antihipertansif etkisini azaltırken, hacim genişlemesi ve yüksek sodyum alımı bunların etkinliğini artırabilir; benzer şekilde tuza duyarlı hastalar kalsiyum kanal antagonistlerine kolayca yanıt verir. Kalsiyum kanal antagonistlerinin ılımlı bir natriüretik etki gösterme eğiliminde olduğu bilinmektedir; bu etki en iyi şekilde kan basıncında daha büyük bir düşüşe neden olacak yüksek tuzlu bir diyetle görülür. Bu gözlemlere rağmen, çalışmalar kalsiyum kanal an- tagonistleri diüretiklerle kombine edildiğinde kan basıncı üzerinde anlamlı derecede üstün bir etki olduğunu göstermiştir.

Kalsiyum kanal antagonistlerinin böbrek f o n k s i y o n l a r ı üzerindeki etkisi yakından incelenmeye devam etmektedir. Dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal antagonistleri antiproteinürik bir e t k i gösterebilir ancak dihidropiridinler protein atılımını azaltmaz. Afro-Amerikan Böbrek Çalışması (AASK) hastalığında, amlodipin (ACE inhibitörü ramiprilin aksine) protein atılımını yavaşlatmamıştır.

böbrek hastalığının ilerlemesi. Kısa etkili kalsiyum kanal antagonistlerinin koroner arter hastalığı olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi artırdığı gösterilmiştir. Bunun aksine, uzun etkili kalsiyum kanal antagonistlerinin kar- diyoprotektif olduğu gösterilmiştir. Örneğin Avrupa'da Sistolik Hipertansiyon çalışmasında, bir dihidropiridin kalsiyum kanal antagonisti olan nitrendipinin inme riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.

koroner olaylar.^[44] Yavaş salınımlı kalsiyum kanal antagonistleri

Tablo VIII. Kalsiyum kanal antagonistleri

| İlaç | Terapötik | Uygulama |
|--------------------------|------------|-----------|
| Dihidropiridinler | doz (mg) | sıklığı |
| Amlodipin | 2.5-10 | (kez/gün) |
| Felodipin | 2.5-10 | 1 |
| İzradipin | 2.5-10 | 1-2 |
| Nikardipin | 60-120 | 1-2 |
| Nifedipin | 30-120 | 1-2 |

| | | | |
|------------------|---------|-----|--|
| Nisoldipin | 20-140 | 1-2 | koroner arter hastalığının tıbbi tedavisinde de yararlı olduğu gösterilmiştir. |
| Diltiazem | 180-480 | 1-2 | oner arter hastalığı. Verapamil ve diltiazemin |
| Verapamil | 120-480 | 1-2 | Q dalgası olmayan miyokard enfarktüsü olan hastalarda kardiyoprotektif |

tion. Kalsiyum kanal antagonistlerinin LVH'de gerilemeye neden olduğu gösterilmiş olsa da, kalp yetmezliği yönetiminde faydalı değildirler.^[45] Bir başka dihidropiridin kalsiyum kanal- nel antagonisti olan nimodipin, subaraknoid kanama sonrası vazospazmın giderilmesi için onaylanmıştır^[46].

9.1 Olumsuz Etkiler

Yukarıda belirtildiği gibi, kısa etkili kalsiyum kanal antagonistleri çok dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Nifedipin kapsülleri kan basıncında istenmeyen düşüşe ve miyokardiyal iskemiyi tetikleyebilecek refleks taşikardiye neden olabilir.^[47] β -blokerlerle karşılaştırıldığında, kısa etkili kalsiyum kanal antagonistlerinin koroner arter hastalığı olan hastalarda olumsuz sonuçları vardır.^[48] Uzun etkili kalsiyum kanal antagonistleri daha iyi tolere edilebilirlik kaydına sahiptir.^[49] Dihidropiridinler baş ağrısı, kızarma ve ayak bileği ödemi gibi bazı ad- verse etkilere neden olabilir. Ver- apamil kabızlığa ve AV bloğa neden olabilir; kardiyak iletim bozukluğu olan hastalarda kaçınılmalıdır ve β -bloker alan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Diltiazem daha az olmakla birlikte benzer sorunlara neden olur. Dihidropiridinler ile dışeti hiperplazisi bildirilmiştir. Kalsiyum kanal antagonistlerinin plazma seviyeleri greyfurt suyu ile tüketildiğinde artabilir.^[50,51] Kalsiyum kanal antagonistlerine atfedilen kanama ve kanser riskleri kanıtlanmamıştır.

