

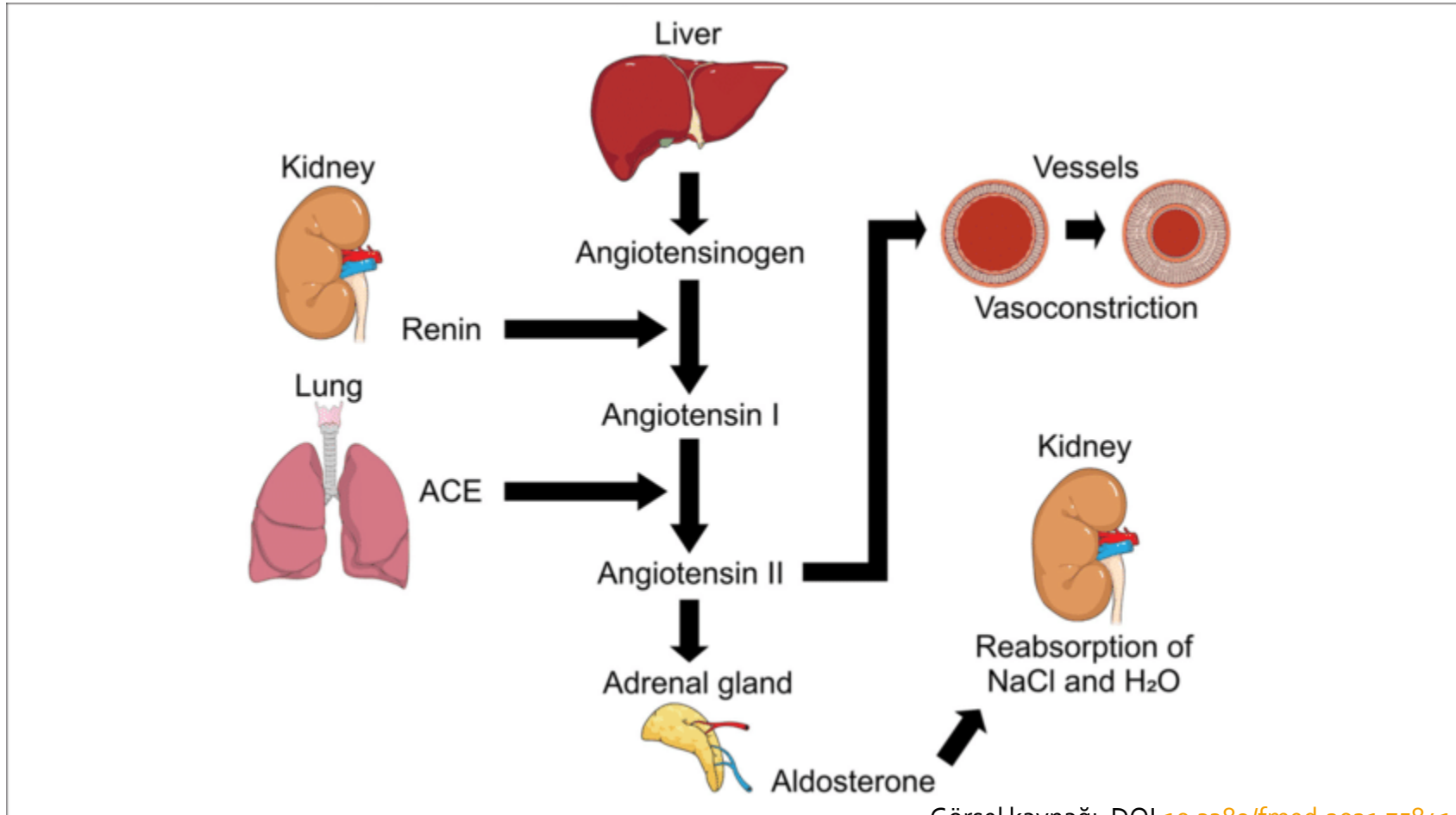
RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEMİ İNHİBİTÖRLERİ

- ACE İNHİBİTÖRLERİ (ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ)
 - ARB (ANJİYOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ)
 - RENİN İNHİBİTÖRLERİ

RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)

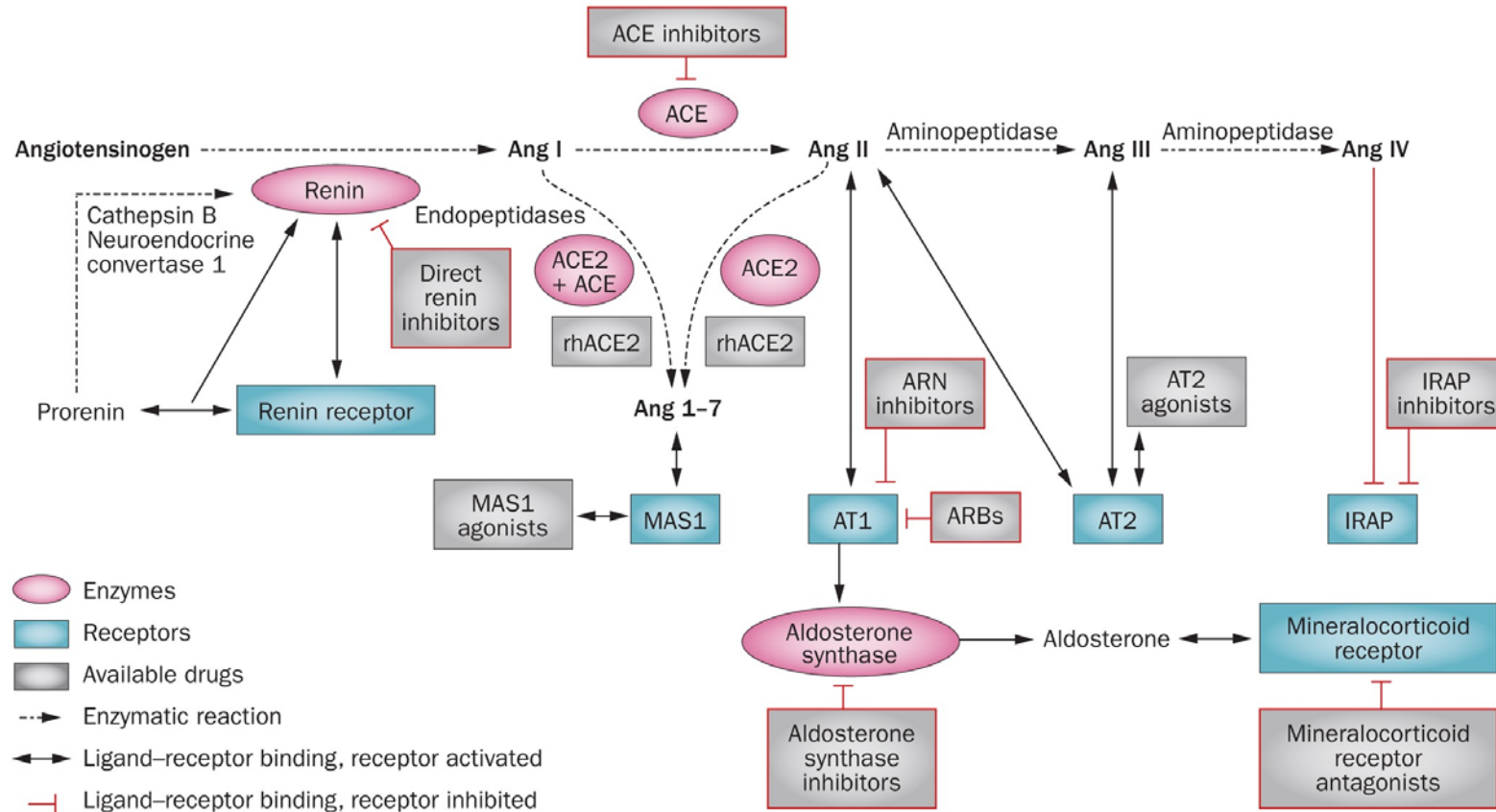
- Renin Angiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) renal, kardiyak ve vasküler fizyolojide önemli rol oynamaktadır.
- En güçlü vazodaktif anjiyotensin peptidi olan **anjiyotensin-II (Ang-II)** kan basıncının düzenlenmesinde, aldosteron salınmasında, renal tübüllerden Na⁺ geri emiliminde, elektrolit ve sıvı homeostazında görev alır.
- **Renin**, Ang-II'nin üretilme hızının esas belirleyicisidir.
- Ang-I **ACE inhibitörü** ile Ang-II'ye dönüştürülür. Ang-II ve Ang-III benzer etkilere neden olurlar; aldosteron salgılanmasını eşit güçte uyarırlar.

RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)



Görsel kaynağı: DOI:[10.3389/fmed.2021.758414](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.758414)

RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)



RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)

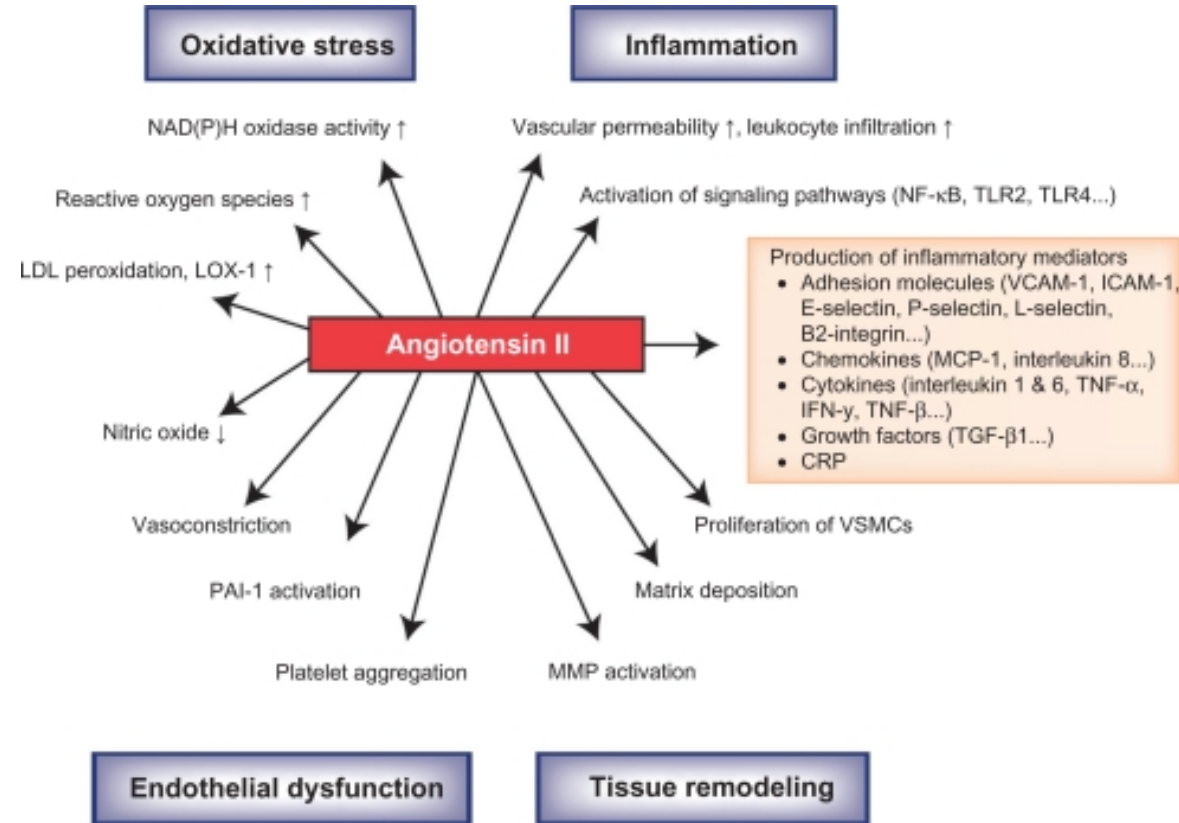
- Ang-II ve Ang-III, **AT₁** ve **AT₂** olarak özgül reseptörlere bağlanırlar. Ang-II'nin bilinen biyolojik etkilerinin çoğuna **AT₁** reseptörü aracılık etmektedir.
- **AT₁** reseptörlerinin uyarılması damar düz kası, endotel hücreleri ve kardiomyositlerin büyümesine ve bölünmesine neden olur. Bu reseptörlerin uyarılması oksidatif stres oluşturur. Uzun süreli aşırı RAS etkinliği sonucu endotel işlev bozukluğu sonucu patolojik durumlar ortaya çıkar.
- **AT₂** reseptörlerin hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi bazı patolojik durumlarda etkinliği artmaktadır.
- AT₂ reseptörler, AT₁ reseptörlerin **doğal fizyolojik antagonisti** gibi davranış gösterirler.

RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)

AT ₁	AT ₂
<ul style="list-style-type: none">✓ Vazokonstrüksiyon✓ Renal Na⁺ geri emiliminde artış✓ Damar düz kaslarının proliferasyonu✓ Enflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu✓ Kardiak hipertrofi✓ Kardiak kontraksiyon✓ Aldosteron sentezi ve salgılanması✓ Vazopressin salgılanmasında artış✓ Renal kan akımında azalma✓ Renal renin salgılanmasının inhibisyonu✓ Periferik sempatik aktivitede artış✓ Santral sempatik aktivitenin düzenlenmesi✓ Santral ozmotik kontrol✓ Hücre-dışı bağ doku oluşumu✓ Oksidatif stres✓ Endotel işlev bozukluğu	<ul style="list-style-type: none">✓ Vazodilatasyon✓ Renal Na⁺ geri emiliminde azalma✓ Mitogeneziste azalma✓ Enflamasyonda azalma✓ Myosit hipertrofisinde azalma✓ Kardiak fibroziste azalma✓ Fetal doku gelişimi✓ Apoptozis

RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)

- Anjiyotensinlerden fizyolojik ve farmakolojik etki olarak en fazla inceleneni **anjiyotensin-II (Ang-II)**dir. **Ang-II** kalp, damar ve adrenal korteksi önemli oranda etkiler.



Görsel kaynağı: DOI:[10.2147/VHRM.S20737](https://doi.org/10.2147/VHRM.S20737)

RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)

ANJİYOTENSİNİN FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

➤ KARDİOVASKÜLER SİSTEM

- Anjiyotensin akut ve kronik olarak **kan basıncını yükseltir**. Akut etkisi ile direkt damarlarda ve kalp kasında kontraksiyon; kalp hızında ve sempatik tonusta artış yapar. Kronik etkileri ise hipertrofi ve yapısal değişiklikler sonucu renal fonksiyonların etkilenmesi ve aldosteron salgılanmasının uyarılmasını kapsar.
- Güçlü **vazokonstrüktördür**. Arteriyolleri ve prekapiler sfinkterleri büzerek total periferik damar direncini artırır; kan basıncı yükselir.
- Kapiler permeabiliteyi **artırır**.
- Kalp üzerine **pozitif inotrop ve kronotrop** etki yapar.

RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)

ANJİYOTENSİNİN FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

➤ SİNİR SİSTEMİ

- Sempatik sinir sistemini SSS ve periferik sinirler düzeyinde etkiler. Sempatik sistem stümlasyonuyla **noradrenalin sentezini artırır**. Adrenerjik uçlarda noradrenalin geri alımını inhibe eder.
- Vazomotor merkez üzerindeki etkisiyle baroreseptör refleks yayının duyarlılığını azaltır.
- Anjiyotensinin beyin dokusu içine enjeksiyonu **dipsojenik** etki yapar; su içmeyi artırır, bununla beraber **Na iştahı artar**; tuzlu yeme isteği doğar.
- Hipofizden **vazopressin ve ACTH** salgılanmasını artırır.

RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)

ANJİYOTENSİNİN FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

➤ BÖBREKLER

- **Aldosteron, vazopressin ve sempatik sistem** vasıtasıyla böbrekleri dolaylı yoldan etkilediği gibi doğrudan da etki etmektedir. İdrar atılımını azaltır, renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını azaltır, renal tübüllere doğrudan etki ederek Na⁺ ve Cl⁻ geri emilimini artırır.
- **Renal vazokonstrüksiyon** yapar ve böbrekte sempatik aktiviteyi artırır.

RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)

ANJİYOTENSİNİN FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

➤ ADRENAL KORTEKS

- Adrenal kortekste aldosteron sentezi yapan hücreler anjiyotensine oldukça duyarlıdır. Anjiyotensin, kan basıncını etkilemeyecek dozlarda bile **aldosteron sentezini ve salgılanmasını artırır.**
- **Ang-II ve Ang-III** aldosteron salgılanmasının **en güçlü uyararı ve düzenleyicisidir.**
- Hiponatremi ve hiperkalemi aldosteron salgılayan hücrelerin anjiyotensinlere duyarlılığını **artırır.**

RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)

ANJİYOTENSİNİN FİZYOLOJİK VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

➤ HÜCRE PROLİFERASYONU

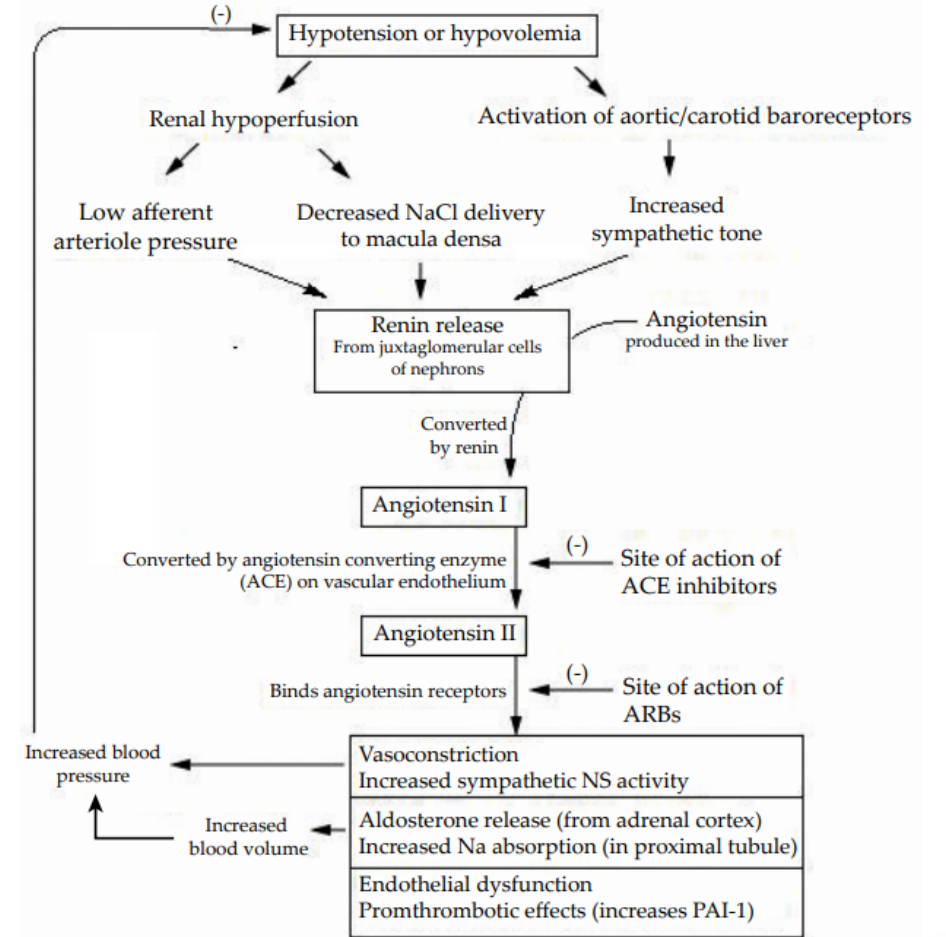
- Anjiyotesin hücre proliferasyonuna neden olarak uzun sürede doku ve organlarda **hipertrofi ve fibrozise** neden olur. Organlarda yapısal değişiklikler görülür.

➤ PROİNFLAMATUVAR ETKİ

- Monosit ve makrofajların aktivasyonunu ve dokuya geçişini uyararak **iltihaba** yatkınlık oluşturur.

RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)

- Arteriyel kan basıncı Na^+ atılmasının esas belirleyicisidir. Anjiyotensin diyetle alınan günlük Na^+ miktarına göre böbreklerden Na^+ atılım hızını düzenleyerek Na^+ alımının kan basıncını değiştirmesinin önüne geçer.
- Na^+ alımı arttığında hipervolemi olur, başta kan basıncı kısa süre artar, renin ve kandaki anjiyotensin düzeyi azalır. Na^+ alımı azaldığında ise tam tersi olur.
- Kan basıncı yükseldiğinde renal kan basıncı da artar; basınç diürezisi olur ve natriürez artar.



Görsel kaynağı:

<https://www.researchgate.net/publication/314184883>

RENİN-ANJİYOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS)

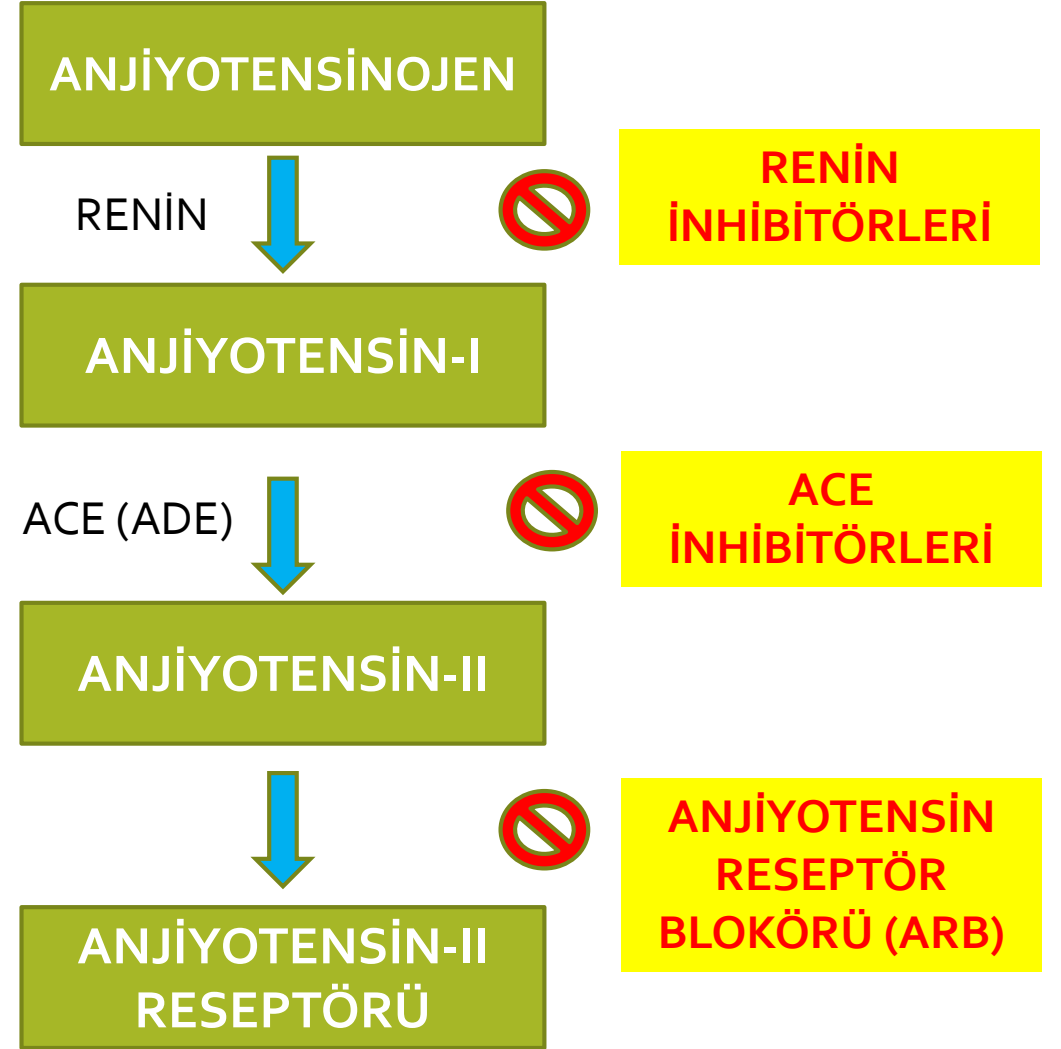
TEDAVİDE KULLANIMI

Anjiyotensin oluşumunu veya etkisini engellenerek renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aracılığıyla 3 mekanizma üzerinden tedavide kullanılırlar:

1. ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ACE, ADE) İNHİBİTÖRLERİ
2. ANJİYOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ (ARB)
3. RENİN İNHİBİTÖRLERİ

RENİN-ANJİYOTENSİN- ALDOSTERON SİSTEMİ (RAAS) ÜZERİNDEN ETKİ EDEN İLAÇLAR

1. ANJİYOTENSİN
DÖNÜŞTÜRÜCÜ
ENZİM (ACE, ADE)
İNHİBİTÖRLERİ
2. ANJİYOTENSİN
RESEPTÖR
BLOKÖRLERİ (ARB)
3. RENİN İNHİBİTÖRLERİ

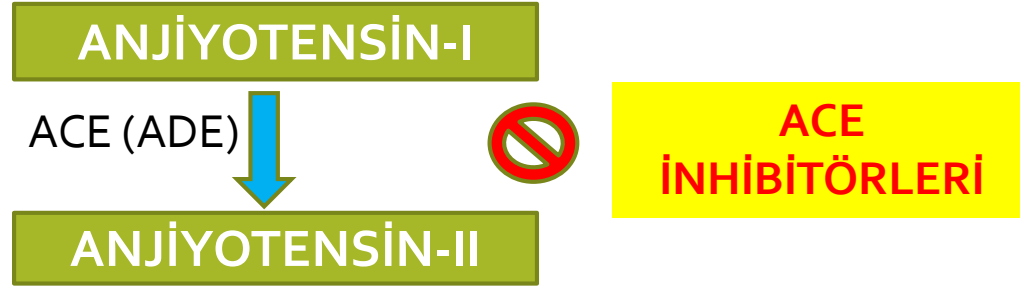


ACE İNHİBİTÖRLERİ

ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ACE, ADE)
İNHİBİTÖRLERİ

ACE İNHİBİTÖRLERİ

- ACE inhibitörlerinin RAAS üzerinden Ang-I'in Ang-II'ye dönüşümünü inhibe eder.



- Ang-II'nin plazma ve dokulardaki düzeyi azalır ve damarlarda genişleme olur.
- **Arteriyollerde vazodilatasyon sonucu total periferik damar rezistansı azalır ve arteriyel kan basıncı düşer.**
- **Böbrek kan akımı artar, aldosteron salgılanması azalır; diüretik ve natriüretik etki görülür.**
- Diğer antihipertansiflere göre genellikle daha pahalı ilaçlardır. Yan etki potansiyeli açısından diğer antihipertansiflerden daha elverişlidir.

ACE İNHİBİTÖRLERİ

ANTİHİPERTANSİF ETKİNLİK

- Tedavi başlangıcında yaptığı basınç düşmesi oldukça belirgindir. Hastanın başlangıçtaki plazma renin etkinliği değeriyle ACE inhibitörlerinin akut verilişteki oluşan hipotansif etki doğru orantılıdır. Ancak bu ilişki uzun süre verildiklerinde geçerli değildir. Renin düzeyi ne olursa olsun bütün hipertansiyon türlerinde kan basıncını düşürürler.
- Hastadaki **Na+ dengesi ve kan hacmi** antihipertansif yanıtta önemli rol oynar. ACE inhibitörlerine başlangıçta yeterli yanıt vermeyen hastalarda düşük Na+ diyeti veya diüretik ile kombinasyon tedavisi uygulandığında antihipertansif etkinlik artar.
- **Diyabetik nefropati ve buna bağlı proteinürisi olan hastalarda** hipertansiyon tedavisinde ilk tercihtir.

ACE İNHİBİTÖRLERİ

ANTİHİPERTANSİF ETKİNLİK

- ACE inhibitörleri ile uzun süreli tedavide -özellikle ilerlemiş hipertansiyon hastalarında- antihipertansif yanıt azalır. Başlardaki yanıtın sürdürülmesi için diğer antihipertansif ilaçlarla kombinasyon tedavi yapılır.
- Hafif hipertansiyonda **monoterapi** şeklinde uygulanabilir.
- Hafif hipertansiyonlu hastalarda monoterapi ile istenen sonuç alınamazsa diüretik ilaç ile kombine verilir. Diüretik almakta olan hastalarda kan basıncı anjiyotensine yüksek derecede bağımlı hale gelir bu nedenle ACE inhibitörlerinin kan basıncını düşürücü etkinliğine olan **duyarlılığı artar**. Önceden diüretik alan hastanın tedavisine ACE inhibitörü ekleneceği zaman **hipotansiyondan korunmak** için başlangıçta düşük dozla tedaviye başlanır. Sodyum diyeti yapan, diyalize giren, kalp yetmezliği olan hastalar hipotansiyona daha elverişlidir. Hiperkalemi riskinden dolayı potasyum tutucu diüretik ile kombine edilmez.

ACE İNHİBİTÖRLERİ

- Hafif ve orta dereceli hipertansiyonda etkinlikleri diüretiklere, beta blokörlere ve sempatolitiklere göre görece daha azdır. Ancak yan etkisi diğerlerinden düşüktür.

ACE İNHİBİTÖRLERİNİN DİĞER ANTİHIPERTANSİFLERE GÖRE AVANTAJLARI

- ✓ Kalp debisini **düşürmezler**; kalp hızında belirgin değişiklik yapmazlar.
- ✓ Kan, beyin ve renal kan akımını azaltmazlar hatta artırabilirler. Glomerüler filtrasyon hızını **azaltmazlar**.
- ✓ Kardiyovasküler hemodinamiği düzenleyen lokal ve refleks mekanizmalarını bozmazlar; hatta düzeltebilirler.
- ✓ Baroreseptör kontrol mekanizmasının **kan basıncına duyarlılığını** olumlu olarak ayarlarlar.

ACE İNHİBİTÖRLERİ

ACE İNHİBİTÖRLERİNİN DİĞER ANTİHİPERTANSİFLERE GÖRE AVANTAJLARI

- ✓ Yapabilecekleri hipotansyon ortostatik değildir.
- ✓ Diğer ilaçlarda görülen uyuşukluk, depresyon, glikoz ve lipid metabolizmasının bozulması, egzersiz kapasitesinde azalma ve hipovolemi gibi yan etkiler görülmez.
- ✓ Hipokalemi yapmazlar. (**Hiperkalemi** yapabilirler)
- ✓ Ürik asit reabsorpsiyonunu azaltırlar; ürik asit atılımını artırırlar.
- ✓ Koroner hastalıklar, diabetes mellitus, periferik damar hastalıkları, bronşiyal astım ve gutta **kontrendike değildirler.**
- ✓ Bilinmeyen bir mekanizma ile hastanın kendisini iyi hissetmesine neden olur; bazen öfori yapar.
- ✓ Böbreği hipertansiyonun olumsuz etkilerinden korur.

