

ANTİHİPERTANSİF İLAÇ YAN ETKİLERİ

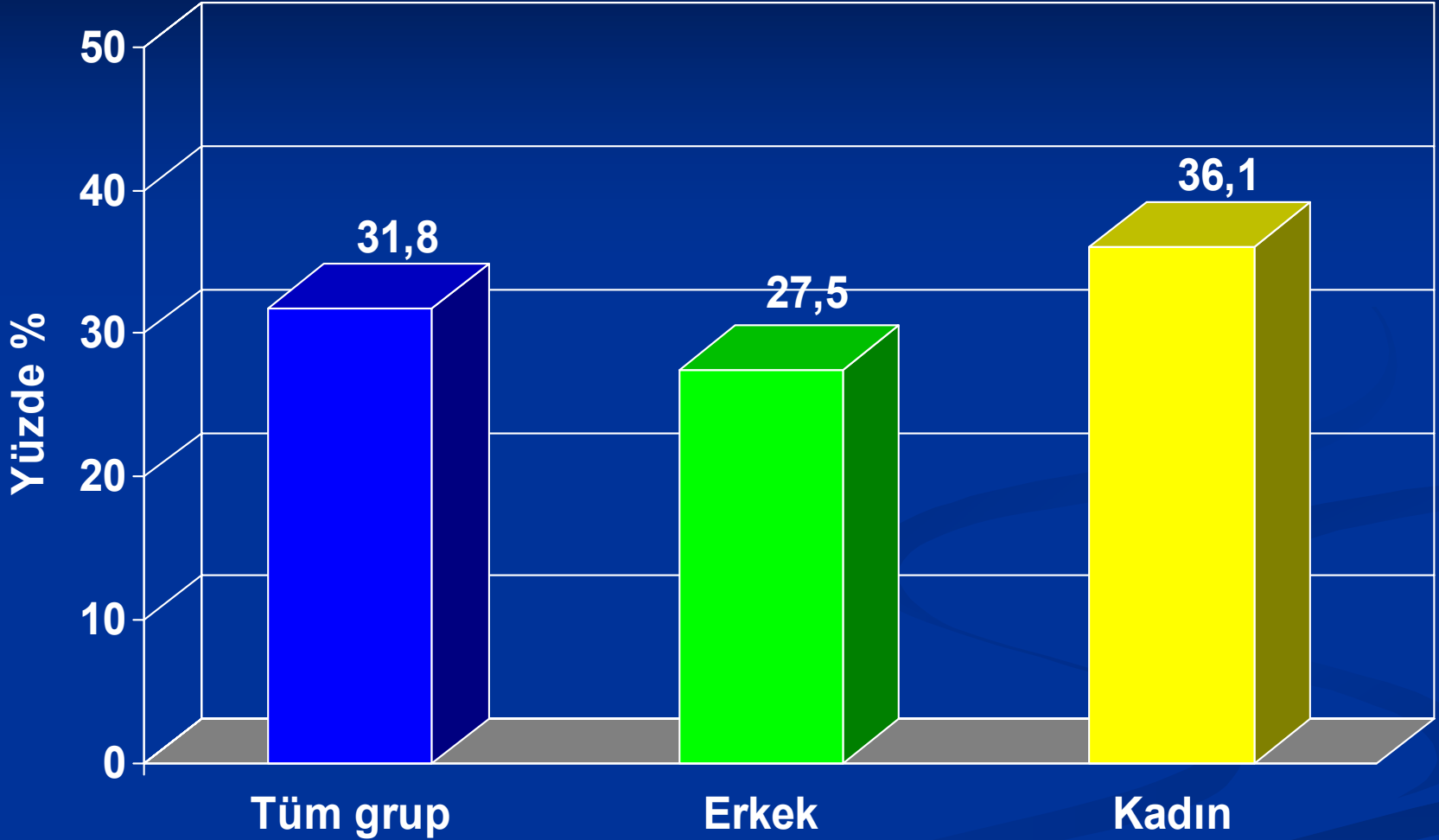
DR. GÜLTEKİN GENÇTOY

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.D./ NEFROLOJİ B.D.

Hipertansiyon

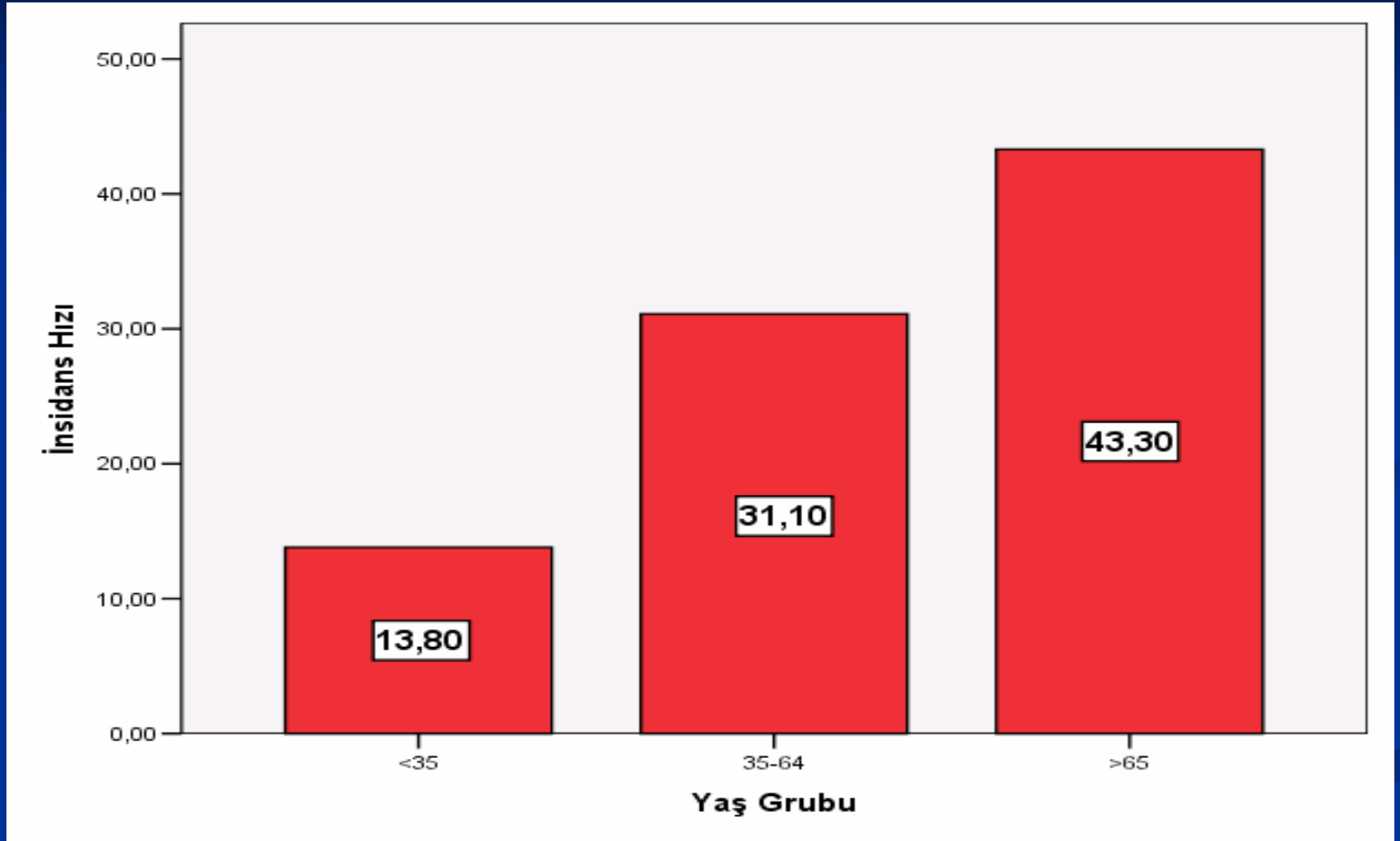
- Dünyada her yıl 7.6 milyon kişinin ölümüne, 90 milyon kişinin maluliyet haline yol açmaktadır
- Hipertansiyonun getirdiği yükün % 80' i az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır
(Lancet, 2008; 371: 1513-18)
- Ülkemizde her 4 ölümden 1'nin nedenidir
(T.C.Sağlık Bakanlığı, Türkiye' nin Hastalık Yükü Çalışması, 2004)