10. Doğrudan Vazodilatörler

Hipertansiyon periferik damar direncinin artmasıyla karakterizedir ve direnç damarlarını doğrudan gevşeten ilaçlar yüksek kan basıncı tedavisinde arzu edilir görünmektedir (tablo IX). Bununla birlikte, hidralazin ve minoksidil gibi doğrudan vazodilatörlerin etkinliği, vazodilatasyona verilen refleks yanıtlarla körelir ve değiştirilir. Direkt vazodilatasyonun bazı önemli negatif kon- sekansları bu ilaçların hipertansiyon için monoterapi olarak kullanımını sınırlamaktadır. Doğrudan arteriyel dilatasyon baroreseptör aracılı sempatik aktivasyonu tetikleyerek^[52] taşikardi ve artmış kardiyak output ve miyokardiyal oksijen ihtiyacı ile sonuçlanır, bu da bilinen veya şüphelenilen koroner arter hastalığı olan hastalarda bu ajanların tek başına kullanılmasını tehlikeli hale getirir. İkinci olarak, doğrudan vazodilatörler kızarma, baş ağrısı ve çarpıntı gibi hoş olmayan yan etkilere neden olur. Üçüncü olarak, doğrudan vazodilatörler önemli ölçüde sıvı retansiyonuna neden olarak terapötik etkinliklerini azaltabilir. Ancak bu dezavantajlar vazodilatörlerin antiadrenerjik ajanlar ve diüretiklerle kombine edilmesiyle aşılabılır. Bu şekilde kullanıldığında, vazodilatörler hipertansiyonun uzun vadeli tedavisinde, özellikle de dirençli hipertansiyonu olan hastalarda etkilidir^[53].

Tablo IX. Doğrudan vazodilatörler

| İlaç | Olağan dozaj aralığı (mg/gün) | Olası yan etkiler |
|------------|-------------------------------|---|
| Hidralazin | 50-300Baş ağrısı | , sıvı tutulması, taşikardi, Lupus sendromu |
| Minoxidil | 5-100Hirsutizm | , sıvı retansiyonu, taşikardi |

10.1 Hidralazin

Tipik bir doğrudan arteriyel vazodilatör olan hidralazin, 1950'lerin başında hipertansiyonda klinik kullanım için geliştirilmiştir. Hidralazin kan basıncını düşürse de yukarıda bahsedilen sorunlar, diüretiklerle birlikte hidralazinin olumsuz etkilerini önleyen β -adrenerjik blokerler geliştirilinceye kadar kullanımını sınırlamıştır. Hidralazin tedavisi rutin olarak bir antiadrenerjik ilaç ve bir diüretik ile kombine edilmelidir. Hidralazinin baskın etki şekli direnç damarlarındaki vasküler düz kasların doğrudan gevşemesini sağlamaktır. Bu da periferik vasküler direncin düşmesine yol açar. Antihiperten- Hidralazinin pozitif etkisine otonom reflekslerin refleks aktivasyonu eşlik eder ve bunun sonucunda kalp hızı ve kalp debisi artar. Hidralazin ayrıca renin- anjiyotensin sistemini uyarak aldosteron salgılamasına, sodyum reten- tasyonuna ve plazma hacminin genişlemesine yol açar. Hidralazinin etkinliği en iyi şekilde bir β -bloker ve bir diüretik ile birlikte sürdürüldüğünden, kullanımı çoklu ilaç tedavisi gerektiren hastalarla sınırlıdır. İlaç, kısa yarılanma ömrüne rağmen günde iki kez verilebilir. Toplam günlük dozaj 200 ila 300 mg ile sınırlandırılmalıdır çünkü daha yüksek dozajlar açıkça lupus benzeri bir sendrom oluşturma riski taşır (bkz. bölüm 10.1.1). Hızlı asetilatörlerde, bu reaksiyon riski düşük olduğu için daha yüksek dozlar kullanılabilir. Bir β -bloker kontrendike olduğunda, diğer antiadrenerjik ilaçlar, genellikle merkezi α -adrenoseptör agonistleri, uygundur alternatifler.