ACE İNHİBİTÖRLERİ

ACE İNHİBİTÖRLERİNİN DİĞER ANTİHİPERTANSİFLERE GÖRE AVANTAJLARI

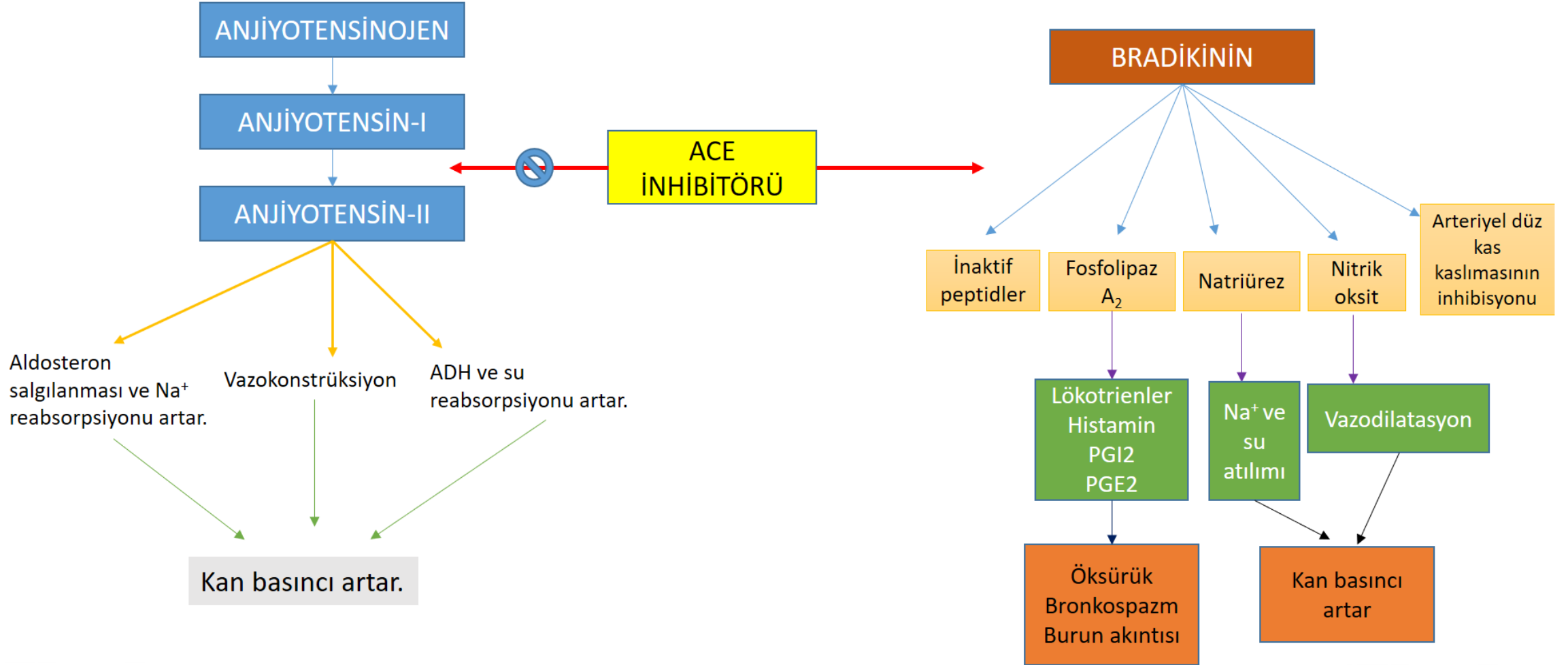
- ✓ Diyabetik nefropatililerde gelişen **proteinüriyi azaltırlar**; diyabetik nefropatiye karşı koruyucu özellik gösterir.
- ✓ Diyabetik hastalarda **damar koruyucu ve böbrek koruyucu** etkinliği vardır.
- ✓ Glikoz toleransını ve dokuların **insüline duyarlılığını artırırlar**.
- ✓ Diyabet gelişme riskini azaltırlar.
- ✓ Hiperkolesterolemiye bağlı endotel disfonksiyonunu **yavaşlatırlar**.
- ✓ Akut myokard infarktüsü sırasında hastada hipotansiyon yoksa mümkün olduğunca erken verilmesi (ilk 24 saat içinde) ve en az 5-6 hafta verilmeye devam edilmesi, mortaliteyi, sol ventrikül disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliği, sol ventrikülde küresel genişleme ve infarktüslü bölgede genişleme olma risklerini azaltır.

ACE İNHİBİTÖRLERİ

- ACE inhibitörleri aynı zamanda vazodilatör kinin peptid olan **bradikinin** yıkımını inhibe eder; bradikinin düzeyi artar. Nitrik oksit ve prostasiklin üretimi de artar. Bu da ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkinliğine katkı sağlamaktadır.

Metabolizasyonunun bozulması sonucu biriken bradikinin **öksürüğe** sebep olabilir.

Bu nedenle ACE inhibitörü kullananlarda **kuru öksürük** görülebilir.



ACE İNHİBİTÖRLERİ

YAN ETKİLERİ (**KURU ÖKSÜRÜK**)

- ACE inhibitörlerine özgü yan etki **öksürüktür**. ACE inhibitörü kullanan hastalarda yaklaşık **%5-35** arasında değişen oranlarda yan etki olarak öksürük görülmektedir.
- ACE inhibitörü kullanan hastalarda ortaya çıkan öksürük tablosu **kuru öksürük** şeklinde olur; öksürüğün şiddeti **kişiden kişiye göre değişir**; bazı kişilerde hafif öksürük şeklinde olurken bazı kişilerde ilacı kesmeyi gerektirecek kadar ciddi boyutlara varabilir. Öksürüğün şiddeti, ilacı kullanan hastaların yarısından fazlasında ilaç kesmeyi gerektirecek düzeyde olabilmektedir. Öksürük, özellikle gece uykusundaki gibi **hasta yatar pozisyonunda olduğunda** daha rahatsız edici boyutlara çıkmaktadır.
- Öksürük, ilaca başladıktan **hemen sonra** ortaya çıkabildiği gibi **bir yıl sonra** bile gelişebilmektedir.

ACE İNHİBİTÖRLERİ

YAN ETKİLERİ (**KURU ÖKSÜRÜK**)

- Kullanılan ACE inhibitörünün dozu ile öksürük gelişimi arasında bir bağlantı **yoktur**. Nadiren, ilaca bağlı öksürüğü olan hastalarda dozun azaltılması ile beraber öksürük yakınmalarında da azalma olduğu bildirilmiştir ancak genel olarak öksürük yan etkisi, ilacın her dozunda ortaya çıkabilir.

ACE inhibitörü kullanımı sırasında öksürük gelişimi açısından bazı kişiler daha risklidir. **Kadın** hastalarda; özellikle menopoz sonrası kadınlarda risk, **erkeklerden 2-3 kat fazladır**. **Yaşlı hastalarda** kullanıldığında risk daha fazladır. Etnik köken bakımından ise **Uzakdoğu ve Afrika** kökenli daha yüksek oranda öksürük olduğu gösterilmiştir. Öte yandan astım ve KOAH gibi akciğer hastalıkları, ACE inhibitörüne bağlı öksürük gelişimi için herhangi bir risk artışına neden olmazlar.

ACE İNHİBİTÖRLERİ

YAN ETKİLERİ (**KURU ÖKSÜRÜK**)

- ACE inhibitörüne bağlı ciddi öksürük gözlenen hastalarda, hekim tarafından başka antihipertansif tedaviye geçilebilir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden etki gösteren diğer bir ilaç olan **anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB)** bradikinin artışına neden olmadıkları için **kuru öksürük yapmazlar**.
- ACE inhibitörlerine bağlı öksürük, genellikle ilaç kesildikten sonra yaklaşık **1-4 hafta içerisinde** ortadan kaybolmakla beraber bazı hastalarda ilaç kesildikten sonra **aylarca** bile devam edebilmektedir. Kuru öksürüğün tedavisinde yaygın olarak kullanılan antitüssifler, ACE inhibitörüne bağlı öksürüğün tedavisinde çok fayda sağlamazlar.

ACE İNHİBİTÖRLERİ

YAN ETKİLERİ (**KURU ÖKSÜRÜK**)

Hasta Eğitimi

ACE inhibitörü kullanan hastaya yan etki olarak öksürük yapabileceği ile ilgili hasta eğitimi yapmak çok önemlidir. ACE inhibitörü kullanan hastada inatçı kuru öksürük görüldüğünde eğer eczacı onu bu yan etki olabileceği konusunda uyarmamışsa 'ilaç bana iyi gelmedi' diyerek ilacı kendi kendine bırakabilir bu da hipertansiyon tedavisini başarısız kılarak kan basıncı yükselmesine bağlı pek çok olumsuz duruma yol açabilir. O nedenle hastaya bu ilacın bazı hastalarda kuru öksürük yaptığını, onda da görülebileceğini, bunun ilacın bir yan etkisi olduğunu ve eğer öksürük yaşam kalitesini bozacak kadar şiddetlenirse doktoruna gitmesini söylemeliyiz.

ACE İNHİBİTÖRLERİ

DİĞER YAN ETKİLERİ

- **Hiperkalemi** yapabilirler. Böbrek yetmezliği ya da diyabeti olan veya potasyum tutucu diüretik, potasyum desteği, β blokör ya da NSAİİ kullanan hastalarda hiperkalemi daha belirgin olur.
- Hastalarda ilk dozdan sonra **hipotansiyon** görülebilir. Tuzdan yoksun, çoklu antihipertansif ilaç kullanmakta olan veya konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- İki taraflı renal arter darlığı olan, var olan tek böbreğin arterinde darlık olan, kalp yetmezliği olan veya diyare ya da diüretiklere bağlı hacim eksikliği olan hastalarda **akut böbrek yetmezliği** yapabilir. Bilateral arter stenozunda kontrendikedir.