Hipertansiyon Prevalansı



Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği Prevalans Çalışması
2003; (Patent Study; Journal of Hypertension 2005;23: 1817-23)

DÖRT YILLIK HİPERTANSİYON İNSİDANS HIZI



* Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği İNSİDANS Çalışması 2008

TANI & EVRELEME: (ESH-ESC 2007)

Kategori	Sistolik		Diyastolik
Optimum	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
1.hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
2.hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
3.hipertansiyon	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İSH	≥ 140	ve	<90

Antihipertansif tedavinin başlaması:

Diğer RF, SOH veya hastalık öyküsü	Normal	Yüksek normal	1.HT	2.HT	3.HT
Başka RF yok	KB yönelik girişime gerek yok	KB yönelik girişime gerek yok	Birkaç ay YTD KB kontrol edilemezse ilaç	Birkaç hafta YTD, KB kontrol edilemezse ilaç	YTD+ilaç
1-2 RF	YTD	YTD	Birkaç hafta YTD, KB kontrol edilemezse ilaç	Birkaç hafta YTD, KB kontrol edilemezse ilaç	YTD+ilaç
≥3 RF,DM,MS veya SOH	YTD	YTD+ilaç	YTD+ilaç	YTD+ilaç	YTD+ilaç
Saptanmış KV veya böbrek hastalığı	YTD+ilaç	YTD+ilaç	YTD+ilaç	YTD+ilaç	YTD+ilaç

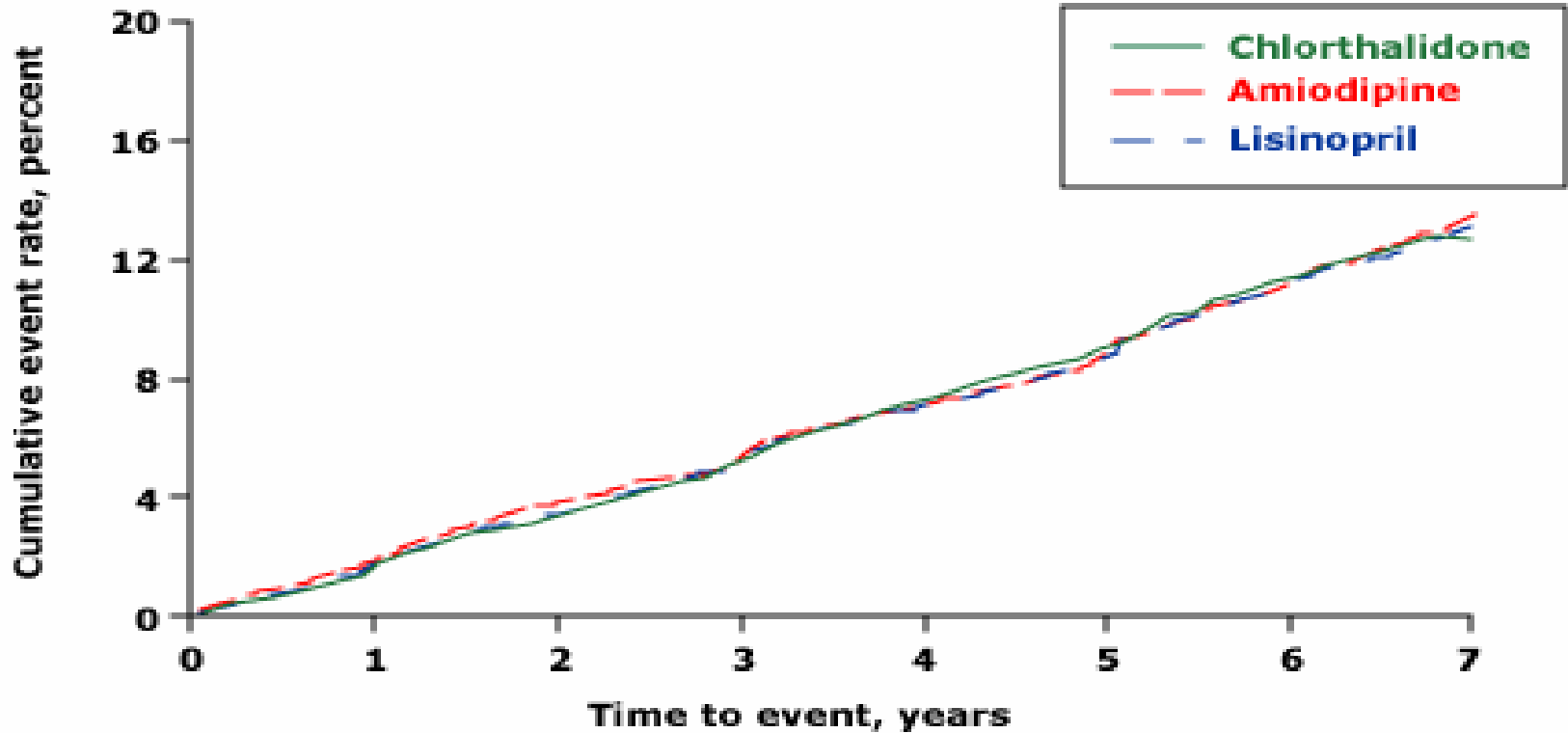
ANTİHİPERTANSİF İLAÇ BAŞLAMA

- Beş ana ilaç sınıfı: Tek veya kombinasyon olarak

HEDEF

- Komplikasyonsuz hasta **<140/90 mm-Hg**
- **Proteinürik KBH, DM,ASKH < 130/80 mm-Hg**
- **Kan basıncı hedeften 20/10 mm-Hg daha fazla ise kombinasyonla başlangıç**

ALLHAT



(Data from The ALLHAT Officers, JAMA 2002; 288:2981.)