10.1.1 Olumsuz Etkiler

Hidralazin çok sayıda rahatsız edici ve bazen de tehlikeli yan etkilere neden olur. Yukarıda açıklanan yan etkilere ek olarak, bazı hastalarda bulantı ve kusma ve zaman zaman periferik nöropati gelişir. Sıvı retansiyonu sadece ödeme değil aynı zamanda hidralazine karşı 'psödodoleransa' da neden olabilir; bu etki diüretik tedavisi ve/veya diyetle tuz kısıtlaması ile aşılabılır. Hidralazine bağlı lupus genellikle artralji ile ortaya çıkar ve halsizlik, kilo kaybı, deri döküntüsü, sple- nomegali ve plevral ve perikardiyal efüzyonlar eşlik edebilir. Nadiren, hidralazine bağlı lupuslu hastalarda glomerülofrit de görülebilir. Bu sendrom sadece yavaş asetilatörlerde görülür ve daha

kadınlarda yaygındır. Hydralazine bağlı lupus, tedavinin başlamasından 6 ila 24 ay sonra ortaya çıkar.^[54] Risk dozajla orantılıdır; >200 mg/gün dozlarda uzun süreli tedavi riski açıkça artırır. Sendrom tedavinin kesilmesini takiben geri dönüşümlüdür ve tam iyileşme haftalar içinde, ileri vakalarda biraz daha uzun sürede gerçekleşir. Sistemik lupus eritematozusun aksine, hidralazine bağlı lupus, doğal çift sarmallı DNA'dan ziyade tek sarmallı DNA'ya karşı yönelen antikörlerle ilişkilidir.

Hidralazin tedavisi günde iki kez 10 ila 25 mg ile başlatılabilir ve haftalık aralıklarla 200 ila 400 mg/gün'e kadar artırılabilir. Hipertansif krizler için intramusküler veya intravenöz hidralazin uygulaması kullanılır. Terapötik hedefe ulaşmak için gereken doz tahmin edilemez. Yaygın olarak kullanılan doz 10 ila 20 mg'dır ve gerektiğinde tekrarlanabilir. Kan basıncı üzerinde birkaç dakika içinde bir etki görülebilmese rağmen, maksimum düşüş 15 ila 75 dakika arasında gerçekleşir. Parenteral hidralaz tedavisi gebelikte şiddetli hipertansiyon tedavisinde başarılı olmuş ve iyi tolere edilmiştir.

10.2 Minoxidil

Minoksidil, hidralazinden daha güçlü bir vazodilatördür, ancak etkileri benzerdir.^[55] Son derece etkili olmasına rağmen, yan etkileri klinik uygulamada rutin kullanımını sınırlamıştır ve kullanımı sadece diğer tüm ilaçlara dirençli hipertansiyon hastalarında önerilmektedir. Hidralazin gibi minoksidil de direnç damarlarını doğrudan genişletir ve periferik vasküler dirençleri düşürür. Minoksidilin hücresel düzeyde potasyum kanallarını açarak etki gösterebileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Minoksidilin baskın etkisi dolaşım sisteminin arteriyel tarafındadır. Venodilatasyon meydana gelmez ve bu nedenle postural hipotansiyon gözlenmez. Periferik vasküler dirençteki belirgin azalmanın bir sonucu olarak, minoksidil sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin sisteminin önemli ölçüde aktivasyonuna neden olur ve bunun sonucunda refleks taşikardi ve sekonder hiperaldo- steronizm ortaya çıkar - antihipertansif etkilerini körelten sonuçlar. Minoxidil, genellikle diğer tüm ilaçlara dirençli olan belirgin böbrek yetmezliği olan hastalarda sıklıkla gereklidir. Minoksidil tedavisi, hipertansiyonun şiddeti veya etiyolojisi ve böbrek fonksiyonlarının durumu ne olursa olsun etkilidir. Yazarların klinik deneyimlerinde minoksidile yetersiz yanıt son derece nadirdir.^[56,57] Minoksidil bulunmadan önce, bilateral ne-frektomi, hipertansiyonu olan hastalarda diğer tek tedavi seçeneğiydi.