ACE İNHİBİTÖRLERİ

DİĞER YAN ETKİLERİ

- Fetüs üzerinde kısmen **fötal hipotansiyona** bağlı olarak olumsuz yan etkiler oluşturur. Fötal ölüm, ölü doğum, büyüme geriliği, yenidoğan hipotansiyon ve neonatal ölüm sıklığını artırır. Gebelik tanısı konduğunda ACE inhibitörlerinin kullanımı hemen sonlandırılmalıdır. Gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir.
- Bazen, kaşıntılı olabilen ancak kendiliğinden ya da antihistaminiklerle geçebilen makülopapüler **cilt döküntüsüne** neden olurlar.
- Nadiren **anjiyoödem** yapabilir.
- Nadiren **geri dönüşlü** olarak disguzi (tat almada değişiklik veya kayıp) , nötropeni, glukozüri (hiperglisemi yokken idrara glikoz çıkması) ve hepatotoksisiteye neden olabilirler.

ACE İNHİBİTÖRLERİ

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

- Antiasitler ACE inhibitörlerinin biyoyararlanımını azaltabilirler.
- NSAİİ'ler ACE inhibitörlerine antihipertansif yanıtı azaltabilirler.
- Potasyum tutucu diüretikler ve potasyum destekleri ACE inhibitörlerinin oluşturduğu hiperkalemiyi şiddetlendirebilirler.
- ACE inhibitörleri digoksin ve lityumun plazma düzeylerini artırabilir ve allopurinole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarını şiddetlendirebilirler.
- Kapsaisin (Kırmızı acı biberin içindeki madde) ACE inhibitörlerinin oluşturduğu öksürüğü kötüleştirebilir.

ACE İNHİBİTÖRLERİ

**ACE
İNHİBİTÖRÜ
ETKEN
MADDELER**

Kaptopril

Enalapril

Lisinopril

Benazepril

Kinapril

Delapril

Fosinopril

Perindopril

Ramipril

Silazapril

Trandolapril

Zofenopril

Kaptopril

- İlk bulunan oral ACE inhibitörüdür.
- Ön ilaç şeklinde değildir.
- Kan basıncındaki düşme **15-30 dk** içinde başlar; 60-90 dakikada maksimum düzeye çıkar ve **6-8 saat** sürer.
- Hipertansiyon tedavisinde gerektiğinde **tiyazidlerle** kombine edilir; tiyazid kaptoprilin antihipertansif etkinliği potansiyalize edilirken kaptopril de tiyazidin hipokalemi yan etkisini önler.
- En sık görülen özel yan etkisi **ciltte mobiliform-makülopapüler döküntü ve geçici tat kaybı (aguzia)**dır.
- Yüksek dozda nadiren proteinüri yapar.

Enalapril

- Mide bağırsak kanalından iyi absorbe edilmediği için **ön ilaçtır.**
- Karaciğerde aktif haline dönüşmesi gerektiği için kan basıncı üzerine etkisi kaptoprilden daha geç başlar; **1-2 saat** sonra başlar ve kaptoprilden daha uzun süre devam eder; **12-16 saat** sürer.
- Ağır olgularda tiyazidlerle kombine edilebilir.
- Kaptopril gibi ciltte döküntü, tat kaybı ve proteinüri yapabilir ancak daha seyrek görülmektedir.

Lisinopril

- Ön ilaç değildir.
- Eliminasyon yarılanma ömrü görece uzundur; yaklaşık 12-13 saat.
- Oral olarak yavaş ve tam olmaksızın emilir.
- Plazmadaki doruk derişimlere yaklaşık 7 saatte ulaşılır. Böbreklerden değişmemiş şekilde atılır.

Benazepril

- Ön ilaçtır.
- Yarılanma ömrü yaklaşık 10-11 saattir.
- Akciğerler dışında dokularda birikmez.
- Oral yolla hızla ve tam olmayan şekilde (%37) emilir ve hem idrara hem de safraya atılır.

Fosinopril

- Oral yolla yavaş ve tam olmayan şekilde emilir.
- Hem idrar hem safraya atılır.
- Plazmadaki doruk derişimlerine yaklaşık 3 saat içinde ulaşır.
- Yarılanma ömrü yaklaşık 11.5 saattir; klerensi böbrek bozukluğundan belirgin olarak etkilenmez.

Trandolapril

- Trandolaprilin oral yoldan bir dozu gıda tarafından azaltılmaksızın emilir ve plazma trandolapril (%10 biyoyararlanım) ile trandolaprilat (%70 biyoyararlanım) düzeyleri oluşturur.
- Trandolapril, trandolaprilat'a ve idrara (%33, en çok trandoprilat) ve dışkıya (%66) geçen etkisiz metabolitlerine metabolize olur.
- Trandoprilat 10 saatlik bir başlangıç $t_{1/2}$ 'sinin (eliminasyonun başlıca bileşeni) ve bunu izleyen daha uzun bir yarılanma ömrünün olduğu iki-evreli eliminasyon kinetiği sergiler.
- Trandoprilat'ın atılımı hem renal hem hepatik yetmezlik tarafından azaltılır.

Kinapril

- Ön ilaçtır.
- Kinapril hızlıca emilir (doruk derişimlere 1 saatte ulaşılır) ve oral emilimin (%60) hızı gıda tarafından azaltılabilir.
- Kinaprilat ve kinapril'in diğer minör metabolitleri idrara (%61) ve dışlaya (%37) atılır.
- Karaciğer işlevi azalmış olan hastalarda kinapril'in kinaprilat'a dönüşümü azalır.

Ramipril

- Ramipril hızla emilir (doruk derişimlere 1 saatte ulaşılır) ve oral emiliminin (50-60%) derecesi değil hızı besinler tarafından azaltılır.
- Ramipril, ramiprilat'a ve başlıca böbrekler tarafından uzaklaştırılan etkisiz metabolitlerine metabolize edilir.
- Ramiprilat yarılanma ömürleri 2-4 saat, 9-18 saat ve >50 saat olan üç-evreli eliminasyon kinetiği sergiler.

Perindopril

- Ön ilaçtır.
- Perindopril'in oral biyoyararlanımı (%75) besinlerden etkilenmez ancak perindoprilat'ınki yaklaşık %35 azalır.
- Perindopril perindoprilat'a ve başlıca böbreklerden atılan etkisiz metabolitlerine metabolize olur. Perindoprilat yarılanma ömürleri 3-10 saat ve 30-120 saat olan iki-evreli eliminasyon kinetiği sergiler.

MÜSTAHZARLAR

KOMBİNE OLMAYANLAR

ETKEN MADDE	MÜSTAHZARLAR
Benazepril Hidroklorür	<ul style="list-style-type: none">• CIBACEN BOLUNEBİLİR FILM TABLET 10 mg
Enalapril maleat	<ul style="list-style-type: none">• ENAPRIL TABLET 10--20 mg• KONVERIL TABLET 5--10 mg
Fosinopril Sodyum	<ul style="list-style-type: none">• MONOPRIL TABLET 10--20 mg
Kaptopril	<ul style="list-style-type: none">• KAPTORIL TABLET 25--50 mg• KAPRIL TABLET 25 mg
Kinapril	<ul style="list-style-type: none">• ACUITEL BOLUNEBİLİR FILM KAPLI TABLET 5--20--40 mg
Lisinopril	<ul style="list-style-type: none">• RILACE TABLET 5--10--20 mg• SINOPRYL TABLET 5 mg
Perindopril Erbumin	<ul style="list-style-type: none">• SERPERIL TABLET 4--8 mg

MÜSTAHZARLAR

KOMBİNE OLMAYANLAR

ETKEN MADDE	MÜSTAHZARLAR
Ramipril	<ul style="list-style-type: none">• RACE TABLET 10 mg• DELIX PROTECT TABLET 10 mg
Silazepril	<ul style="list-style-type: none">• INHIBACE TABLET 1--2.5--5 mg
Trandolapril	<ul style="list-style-type: none">• GOPTEN KAPSUL 0.5--2 mg• GOPTEN FORTE KAPSUL 4 mg
Zofenopril Kalsiyum	<ul style="list-style-type: none">• ZOPROTEC FILM TABLET 15--30 mg