- CAPP
- STOP-Hypertension-2
- NORDIL
- UKPDS
- INSIGHT

Eşit KB düzeylerinde antihipertansif ilaçlar arasında kardiyovasküler koruma açısından anlamlı fark YOK.

AHA 2007, ESC/ESH 2007 Klavuzları:

- Seçilen ilaç cinsinden ziyade elde olunan KB düşüş miktarı KV risk için belirleyicidir.
- Özel endikasyon durumları veya kontraendikasyon yok ise başlangıç tedavisinde **3 ana ilaç grubundan** biri kullanılabilir.
 1. Tiyazid diüretikler
 2. Kalsiyum kanal blokörleri (özellikle uzun etkili DHP)
 3. ACE inhibitörleri veya ARB ler.

Beta Blokörler

- Özel endikasyonlar (AMI sonrası, stabil KY, asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu) yoksa özellikle yaşlı hastalarda başlangıç tedavisinde uygun olmayabilir.

Primer tedavide diğer antihipertansiflerle karşılaştırıldıklarında:

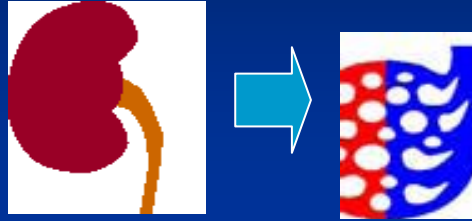
- Daha yüksek inme riski (**Lancet 2005;366:1545**)
- Koroner arter hastalığı (**BMJ 1992; 304:405**)
- Bu etkiler özellikle 60 yaş üstü hastalarda gözlenmiş (**CMAJ 2006; 174:1737**)
- Carvedilol ve nebivolol dışındaki BB lerde glukoz toleransında bozulma ve yeni DM gelişimi riskinde artış (**JAMA 2004;292:2227, Circulation 2008;117:2706, OJM 2006;99:431**)

İlaç seçimi:

- İlaç grupları ile ilgili hastaya ait önceki deneyimler,
- İlacın KV risk faktörleri üzerine özgül yararlı etkisi,
- SOH, klinik KVH, diyabet veya böbrek hastalığı gibi özel durumlara yönelik olumlu etkileri gözönünde bulundurulması
- Bazı ilaç gruplarının kullanımını kontraendike kılabacak durumlar.
 - Muhtemel ilaç etkileşimleri
 - Maliyet... ?

■ YAN ETKİ PROFİLİ

MAJÖR İLAÇ GRUPLARI VE YAN ETKİLERİ



I. DİÜRETİKLER

- HT tedavisinde ilk sıra ilaçlardır. Relatif olarak etkin/güvenilir.
- Yaşlı hastalar içinde uygun, oral, kombinasyona uygun ve ucuz.
- Etki Mekanizmaları:

Vücut sodyum deposunu azaltırlar.

Tam etki 2 adımda gerçekleşir:

- (1) Başlangıçta toplam kan volümü ve kardiyak outputu (KO) azaltırken PVR' ı artırır
- (2) 6-8 hafta içinde KO normale gelir PVR azalır.

DIÜRETİKLER / YAN ETKİ

Hiponatremi:

- Tiyazid > loop diüretikleri
- Tedavinin ilk haftalarında özellikle yaşlı ve bayan hastalarda
- Na⁺ atılımında artış, volum deplesyonuna bağlı su alımında artış ve ADH aktivasyonu.
- Loop diüretiklerinde medullar konsantrasyonun bozulması nedeni ile ADH etkisi daha az.
- Tedavi: Diüretiğin kesilmesi, sodyum ve volum replasmanı.

Hipokalemi (K+tutucular hariç):

- Uzun süre (>2 hafta) 50 mg/gün ve yüksek dozda HCTZ veya Klortalidon kullanımı sonucu oluşur.
- Sıklığı %10-15.
- Antihipertansif amaçlı 12.5-25 mg/gün klortaidon kullanımına bağlı hipokalemi %7-8 (SHEP study; Hypertension 2000;35:1025)

Hiperürisemi/Gut:

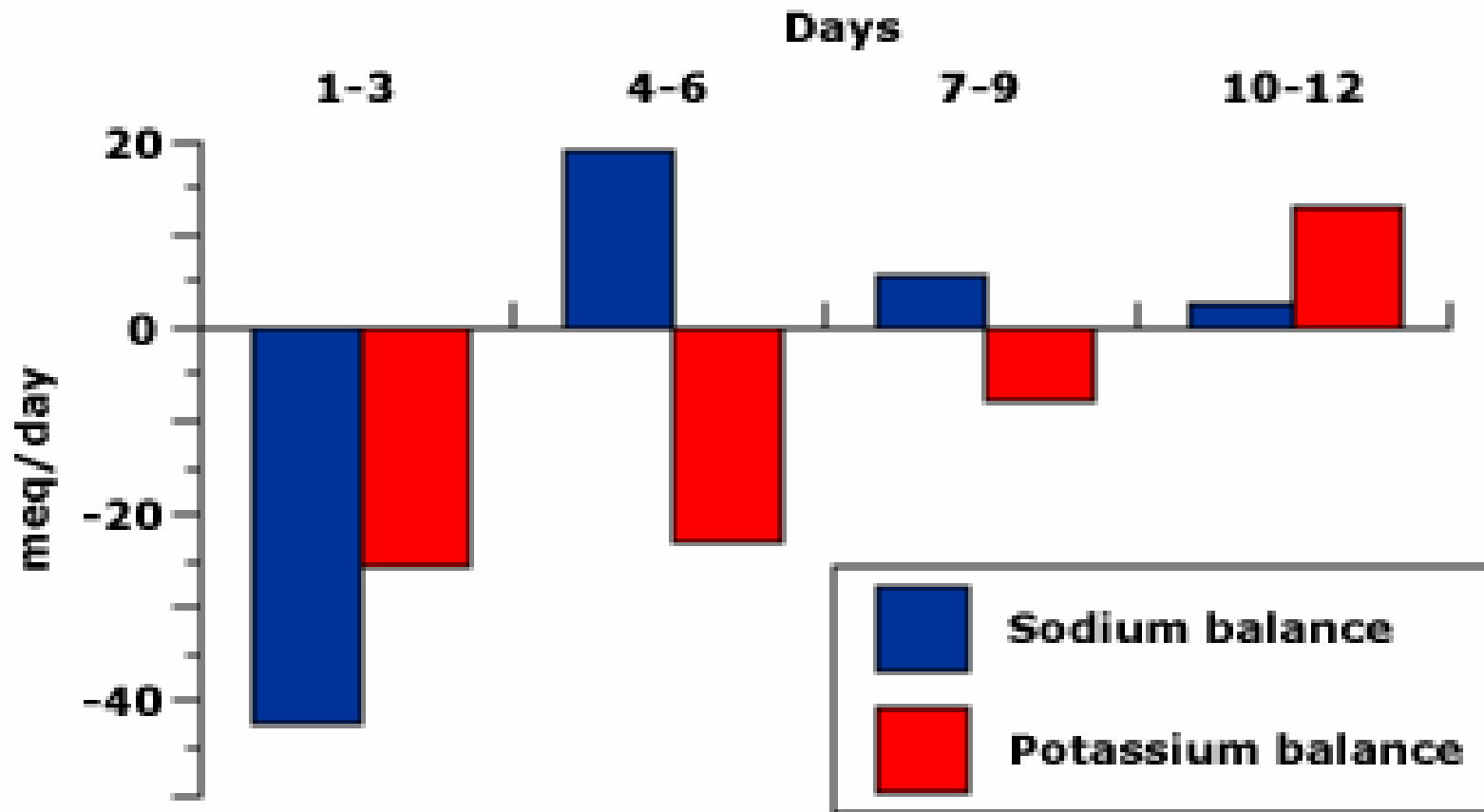
- Doz/süre bağımlı
- Proksimal tübülde volum depleksiyonuna bağlı net urat reabsorpsyonu artışı sonucu, nadiren ciddi (ÜA>15mg/dl)
- Spesifik tedavi gerekmez ancak losartan ile birlikte kullanım ÜA retansiyonunu azaltır.