Kontrolsüz hipertansiyon ve böbrek hasarı. Minoksidil her zaman bir β -bloker ve güçlü bir diüretik, genellikle bir loop diüretik ile birlikte uygulanmalıdır. Taşikardi ve hipertansiyonu önlemek için β -bloker ve diüretik dozu gerektiği gibi ayarlanmalıdır.

Yüksek dozlar gerekli olsa bile, sırasıyla ödem oluşumu. Nadiren, dirençli ödemi tedavi etmek için bir loop diüretik ve bir tiyazid veya metolazonun birlikte kullanılması gerekir. β -blokerlerin kullanımına kontrendikasyon olması durumunda, merkezi bir etkili α -adrenoseptör agonisti kullanılabilir.

Bazı çalışmalar, uzun süreli minoksidil tedavisinin hipertansiyon ve böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonunu stabilize ettiğini veya iyileştirdiğini ve minoksidil ile sürekli kan basıncı kontrolünün bazen diyalizin kesilmesiyle sonuçlandığını göstermiştir. Böbrek fonksiyonlarındaki iyileşme, minoksidilin spesifik bir renoprotektif etkisinden ziyade, esas olarak agresif ve etkili kan basıncı kontrolünden kaynaklanmaktadır.

10.2.1 Olumsuz Etkiler

Sıvı retansiyonu ve sempatik tonusun refleks aktivasyonuna bağlı semptomlara ek olarak, başka spesifik ters etkiler de ortaya çıkar. Minoksidil alan hastalarda ST segment depresyonu ve T dalgası düzleşmesi veya inversiyonu sıklıkla görülür. Bu gözlemin kardiyak iskemiye mi temsil ettiği yoksa LVH'nin bir göstergesi mi olduğu belirsizdir. Minoksidil tedavisi alan hastalarda tamponad dahil perikardiyal efüzyon^[58] da bildirilmiştir. Bu advers etkinin gerçek insidansı bilinmemektedir çünkü minoksidil alan birçok hastada kardiyak veya renal disfonksiyonun bir sonucu olarak sıvı retansiyonu gelişmesi zaten önceden tahmin edilmektedir. Nadiren, minoksidil tedavisi alan bazı hastalarda efüzyonlu perikardit görülmüştür ve klinik şüphe, tanının ekokardiyografik olarak doğrulanmasını ve minoksidil tedavisinin kesilmesini gerektirebilir. Minoksidil tedavisi alan hastalarda pulmoner arter basınçlarının yükseldiği belgelenmiştir.

Uzun süreli minoksidil tedavisi, eş zamanlı β -bloker alan hastalarda görülme olasılığı daha düşük olan bir etkidir. Minoksidil ile tedavi edilen neredeyse tüm hastalarda hipertrikoz görülür. Bu durum özellikle yüzde görülür ve bu ilacın kadınlarda kullanımında ciddi bir kısıtlamadır. Minoksidil ile indüklenen saç büyümesinin mekanizması bilinmemektedir. Hipertrikoz ilacın kesilmesinden sonra birkaç hafta içinde kaybolur ancak tüy dökücü ajanlarla da tedavi edilebilir.

Minoksidilin olağan başlangıç dozu 5 mg/gündür ve çoğu hasta için idame dozu bölünmüş dozlarda günde bir veya iki kez verilen 10 ila 40 mg/gündür. Birkaç hasta, özellikle böbrek yetmezliği olanlar, terapötik bir etki elde etmek için 40 ila 50 mg/gün'den daha yüksek dozlara ihtiyaç duyarlar.