MÜSTAHZARLAR

KOMBİNE OLANLAR

ETKEN MADDE	MÜSTAHZARLAR
Hidroklorotiyazid Kinapril (Kinapril Hidroklorür)	<ul style="list-style-type: none">• ACCUZIDE FILM TABLET 20 mg/12.5 mg• ACCUZIDE FORT FILM KAPLI TABLET 20 mg/25 mg
İndapamid Perindopril Arjinin	<ul style="list-style-type: none">• BIPRETERAX TABLET 5 mg/1.25 mg• COVERSYL PLUS FILM TABLET 10 mg/2.5 mg--4 mg/1.25 mg--5 mg/1.25 mg• PERIVEL PLUS TABLET 2 mg/0.625 mg -- 4 mg/1.25 mg• SERPERIL PLUS TABLET 4 mg/1.25 mg
Benazepril Hidroklorür Hidroklorotiyazid	<ul style="list-style-type: none">• CIBADREX BOLUNEBILIR FILM TABLET 10 mg/12.5 mg• CIBADREX BOLUNEBILIR FILM TABLET 5 mg/6.25 mg
Amlodipin (Amlodipin Besilat) Perindopril Arjinin (Perindopril)	<ul style="list-style-type: none">• COVERAM FILM TABLET 10 mg/10 mg--10 mg/5 mg --5 mg/10 mg--5 mg/5 mg

MÜSTAHZARLAR

KOMBİNE OLANLAR

ETKEN MADDE	MÜSTAHZARLAR
Hidroklorotiyazid Ramipril	<ul style="list-style-type: none">• DELIX PLUS TABLET 2.5 mg/12.5 mg--5 mg/25 mg--10 mg/25 mg--10 mg/12.5 mg• RACE PLUS TABLET 2.5 mg/12.5 mg --5 mg/25 mg
Hidroklorotiyazid Enalapril maleat	<ul style="list-style-type: none">• ENAPRIL PLUS TABLET 20 mg/12.5 mg• KONVERIL PLUS TABLET 20 mg/12.5 mg
Enalapril maleat Nitrendipin	<ul style="list-style-type: none">• ENEAS TABLET 10 mg/20 mg• ENIT TABLET 10 mg/20 mg
Hidroklorotiyazid Silazapril	<ul style="list-style-type: none">• INHIBACE PLUS TABLET 5 mg/12.5 mg
Fosinopril Sodyum Hidroklorotiyazid	<ul style="list-style-type: none">• MONOPRIL PLUS TABLET 20 mg/12.5 mg--10 mg/12.5 mg

MÜSTAHZARLAR

KOMBİNE OLANLAR

ETKEN MADDE	MÜSTAHZARLAR
Hidroklorotiyazid Lisinopril (Lisinopril Dihidrat)	<ul style="list-style-type: none">• RILACE PLUS TABLET 20 mg/12.5 mg• SINORETIK TABLET 20 mg/12.5 mg• SINORETIK FORT TABLET 20 mg/25 mg
Trandolapril Verapamil Hidroklorür	<ul style="list-style-type: none">• TARKA FILM TABLET 180 mg/2 mg• TARKA FORTE FILM TABLET 240 mg/4 mg• VERAPIN FILM TABLET 180 mg/2 mg• VERAPIN FORTE FILM TABLET 240 mg/4 mg
Enalapril maleat Lerkanidipin Hidroklorür	<ul style="list-style-type: none">• ZANIPRESS FILM TABLET 20 mg/10 mg
Hidroklorotiyazid Zofenopril Kalsiyum	<ul style="list-style-type: none">• ZOPROTEC PLUS FILM TABLET 30 mg/12.5 mg

MÜSTAHZARLAR

KOMBİNE OLANLAR

ETKEN MADDE	MÜSTAHZARLAR
Amlodipin (Amlodipin Besilat) İndapamid Perindopril Arjinin	<ul style="list-style-type: none">• TRIPLIXAM FILM TABLET 5 mg/1.25 mg/5 mg --5 mg/1.25 mg/10 mg--10 mg /2.5 mg/5 mg--10 mg/2.5 mg/10 mg• NORMOTRI FILM KAPLI TABLET 10 mg/1,25 mg/4,07 mg --5 mg/1,25 mg/4,07 mg• NORMOTRI FORT FILM KAPLI TABLET 10 mg/2,5 mg/8,14 mg --NORMOTRI FORT FILM KAPLI TABLET 5 mg/2,5 mg/8,14 mg
Amlodipin (Amlodipin Besilat) Lisinopril (Lisinopril Dihidrat)	<ul style="list-style-type: none">• AMLIPIN FILM KAPLI TABLET 5 mg/10 mg--10 mg/10 mg
Bisoprolol Fumarat Perindopril Arjinin	<ul style="list-style-type: none">• COSIMPREL FILM TABLET 5 mg/5 mg

**ANJİYOTENSİN
RESEPTÖR BLOKÖRLERİ
(ARB)**

ARB

- Anjiyotensin reseptör blokörleri Anjiyotensin-1 (**AT₁**) reseptörlerin **selektif antagonistleridir**. Anjiyotensinle **yarışmaya girerek** reseptöre bağlanmasını antagonize ederler.
- AT₁ reseptörleri anjiyotensinin kardiyovasküler ve diğer pek çok yan etkisinden sorumlu reseptörlerdir; kalp, damar düz kası, böbrek glomerülleri ve tubulusları, adrenal korteks, trombositler, adipositler ve plesantasada bulunurlar.
- ACE inhibisyonu vücutta bu etkiyi yapan başka enzimlerin bulunması nedeniyle anjiyotensin üretimini tam sınırlamaz. Bu nedenle anjiyotensin reseptör blokörleri geliştirilmiştir.

ARB

- Kanda renin düzeyini ve ACE inhibitörlerinden farklı olarak anjiyotensin düzeyini **yükseltirler**; çünkü böbrekte renin salgılayan hücreler üzerinde anjiyotensinin AT₁ reseptörler vasıtasıyla yaptığı baskıyı ortadan kaldırırlar.
- Etkinlikleri ACE inhibitörlerine benzemekle beraber yan etki insidansı daha azdır.
- ARB, ACE inhibitörleri gibi **bradikinin ve diğer kininlerin yıkımlarını inhibe etmez** ve düzeylerini etkileyecek kadar belirgin etki yapmaz. Bu nedenle ACE inhibitörlerinin aksine **kuru öksürük yapmaz.**

ACE inhibitörlerinin bradikinin aracılı anjiyoödem ve kuru öksürük gibi yan etkilerinden dolayı tolere edilemediği durumlarda ARBler kullanılır.

ARB

- **Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve diyabetik nefropatide ACE inhibitörleri kadar etkilidirler.**
- Böbrek kan akımını artırır ve ACE inhibitörlerinde olduğu gibi **diyabetik nefropati ve kronik böbrek yetmezliğinde proteinüriyi azaltır.**
- Hipertansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi durumlarda ACE inhibitörlerinin değiştirilmesi gerekirse ARBler **alternatif olarak kullanılmazlar;** çünkü aynı etkiyi ARBler de gösterir.
- Anjiyotensin reseptör blokörleri ile tedavide RAAS sistemi bloke olduğu için kan basıncı sodyuma fazla bağımlı hale gelir; bu nedenle **düşük Na diyeti antihipertansif etkinliği artırır.** Natriüretik ve diüretik etkileri vardır. Sıklıkla diüretiklerle kombine edilirler.

ARB

YAN ETKİLERİ

- ACE inhibitörlerine göre **daha az yan etki** gösterirler.
- ACE inihibitörlerinin aksine **kuru öksürük ve aniyoödem yapmaz.**
- **Hiperkalemi** yapabilir.
- Döküntü, kaşınma yapabilir.
- Uykusuzluk, depresyon, konfüzyon, kabus ve ajitasyon gibi **nöropsikiyatrik sorunlara** yol açabilir.
- Nadiren hiperglisemi ve karaciğer fonksiyon bozukluđuna neden olabilir.