Hiperlipidemi:

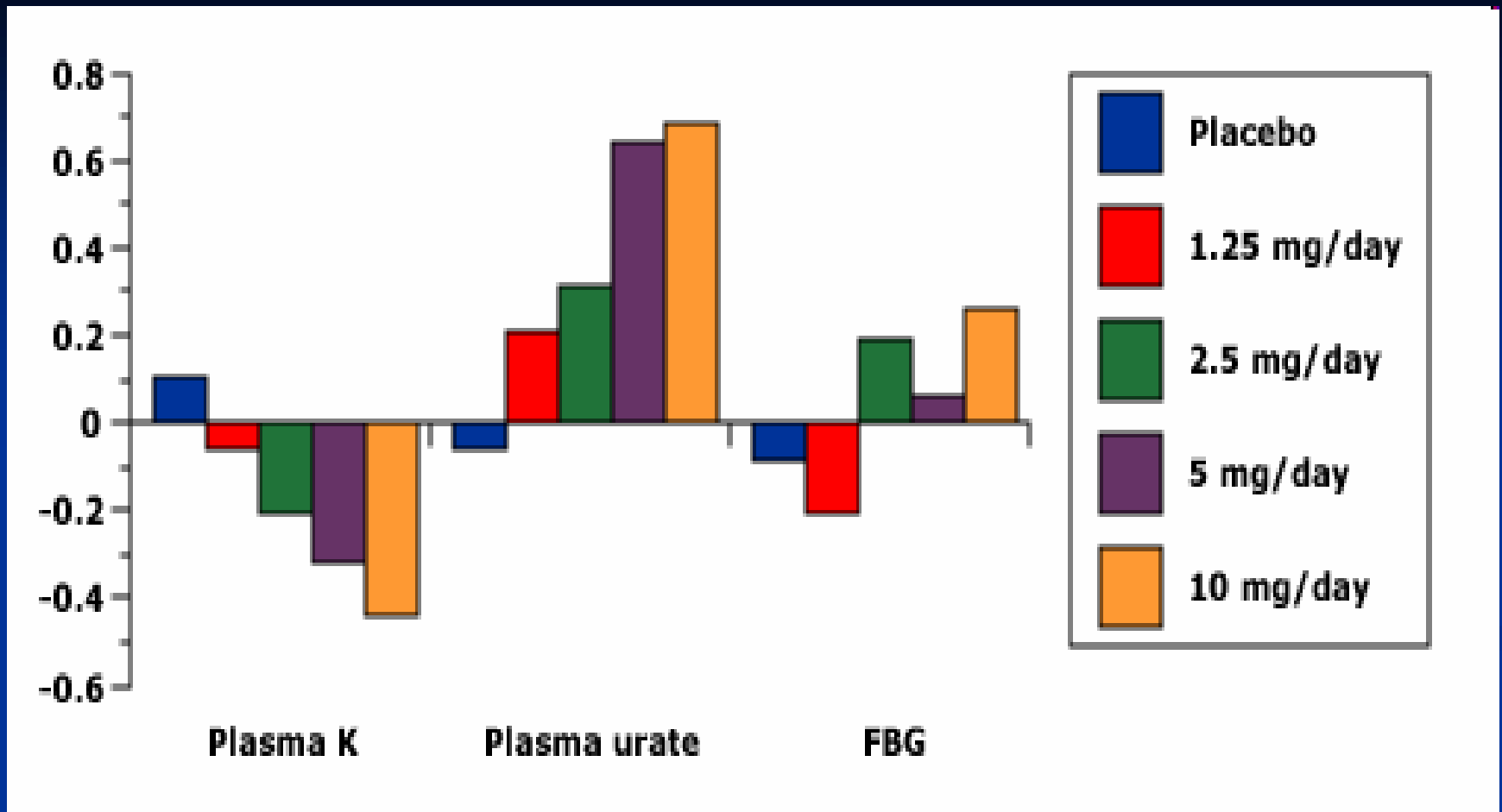
- 50 mg/gün ve üstü dozda başlangıçta toplam/LDL kolesterol düzeylerinde %5-10 artış, trigliserid de daha az artış.
- Uzun dönem çalışmalarda 1 yıldan sonra kolesterol düzeylerinin normale döndüğü rapor edilmiş.

Hiperglisemi:

- Daha nadir, Doz bağımlı olarak tiazid diüretiklerin oluşturduğu insülin direnci ile ilişkilidir (BMJ 1994;309;226)



Changes in sodium and potassium balance (intake minus excretion) after the administration of 100 mg of hydrochlorothiazide to 3 normal subjects. Negative balance persisted for only three days for sodium and six days for potassium before a steady state was reestablished in which intake and excretion were roughly equal. Data from Maronde, RF, Milgrom, M, Vlachakis, ND, Chan, L, JAMA 1983; 249:237.



Metabolic complications induced by bendrofluazide in relation to daily dose (multiply by 10 to get equivalent doses of hydrochlorothiazide). Increasing the dose led to progressive hypokalemia and hyperuricemia and a greater likelihood of a mild elevation in the fasting blood glucose (FBG), all without a further reduction in the systemic blood pressure. Each treatment group contained approximately 52 patients. Data from Carlsen, JE, Kober, L, Torp-Pedersen, C, Johannsen, P, *BMJ* 1990; 300:975.