11. Hipertansiyonda İlaç Tedavisi: Genel Bir Yaklaşım

Sistemik hipertansiyon, ilaç tedavisi için önde gelen bir

endikasyon olmaya devam etmektedir. İlaç dışı tedaviler yararlı ve sıklıkla gerekli olsa da, çoğu hasta yeterli kan basıncı için antihipertansif ilaçlara ihtiyaç duymaktadır.

basınç kontrolü. İlaç seçimi, hastanın klinik değerlendirmesine ve eşlik eden morbid durumlara ve risk faktörlerine dayalı olarak bireyselleştirilmelidir. Ortak Ulusal Komite, hipertansiyon için başlangıç tedavisi olarak diüretikler ve β -blokerleri önermesine rağmen, eşlik eden durumlar ve risk faktörü değerlendirmesine dayalı olarak diğer ilaç sınıfları da seçilebilir. Bu nedenle ilaç seçimi, hastalık yönetiminde kilit rol oynayan klinisyen kararıyla bireyselleştirilmelidir. Sağlık hizmeti sunum sistemi ve formüllerle ilgili hususlar, ilaç seçimi konusunda hekimlerin tercihlerine ters düşebilir. Şunun için

Çoğu hastada düşük doz ilaç tedavisi başlatılmalı ve hedef kan basıncı seviyesine ulaşmak için doz artırılmalıdır. Çoğu hastada, hedef kan basıncı seviyelerine ulaşmak ve bu seviyeleri korumak için kombinasyon tedavisi gerekebilir. Sabit doz kombinasyon preparatlarının kan basıncı kontrolünde kesin bir yeri vardır. Spesifik ilaç seçimleri, kan basıncının ötesinde, örneğin diyabetik nefropati varlığı, izole sistolik hipertansiyon vb. hususlara da dayanmalıdır. Hasta uyumu ve katılımını sağlamak için yan etkiler ve ilaç etkileşimleri en aza indirilmeli ve bunlardan kaçınılmalıdır. Antihipertansif ilaç tedavisinin amacı, kan basıncını etkili bir şekilde kontrol ederken hedef organ korumasını sürdürmektir.

Teşekkür

Yazarlar, bu makalenin hazırlanmasında Bayan Kathy Miller tarafından sağlanan mükemmel sekreterlik yardımına teşekkür eder.