Kalsiyum Dengesi:

Loop diüretikler: HİPERKALSIÜRİ

- Na/K/2Cl pompası inaktivasyonu henlede lümen pozitif, kapiller negatif gradiyenti bozup pasif Ca reabsorbsyonunu engelleyerek hiperkalsiüri.
- Hiperkalsemi tedavisi

Tiyazidler: HIPOKALSIÜRİ

- 1) Volum depleksiyonuna bağlı **proksimal Na, K ve Ca reabsorbsyonunda artış**
 - 2) Distal tübülde Na/Cl reabsorbsyonunun azalması, bazolateral Na/Ca değitirici pompa aktivasyonu : **distal Ca reabsorbsyonunda artış.**
- İdiyopatik hiperkalsiüride taş oluşumunu azaltabilir
 - Yaşlı hastalarda negatif kalsiyum dengesini engelleyip BMD de artış ve kırık riskinde azalma. (**Ann Intern Med 1991;115:1**)

Amilorid: HIPOKALSIÜRİ

- ENaC ihibe edici etkisi membran hiperpolarizasyonu: Ca reabsorbsyonunu artırır.

Magnezyum Dengesi:

Loop Diüretikler: MAGNEZÜRİ

- Henlede lümen pozitif gradiyenti bozarak pasif parasellüler Ca ve Mg reabsorpsyonunu azaltır. Magnezüriktirler.

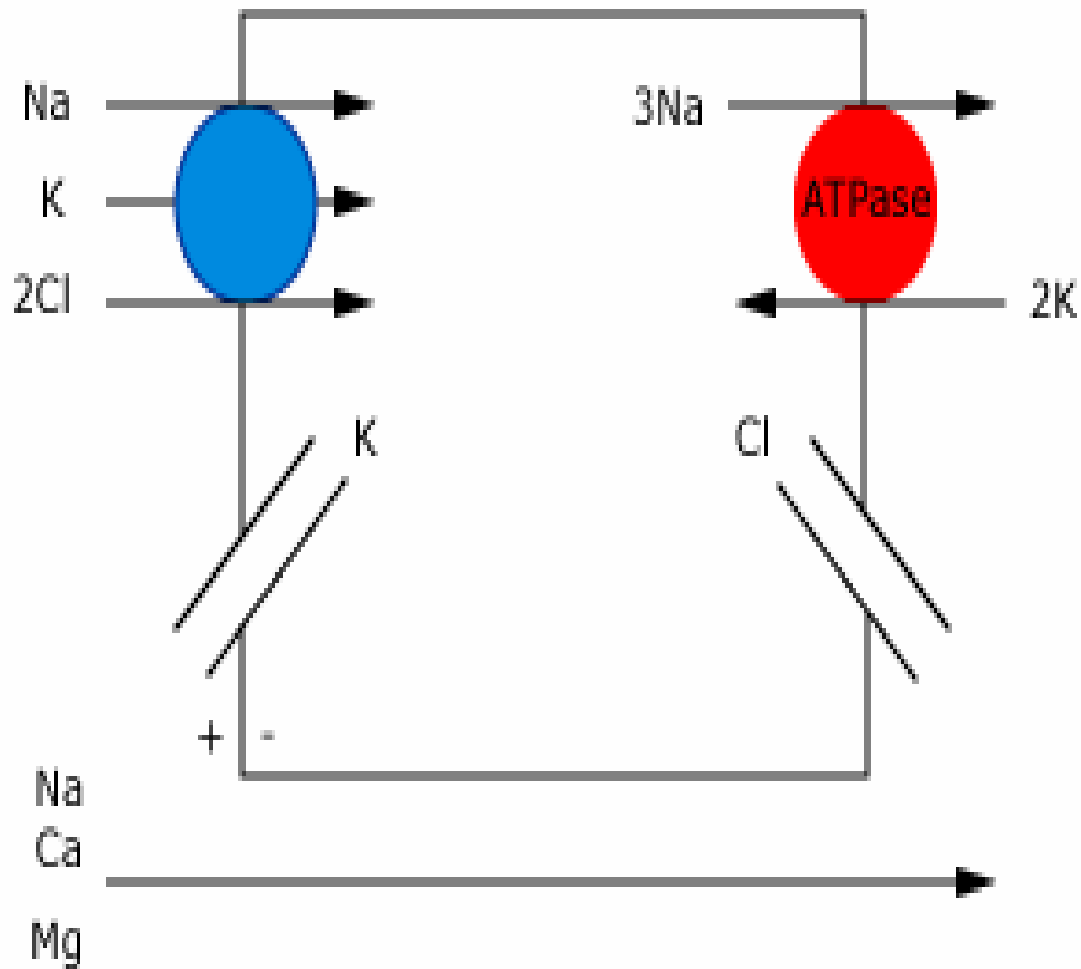
Tiyazidler: MAGNEZÜRİ

- Kronik kullanımda :Kortikal kolletör kanallarda hücre içi Na da artış bazolateral Na-Mg değişimini inhibe eder. Sonuç larak Mg reabsorpsyonu azalır.
- Akut kullanımda distal tübül hücre içi Na azaltarak Mg reabsorpsyonunu artırabilir.
- Hipokalemi distal tübül Mg reabsorpsyonunu direkt olarak azaltabilir.

K tutucu diüretikler: HİPOMAGNEZÜRİ

- Epitelyal Na kanallarından Na girişini azaltıp hücre içi Na azaltarak Mg reabsorpsyonunu artırır.

Tubular lumen



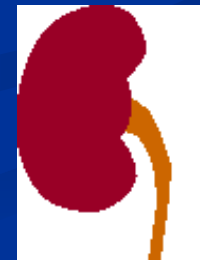
Peritubular capillary

Jinekomasti:

- Spironolacton: 50 mg/gün ve üzeri dozda %10 hastada.
- Testiküler testesteron üretiminde azalma
- Periferal testesteron E2 dönüşümünde artma
- Testesteron SHBG bağlanımında azalma
- Testesteron/DHT reseptörlerine bağlanma
- Selektif aldosteron reseptör blokeri Eplerenon da bu etki gözlenememiş.

II. SEMPATOLİTİK AJANLAR

- Santral etkili (vazomotor merkez/ α_2 agonist):
 α -metildopa, klonidin, guanabenz, guanfacine
- NE sentez ve salınımını bloke edenler: Rezerpin, guanethidin, guanadrel
- β -adrenoceptor blokeri:
- Sempatik ganglion blokeri: Trimethaphan
- Alfa reseptör blokerleri
- Renin salınım blokeri: Propranolol ve diğer BB.



SANTRAL SEMPATOLİTİK AJANLAR

Klonidin:

- Sedasyon,
- Ağız kuruluğu,
- Na⁺ ve su retansiyonu.
- Ani kesilme: Hipertansif kriz.
- Mental depresyon riski olan veya TSAD kullananlarda kontraendike.