Referanslar

- Ortak Ulusal Komite. Yüksek tansiyonun saptanması, değerlendirilmesi ve tedavisine ilişkin Ortak Ulusal Komite'nin altıncı raporu (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46
- Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. N Engl J Med 1998; 339: 1957-63
- Agarwal R, Ram CVS. Diüretikler. İçinde: Singh BN, Dzau VJ, Vanhoute PM, editörler. Kardiyovasküler farmakoloji ve terapötikler. New York: Churchill Livingstone, 1994; 319: 353-68
- Brater DC. Diüretiklerin farmakolojisi. Am J Med Sci 2000; 319: 38-50
- LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, et al. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. Ann Intern Med 2000; 133: 516-26
- Ram CVS, Garrett BN, Kaplan NM. Hipertansiyon tedavisinde orta derecede sodyum kısıtlaması ve çeşitli diüretikler: potasyum israfı ve kan basıncı kontrolü üzerindeki etkiler. Arch Intern Med 1981; 141 (8): 1015-9
- Greenberg A. Diüretik komplikasyonları. Am J Med Sci 2000; 319: 10-24
- Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Diüretik tedavisi renal hücreli karsinom riskini artırır mı? Am J Cardiol 1999; 83: 1090-3
- Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Miyokard enfarktüsü sonrası β -blokaj. BMJ 1999; 318: 1730-7
- Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Miyokard enfarktüsü sonrası yüksek riskli ve düşük riskli hastalar arasında beta-blokajın mortalite üzerine etkisi. N Engl J Med 1998; 339: 489-97
- Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Stabil angina için β -blokerler, kalsiyum antagonistleri ve nitratları karşılaştıran çalışmaların meta-analizi. JAMA 1999; 281: 1927-36
- Jamerson K, Dequattro V. Etnik kökenin antihipertansif tedaviye yanıt üzerindeki etkisi. Am J Med 1996; 101 Suppl. 3A: S22-32
- Lardinois CK, Neuman SL. Antihipertansif ajanların serum lipidleri ve lipoproteinleri üzerindeki etkileri. Arch Intern Med 1988; 148: 1280-8
- ALLHAT Görevlileri ve ALLHAT İşbirlikçi Araştırma Grubu Koordinatörleri. Doksazosin ve klortalidona randomize edilen hipertansif hastalarda majör kardiyovasküler olaylar. JAMA 2000; 283: 1967-75
- Ram CVS, Anderson RJ, Hart GR, et al. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde Prazosin ile alfa-adrenerjik blokaj. Clin Pharmacol Ther 1981; 29 (6): 719-22
- Rabkin SW. Antihipertansif ilaç tedavisi sırasında adrenerjik reseptör blokerlerinin lipidler üzerindeki etki mekanizmaları. J Clin Pharmacol 1993; 33: 286-91
- Messerli FH. ALLHAT'ın doksazosin kolunun kesilmesinin etkileri. Lan- cet 2000; 355: 863-4
- Grubb BP, Sirio C, Zelis R. Akut aort diseksiyonunda intravenöz labetalol. JAMA 1987; 258: 78-9
- Clark JA, Zimmerman HJ, Tanner LA. Labetalol hepatotoksitesisi. Ann Intern Med 1990; 113: 210-3
- Langley MS, Heel RC. Transdermal klonidin. İlaçlar 1988; 35: 123-42
- Ram CVS, Holland OB, Fairchild C, et al. Guanabenz tedavisinin kesilmesi takiben yoksunluk sendromu. J Clin Pharmacol 1979; 19: 148-50
- Ram CVS, Engelman K. Klonidin tedavisinin aniden kesilmesi. JAMA 1979; 242 (19): 2104-5
- Bhatia BB. Rauwolfia serpentina'nın yüksek tansiyonda kullanımı üzerine. J Ind Med Assoc 1942; 11: 262-5
- Brown NJ, Vaughan DE. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri. Circulation 1998; 97: 1411-20
- Ram CVS. Kaptopril. Arch Intern Med 1982; 142 (5): 914-6
- Kalp Sonuçları Önleme Değerlendirmesi (HOPE) Çalışması Araştırmacıları. Bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan ramiprilin yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkileri. N Engl J Med 2000; 342: 145-53
- Saunders E, Weir MR, Kong BW, et al. Hipertansif siyahlarda bir β -bloker, bir kalsiyum kanal blokleri ve bir dönüştürücü enzim inhibitörünün etkinlik ve güvenliğinin karşılaştırılması. Arch Intern Med 1990; 150: 1707-13
- Schrier RW, Estacio RO. Tip 2 diyabet ve hipertansiyon hastalarında ABCD çalışmasının ek takibi. [mektup] N Engl J Med 2000; 343: 1969
- Elliott WJ. Siyah deneklerde öksürük nedeniyle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kesilme insidansı daha yüksektir. Clin Pharmacol Ther 1996; 60: 582-8
- Herings RMC, de Boer A, Stricker BHCH, et al. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı ile ilişkili hipoglisemi. Lancet 1995; 345: 1194-8
- Bakris GL, Weir MR. Serum kreatinininde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ile ilişkili elevasyonlar. Arch Intern Med 2000; 160: 685-93
- Burnier M, Brunner HR. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri. Lancet 2000; 355: 637-45
- Conlin PR, Spence JD, Williams B, et al. Hipertansiyon için anjiyotensin II antagonistleri: etkinlikte farklılıklar var mı? Am J Hypertens 2000; 13: 418-26
- Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al. Angiotensin II reseptörleri ve angiotensin II reseptör antagonistleri. Pharmacol Rev 1993; 45: 205-51
- Toto R, Schultz P, Raij L, et al. Böbrek yetmezliği olan hipertansif hastalarda losartanın etkinliği ve tolere edilebilirliği. Hipertansiyon 1998; 31: 684-91
- Bakris GL, Siamos M, Richardson D, et al. ACE inhibisyonu veya anjiyotensin reseptör blokajı: böbrek yetmezliğinde potasyum üzerine etkisi. Kidney Int 2000; 58: 2084-92
- Cummings DM, Amadio Jr P, Nelson L, et al. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal blokerlerinin rolü. Arch Intern Med 1991; 151: 250-9
- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipin. Koroner kalp hastalığı olan hastalarda mortalite doza bağlı artış. Circulation 1995; 92: 1326-31
- Fleckenstein A. Kalsiyum antagonisti araştırmalarında tarih ve beklentiler. J Mol Cell Cardiol 1990; 22: 241-51
- Luscher TF, Cosentino F. Kalsiyum antagonistlerinin sınıflandırılması ve Am J Cardiovasc Drugs 2002; 2 (2)