Alfa-metil Dopa:

- Sedasyon, halsizlik, kabus, laktasyon (hipotalamus dopaminerjik nöron inhibisyonu).
- Uzun dönem kullanım: Rh antijenine karşı ak oluşumu: hemolitik anemi.
- Akut toksik hepatit

BETA BLOKÖRLER

- **Kesilme Sendromu:** Sinirlilik, taşikardi, anjina, KB artışı.
- Myokardial rezervde azalma: Sınırdaki dekompanse KY alevlenme. Karvedilolda bu oran % 6 (**NEJM 1996;334:1349**)
- Ancak uzun dönem çalışmalar BB lerin sistolik KY de survi artırdığını ve diyastolik kalp yetmezliğinde iyileşme sağladığını göstermiştir.
(**MERIT-HF: metoprolol ZOC, MOCHA,PRECISE ve COPERNICUS: karvedilol, CIBIS: bisoprolol, BEST: bucindolol**)

- Periferik vaküler rezistansta artış; vasküler yetersizlik.
- Astım ve DM kontrolünde bozulma.
- Plazma Tg konsantrasyonunda artış ve HDL konsantrasyonunda azalma (propranolol)
- MSS: Bitkinlik, mental depresyon, uykusuzluk, kabus görme.
- GİS: Diyare, kabızlık, bulantı, kusma.

Negatif Kronotropik Etki:

- Hasta sinüs sendromu, 2-3 derece AV blokta kontraendike.
- Özellikle dijital veya CCB alanlarda ciddi bradiaritmi.

Hipoglisemi:

- Epinefrinin B reseptör aracılıklı glukoneogenetik etkisini engelleyerek.
- Hipogliseminin nöroglikopenik semptomlarını baskılayabilir.(anksiyete,terleme, çarpıntı)
- B1 selektif, ISA olan BBlokerlerde ve karvedilolde bu etki daha az

(BMJ 1976;2:7, JAMA 1997;2:40, Ann Intern Med 1997 ;126:955)

Depresyon, Yorgunluk ve Cinsel Disfonksiyon:

- İleri sürülen bu yan etkiler BB ilaçların beklenenden daha az kullanılmasına neden olmuştur (Am J Med 2001;110s7A:68)
- Yorgunluk ve cinsel disfonksiyonda hafif artış dışında depresif semptomlar üzerinde ise belirgin bir etkilerinin olmadığı göstermiştir. (JAMA 2002 ; 288 : 351).
- 96 hastalık bir çalışma atenolol un erektil disfonksiyon etkisinin bu etkinin bilinmesine bağlı anksiyeteden kaynaklandığını saptamış.(Eur Heart J 2003;24:1928)

Hiperkalemi:

- Epinefrinin B₂ reseptörler üzerindeki etkisi ECF potasyumun hücre içi girişini uyarır.
- Özellikle nonselektif BB lerde K yüklemesi, ağır egzersiz, hipoaldesteronizm ve ESRD gibi durumlarda oluşur.(labetolol, propranolol)
- Atenolol gibi selektif BB lerde bu etki daha az.

Kilo alımı:

- Sistematik bir analiz: BB kullanan grup HT hastalarda özellikle ilk aylarda ort: 1.2 kilo artış olduğu saptanmış. (**Hypertension 2001;37:250**).

ANA pozitifleşmesi:

- Belirgin bir romatolojik semptom olmaksızın propranolol, atenolol, asebutolol ve labetolol için % 10 dan fazla hastada gözlenmiş. (**Am J Cardiol 1966, Clin Pharmacol Ther 1982;31:555**)

ALFA BLOKÖRLER

- **Prazosin, tetrazosin, doxazosin:** Refleks taşikardi ve ilk doz senkopu sık olup eşzamanlı BB kullanımını gerekli olabilir.
- **Fentolamin:** Alfa 2 AR negatif feedback bozulmasına bağlı kardiyak stimülasyon taşikardi, ciddi aritmiler ve myokardial iskemiye neden olabilir.
- **Fenoksibenzamin:** Postural hipotansiyon, MSS semptomları : yorgunluk sedasyon, bulantı.

Ganglion-blokörü

- Toksisitesi nedeniyle kullanılmamaktadır.
- **Trimethaphan:** Sempatik ve parasempatik postgangliyonik nöronlardaki nikotinik kolinergik reseptörlerin kompetitif blokörü.
- Kapasitans damarlarda kan göllenmesi, hızlı etki ve belirgin hipotansiyona yol açabilir.

Yan Etkileri:

- (1) Sempatoplejiye bağlı postural hipotansiyon ve seksüel disfonksiyon.
- (2) Parasempatopleji: Kabızlık, idrar retansiyonu, ağız kuruluğu, glokom presipitasyonu gibi.

Nörotransmitter sentez/ salınımını etkileyenler.

Rezerpin:

- Mg^{2+} ve ATP bağımlı biyojenik amin geri alımını engeller.
- NE , serotonin ve dopaminin tükenmesine yol açar.
- Etki tüm nöronlarda ve geri dönüşümsüz. Santral ve periferik etkili olup KO ve PVR'ı azaltır.
- Etkin ancak ciddi YE mevcut. 0.05 mg dozda diüretikle kombine kullanılır. Etkisi çok uzun olup ilaç dolaşımından temizlendikten sonra da sürer.

Yan Etki/ Toksikite:

- MSS e kolaylıkla geçerek **mental depresyon ve parkinson benzeri semptomlara** yol açabilir. Gastrik asit sekresyonunu uyarıp **peptik ülser aktivasyonu** yapabilir.

Guanetidin, Guanedrel:

Etki Mekanizması

- 1. Sempatik sinir sonlanmalarında NE salınımını bozar.
- 2. Sinir sonlanımlarındaki NE depolarını tüketir.

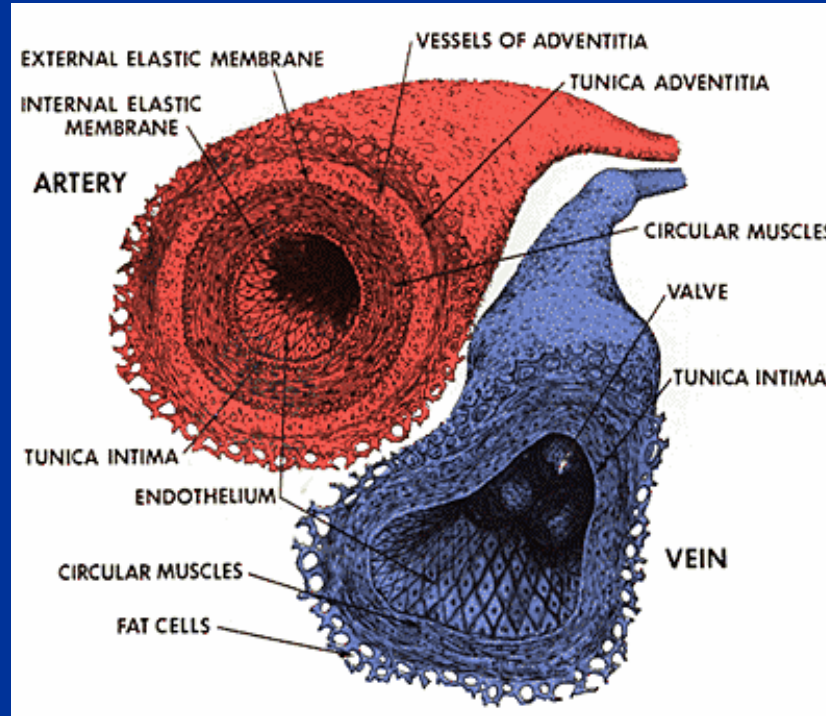
■ Yan Etki / Toksikite:

- (1) Sodyum ve su retansiyonu
- (2) Postural hipotansiyon, MSS ve kardiyak kan akımında azalma.
- (3) Erkeklerde ejakulasyonda gecikme. GİS motilite artışı ve diyare.
- (4) Uzun süre kullanımda efektör düz kas hücrelerinde süpersensitivite. Bu yüzden semptomimetik ajanlarla birlikte ve feokromositomada kullanımı tehlikeli.
- (5) TSAD gibi ilaçlar ile birlikte kullanılmamalı.