-
- hipertansiyon tedavisindeki se- leksiyonları. İlaçlar 1998; 55: 509-17
41. Hamada T, Watanabe M, Kaneda T, et al. Esansiyel hipertansif hastalarda amlodipin ve nifedipin ile indüklenen sempatik sinir aktivitesi ve kalp hızı değişikliklerinin değerlendirilmesi. J Hypertens 1998; 16: 111-8

42. Murdoch D, Heel RC. Amlodipin. *İlaçlar* 1991; 41: 478-505
43. Hall WD, Reed JW, Flack JM, et al. Hipertansiyonu olan Afro-Amerikan hastalarda dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2029-34
44. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Yaşlılarda tedavi edilmemiş ve tedavi edilmiş izole sistolik hipertansiyonun riskleri. *Lancet* 2000; 355: 865-72
45. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Şiddetli kronik kalp yetmezliğinde amlodipinin morbidite ve mortalite üzerine etkisi. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-14
46. Feigin VL, Rinkel GJE, Algra A, et al. Anevrizmal subaraknoid kanamalı hastalarda kalsiyum antagonistleri. *Nöroloji* 1998; 50: 876-83
47. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, et al. Hipertansif acil durumlar ve yalancı acil durumlar için verilen dilaltı nifedipin kapsüllerine moratoryum konulmalı mı? *JAMA* 1996; 276: 1328-31
48. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. Antihipertansif ilaç tedavileri ile ilişkili miyokard enfarktüsü riski. *JAMA* 1995; 274: 620-5
49. Alderman MH, Cohen H, Roqué R, et al. Hipertansif hastalarda uzun etkili ve kısa etkili kalsiyum antagonistlerinin kardiyovasküler sonuçlar üzerine etkisi. *Lancet* 1997; 349: 594-8
50. Bailey DG, Dresser GK, Kreeft JH, et al. Greyfurt-felodipin etkileşimi. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 468-77
51. Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, et al. Seville portakal suyu-felodipin etkileşimi. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 14-23
52. Khatri I, Uemura N, Notargiacomo A, et al. Hidralazinin doğrudan ve refleks kardiyostimulan etkileri. *Am J Cardiol* 1977; 40: 38-42
53. Ram CVS. Doğrudan vazodilatörler. *İçinde: Hipertansiyon primeri*. Dallas (TX): Amerikan Kalp Derneği, 1999: 385-7
54. Cameron HA, Ramsay LE. Hidralazin tarafından indüklenen lupus sendromu. *BMJ* 1984; 289: 410-2
55. Campese VM. Minoxidil: farmakolojik özellikleri ve terapötik kullanımı üzerine bir inceleme. *Drugs* 1981; 22: 257-78
56. Ram CVS. Refrakter hipertansiyon. *İçinde: Weber MA, editör. Hipertansiyon tıbbi*. Totowa (NJ): Humana Press, 2001: 429-36
57. Ram CVS, Fenves A. Hipertansiyon. *İçinde: Rakel RE, editör. Conn'un güncel tedavisi*. Philadelphia (PA): WB Saunders, 2000: 303-14
58. Lundeen TE, Dolan DJ, Ram CV. Minoksidil tedavisi ile ilişkili perikardiyal efüzyon. *Postgrad Med* 1981; 70: 98-100

Yazışmalar ve offprints: Profesör *C. Venkata S. Ram*, Teksas Kan Basıncı Enstitüsü, Dallas Teksas Üniversitesi Güneybatı Tıp Merkezi, 13154 Coit Road, Suite 100, Dallas, TX 75240, ABD.