Direk Vazodilatörler:

Etki Mekanizması: Arteriyollerde ve venüllerde düz kasları gevşetirler.

- Hidralazin, minoksidil ve diazoksit K^+ kanallarını açarak istirahat membran potansiyelini stabilize eder.
- Na-nitroprussid hücresel C-GMP yi artırarak düz kas gevşetici etki gösterir.



YAN ETKİ VE TOKSİSİTE:

- Refleks taşikardi, sodyum retansiyonu, nitroprussid için siyanid entoksikasyonu.
- Minoksidil: 4 haftadan uzun kullanımda hipertrikoze yol açar. Bu yan etkisi nedeni ile erkeklerde kellik tedavisi için kullanılır (Rogaine®).

Kalsiyum Kanal Blokörleri (KKB)

- Tümü L-tipi kalsiyum kanallarını bloke eder.
- İlk tanımlanan molekül fenilamin (1958),
- Takiben Verapamil: Açık zincirli papaverin analogu (1962),
- Nifedipin: (1967) de tanımlanmış.
- Kalsiyum antegonisti tanımı yeni bir ilaç olarak: (1969)

NON-DİHİDROPRİDİNLER:

- Kalsiyum kanallarının sitozolik kısmına bağlanırlar.
- **Difenilalkilaminler: Verapamil;** kalsiyum kanal tipi seçiciliği düşük. Arterioller düz kaslar ve kalp kası üzerine etkili.
- **Benzotiyazepinler: Diltiazem;** Verapamile benzer etkili ancak karyak ileti ve kontraktilite üzerine daha az etkiye sahip.
- Bu iki grup vasküler geçirgenliği azaltıcı etkiye de sahiptir.
- Vazodilatör etkileri daha zayıf ancak **kardiyak kontraktilite ve iletiyi deprese edici etkileri daha belirgin.**

Dihidropiridinler:

- Vasküler kalsiyum kanallarına affiniteleri kardiyak Ca kanallarından daha fazla. Ca kanallarına eksternal yüzden bağlanırlar.

1. Kısa etkili: Nifedipin (sıvı içeren kapsül)

2. Uzun etkili hafif kardiyodepressan: Felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin GITS ve nisoldipin.

3. Uzun etkili ve kardiyodepressan olmayan:
Amlodipin, lacidipin, lerkadipin, barnidipin.

KKB YAN ETKİLERİ

- Yan etkiler kullanılan ajana bağılı değişmekle beraber potent vazodilatör olanların %10-20 sinde **Baş ağrısı, halsizlik, baş dönmesi, flushing ve periferik ödem** yan etkilerinden bir veya fazlası görülebilir.
- **Kabızlık** en fazla verapamil ile %12-42 arasında bildirilmiş. (NEJM 1982;307:1709-10; Hypertension 1983;5:125-9)
- Verapamil ve diltiazem KKY, SA veya AV nodal bloklarda ve BB alanlarda kullanılmamalı.

Periferik (ayak bileđi) Ödem:

- Arteriolar vazodilatasyon: Sistemik KB nın kapillere daha fazla yansıması.
- Lenfatik damarların fazık kontraksiyonlarında azalma.
(**NEJM 1979;300:316, Microvasc Resc 1983;26:182-92**)
- Sık olarak ilaç kesilmesini gerektirebilir. (**Prescr J 1991;31:4-6**).
- Nifedipin(%17), amlodipin (%14.7), felodipin (%30), barnidipin (%2.1), isradipin (%1.9).
- **Barnidipin** amlodipin ve nitrendipine göre eşit etkinliğe sahip ancak periferik ödem, çarpıntı, diyare ve cilt döküntüsü gibi yan etkileri daha azdır (**Blood Pressure Suppl 1998:1:15-21**).

Kalp yetmezliği:

- Negtaif inotropik etki ve sempatik aktivite artışı nedeni ile kısa etkili DHP ajanların kullanımından kaçınılmaktadır.
- Ancak uzun etkili DHP ler: amlodipin, felodipin, barnidipin sistolik disfonksiyonlu KY de anjina ve HT tedavisi için kullanılabilirler. **(Am Heart J 2000;139:185)**

Post MI:

- Erken dönemde yüksek doz nifedipinin mortaliteyi artırdığı saptanmış. Bu etki belirgin hipotansiyonu ve sempatik aktivasyonu gelişen hasta grubuna sınırlıdır **(Circulation 1995;92:1326; Lancet 1995;346:767)**.
- Verapamil ve diltiazemde postMI mortalite açısından anlamlı azalma saptanamamış.

MI riskinde artış:

- Yüksek doz Nifedipin(>30mg), diltiazem (>180mg) veya verapamil (>240mg) gibi kısa etkili ajanları kullanan Ht hastalarda MI relatif riskinde 1.6 kat artış saptanmış.(JAMA 1995;274:620).
- Ancak bu risk düşük dozlarda diğer antihipertansiflerden farksız bulunmuş.

Kanser Riskine artış :

- Verapamil ve nifedipinin yaşlı hasta populasyonunda doza bağımlı çeşitli kanser tiplerinde 1.7 kat artış rapor edilmiş (**Lancet 1996;348:493**).
- Ancak daha sonra yapılan epidemiyolojik gözden geçirmelerde bu verilerin gerçeği yansıtmadığı ve güvenilir olmadığı saptanmıştır. (**Arch Intern Med 2001;161:1145**)

KKB ile Diğer Tanımlanmış Yan Etkiler:

- Geçici böbrek fonksiyon bozukluğu (nifedipin, lasidipin)
- Aşırı diürez ve noktüri (nifedipin)
- ABY (alerjik TİN e bağlı: Diltiazem)
- Parotitis (sublingual nifedipin ve nikardipin)
- Tat alma bozukluğu (nifedipin)
- Diyare (Nifedipin, isradipin)
- Özafajial disfonksyon (nifedipin, isradipin, diltiazem)
- Kolonik pseudoobstruksyon
- İnce barsak obstr.
- İdiyosenkratik hepatit, granülomatöz hepatit.
- İmpotans, menstruel irregularite
- Tronbositopeni, kanama
- Geçici retinal iskemi, katarakt
- Parkinsonizm, depresyon, kas krampları

ACE inhibitorleri:

- Kaptopril, enalapril, enalaprilat, lizinopril, benazepril, fosinopril, moexipril, kinapril and ramipril.
- Kaptopril, enalaprilat ve lisinopril aktif, diğerleri prodrugdır.

Etki Mekanizmaları: ACE nin kompetitif inhibisyonu.

- (1) Ang II oluşumunu azaltırlar;
- (2) Bradikinin düzeyini artırırlar.
- (3) Azalmış vazokonstriksiyon, azalmış su-sodyum retansiyonu ve artmış vazodilatasyon.

ACE İNHİBİTÖRLERİ YAN ETKİLERİ

- **Kaptopril: SH grbu ile ilişkili:** döküntü, nötropeni, tat alma boz., nefrotik sendrom.
- **Direk veya indirek olarak Ang II azalması ile ilişkili:** Hipotansyon, akut böbrek yetmezliği, hiperkalemi, gebelikle ilişkili sorunlar.
- **Kinin yıkımında azalma:** Öksürük, anjiyoödem, anaflaktoid rx.
- **Fetotoksik:** Gebelikte kontraendike

HİPOTANSİYON:

- Özellikle hipovolemik, kalp yetmezlikli, bazal renin düzeyi yüksek hastalarda.
- ONTARGET: Ramipril ve/veya Telmisartan alan hastalar: zayıflık, halsizlik ve senkop YE hipotansiyonla ilişkili bulunmuş, %1.7 hastada ilaç kesilmesini gerektirmiş (NEJM 2008;358:1547).

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ:

- Genellikle hafif ve geri dönüşümlü.
- Bilateral renal arter stenozu, hipertansif nefroskleroz, KKY, PKBH ve KBY de ciddi ve ilerleyici olabilir.
- ONTARGET: % 1.9 hastada serum kreatinini 2 katına ulaşmış, % 0.7 hastada ramiprilin kesilmesi gerekmiş.
- Riskli hastalarda renal fonksiyonlar 3. ve 5. günde gözden geçirilmeli (**BMJ 1990;301:1197**)
- %95 in üzerindeki renal arter darlığında renal arter trombozu. (**Nephron 1991;57:230**)

HİPERKALEMİ:

- Ang II deki azalmaya sekonder aldesteron sentezindeki azalma ile ilişkili
- ACE inhibitörü veya ARB kullanımına sekonder hiperkalemi (>5.5 meq/l) insidansı %3.3 olarak bildirilmiş (ONTARGET).
- Renal yetmezlik, DM, Potasyum tutucu diüretikler, NSAID kullanımını ve yaşlılık riski artırır.
- Düşük doz riski azaltabilir.
- Rezidüel renal fonksiyondan bağımsız olarak hemodiyaliz hastalarında da hiperkalemi riski mevcuttur.

ÖKSÜRÜK/ BRONKOSPAZM:

- Kuru öksürük ACE inhibitörü kullanan hastaların % 5-20 sinde bildirmiş.
- 29 çalışmalık bir meta analizde ACE inhibitörüne bağlı öksürük sıklığı %9.9 (Ann Intern Med 2008;148:16).
- ONTARGET: Ramipril alan hastaların %4.2 sinde ilaç bırakma nedeni.
- 1-2 hafta ile 6 ay arası başlangıçlı
- Kadınlarda daha sık
- Çinlilerde (Hong Kong) % 50
- Tedavi kesildikten sonra 1-4 günde geçer, 4 haftaya kadar devam edebilir.
- Astmalı hastalarda daha sık değil ancak bronkospazma eşlik edebilir (BMJ 1994;308:18)
- Substans P ve kinin metabolizmasının bozulması, prostoglandin üretiminde artış ve solunum yollarındaki C fiberlerin uyarılması ile oluşur
- Araşidonik asit yolağı aktivasyonu ve tromboksan üretimindeki artışa bağlı bronkokostrüksiyonu uyarabilir.
- Genetik yatkınlık ?

Anjiyoödem / Anaflaktoid reaksiyonlar:

- Anjiyoödem nadir ancak fatal bir yan etkidir
- ONTARGET: ramipril ile %0.3 sıklık.
- Anaflaktoid rxn özellikle yüksek akımlı PAN diyaliz kullanımı sırasında hemodiyaliz hastalarında görülebilir

Anjiyotensin-II reseptör antagonistleri

- **Lozartan** (FDA 1995) ilk onay alan non-peptide AT-II reseptör antagonistidir.
- Diğer non-peptide antagonistler: **Kandesartan, irbesartan, telmisartan, eprosartan, zolasartan and valsartan.**
- **Saralazin:** AT-II reseptörünün peptid analogu ve kompetitif inhibitörü. Parsiyel agonistik etki, oral etkinliği yok.

Etki Mekanizması:

- Kompetitive AT-II reseptör (Tip 1) inhibisyonu
- AT-II vazokonstriktör etkisinin blokajı
- Aldosteron salınım blokajı.
- Etki AT-II etkisinin blokajına özgün olup bradikinin metabolizmasını etkilemez.

Anjiyotensin-II reseptör antagonistleri

YAN ETKİLER

- Öksürük: %1.1-4.2
- Anjiyoödem % 0.1 (ONTARGET; telmisartan)
- Astım hastalarında bronkokonstruksyonu indüktlemez.
- Hipotansyon: ONTARGET: telmisartan %2.7 vs ramipril %1.7
- Gebelikte kontraendike (Ang II ve metabolit üretiminde artış).

ACE inhibitörü / ARB yan etki kıyaslaması: (ONTARGET)

- Hiperkalemi, ABY ve senkop insidansları benzer.
- İlaç bırakma telmisartanda daha az
- Ramipril öksürük ve anjiyoödem YE daha fazla
- Telmisatanda semptomatik hipotansiyon daha sık.
- ARB+ACE kombinasyonu alanlarda; sadece ACEI alan gruba göre: Hipotansiyon, senkop, renal disfonksiyon, hiperkalemi ve toplam mortalite daha fazla
- KBH ve proteinüri tedavisi için iki ilacın kombinasyonu ??

Direk Renin İnhibitörü: ALİSKİREN

- Mart 2007 FDA onayı almış ilk oral direk renin inhibitörü.
- Etkinliği diğer antihipertansiflerle benzer.
- Valsartan ile kombinasyonunda hiperkalemi riskinde artış.
- Diyare %2
- Anjiyoödem.
- Gebelikte kontraendike.

Ang II Aşısı;

- Subkutan anti-ang II aşısının 72 hasta üzerinde 4-8 hafta kullanımda ABPM de 9/4 mm-Hg düşüş yaptığı saptanmış
- Yan etki: Flu-like sendrom.

Vazopeptidaz İnhibitörü:

Omapatrilat:

- Hem ACE hem ANP nin endojen metabolizmasını sağlayan nötral endopeptidazı inhibe eder
- ACE inhibitöründen daha etkin ancak anlamlı düzeyde anjiyoödem yapıcı etkisi mevcut.