ARB

YAN ETKİLERİ

- ACE inhibitörlerinin aksine tedaviye başlandığında oluşan aşırı kan basıncı düşmesi olma ihtimali **çok düşüktür.**

- ❖ ACE inhibitörleri gibi **gebelerde ve emzirenlerde kullanımı kontrendikedir.**
- ❖ ACE inhibitörlerinde de olduğu gibi renal arter stenozu olan hastalara verildiğinde **akut böbrek yetmezliğine neden olabilirler;** bu nedenle kontrendikedir.

ARB

ARB

Losartan

Eprosartan

Valsartan

İrbesartan

Tasosartan

Kandesartan

Telmisartan

Olmesartan

Losartan

- Mide-bağırsak kanalından iyi absorbe edilir. Karaciğerde aktif metabolitine dönüşür.
- Plazma proteinlerine **yüksek** oranda (%99) bağlanır ve diyaliz uygulanan hastalarda diyalizata pek geçmez.
- Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6-9 saattir.
- Böbreklerden ve karaciğerden atılır.
- Diğerlerinden farklı olarak **ürik asit düzeyini azaltır**.
- Valsartan, irbesartan, kandesartan, telmisartan, olmesartan ve eprosartan da losartan benzeri, daha yeni olan ilaçlardır.

MÜSTAHZARLAR

KOMBİNE OLMAYANLAR

ETKEN MADDE	MÜSTAHZARLAR
Losartan Potasyum	<ul style="list-style-type: none">• COZAAR TABLET 50--100 mg• SARILEN FILM TABLET 50--100 mg• EKLIPS FILM TABLET 50--100 mg• SARVAS FILM TABLET 50 mg
Eprosartan	<ul style="list-style-type: none">• TEVETEN FILM TABLET 600 mg
İrbesartan	<ul style="list-style-type: none">• KARVEA FILM TABLET 75--150--300 mg• IRDA FILM TABLET 150--300 mg• ARBESTA FILM TABLET 150 mg• REBEVEA FILM KAPLI TABLET 75--150--300 mg• IRBECOR FILM TABLET 150--300 mg• ARBESTA FILM TABLET 300 mg

MÜSTAHZARLAR

KOMBİNE OLMAYANLAR

ETKEN MADDE	MÜSTAHZARLAR
Kandesartan Sileksetil	<ul style="list-style-type: none">• CANTAB TABLET 8--16--32 mg• ATACAND TABLET 8--16--32 mg• TENSART TABLET 8--16 mg• CANDECARD TABLET 8--16 mg• CANDEXIL TABLET 8--16--32 mg• AYRA TABLET 8--16 mg
Olmesartan Medoksomil	<ul style="list-style-type: none">• HIPERSAR FILM TABLET 10--20--40 mg• OLMETEC FILM TABLET 10--40 mg• OLMETEC FILM TABLET 20 mg• OLMYSAR FILM TABLET 20 mg 2

MÜSTAHZARLAR

KOMBİNE OLMAYANLAR

ETKEN MADDE	MÜSTAHZARLAR
Valsartan	<ul style="list-style-type: none">• WANSAAR FILM KAPLI TABLET 80--320 mg• DIOVAN FILM TABLET 80--320 mg• VALCOR FILM TABLET 80--320 mg• CARDOPAN FILM TABLET 80 mg• PREMIUM FILM TABLET 80 mg
Telmisartan	<ul style="list-style-type: none">• MICARDIS TABLET 80 mg• TELVIS TABLET 80 mg

MÜSTAHZARLAR

KOMBİNE OLANLAR

ETKEN MADDE	MÜSTAHZARLAR
Hidroklorotiyazid İrbesartan	<ul style="list-style-type: none">• ARBESTA PLUS FILM TABLET 150 mg/12,5 mg--300 mg/12,5 mg• CO-IRDA FILM TABLET 150 mg/12.5 mg--300 mg/12.5 mg• KARVEZIDE FILM TABLET 150 mg/12.5 mg --300 mg/12.5 mg• IRBECOR PLUS FILM TABLET 300 mg/12.5 mg--150 mg/12.5 mg• REBEVEA PLUS FILM KAPLI TABLET 300 mg/25 mg
Hidroklorotiyazid Kandesartan Sileksetil	<ul style="list-style-type: none">• ATACAND PLUS TABLET 16 mg/12.5 mg• AYRA PLUS TABLET 16 mg/12.5 mg• CANDEXIL PLUS TABLET 16 mg/12.5 mg--32 mg/12.5 mg• CANTAB PLUS TABLET 16 mg/12.5 mg--32 mg/12.5 mg• CO-UCAND FILM TABLET 16 mg/12.5 mg--32 mg/12.5 mg• TENSART PLUS TABLET 16 mg/12.5 mg• CANDECARD PLUS TABLET 16 mg/12.5 mg

MÜSTAHZARLAR

KOMBİNE OLANLAR

ETKEN MADDE	MÜSTAHZARLAR
Hidroklorotiyazid Valsartan	<ul style="list-style-type: none">CARDOPAN PLUS FILM TABLET 160 mg/12.5 mg --160 mg/25 mg--80 mg/12.5 mgCO-DIOVAN FILM TABLET 160 mg/12.5 mg--320 mg/12.5 mg--320 mg/25 mg --80 mg/12.5 mgVALCOR PLUS FILM TABLET 80 mg/12.5 mgWANSAAR PLUS FILM KAPLI TABLET 80 mg/12.5 mg-- 160 mg/25 mgPREMIUM PLUS FILM TABLET 160 mg/12.5 mg --160 mg/25 mg
Hidroklorotiyazid Telmisartan	<ul style="list-style-type: none">MICARDIS PLUS TABLET 80 mg/12.5 mgTELVIS PLUS TABLET 80 mg/12.5 mg
Eprosartan Hidroklorotiyazid	<ul style="list-style-type: none">TEVETEN PLUS FILM TABLET 600 mg/12.5 mg

MÜSTAHZARLAR

KOMBİNE OLANLAR

ETKEN MADDE	MÜSTAHZARLAR
Hidroklorotiyazid Losartan Potasyum	<ul style="list-style-type: none">• EKLIPS FORT FILM TABLET 100 mg/25 mg• EKLIPS PLUS FILM TABLET 50 mg/12.5 mg• HYZAAR FILM KAPLI TABLET 100 mg/12.5 mg -- 50 mg/12.5 mg• HYZAAR FORTE FILM TABLET 100 mg/25 mg• LOSAPRES PLUS FILM TABLET 100 mg/25 mg -- 50 mg/12.5 mg• LOXIBIN PLUS FILM TABLET 100 mg/25 mg --50 mg/12.5 mg• SARILEN PLUS FILM TABLET 100 mg/25 mg-- 50 mg/12.5 mg• SARVASTAN FILM TABLET 50 mg/12.5 mg
Amlodipin Valsartan	<ul style="list-style-type: none">• EXFORGE FILM TABLET 10 mg/160 mg--5 mg/160 mg• COMBISAR FILM TABLET 5 mg/160 mg--10 mg/160 mg• CARDOFIX FILM TABLET 5 mg/160 mg --10 mg/160 mg

MÜSTAHZARLAR

KOMBİNE OLANLAR

ETKEN MADDE	MÜSTAHZARLAR
Amlodipin Olmesartan Medoksomil	<ul style="list-style-type: none">• SEVIKAR FILM TABLET 40 mg/10 mg--40 mg/5 mg• EXCALIBA FILM TABLET 20 mg/5 mg--40 mg/5 mg
İrbesartan Amlodipin	<ul style="list-style-type: none">• IRDAPIN FILM TABLET 150 mg/5 mg -- 300 mg/10 mg• KARVEA DUO FILM TABLET 150 mg/5 mg
Amlodipin Kandesartan Sileksetil	<ul style="list-style-type: none">• TANSIFA TABLET 16 mg/5 mg• CANLOX TABLET 16 mg/10 mg-- 16 mg/5 mg
Hidroklorotiyazid Olmesartan Medoksomil	<ul style="list-style-type: none">• HIPERSAR PLUS FILM TABLET 20 mg/12.5 mg -- 20 mg/25 mg--40 mg/12.5 mg• OLMEDAY PLUS FILM KAPLI TABLET 20 mg/12.5 mg• OLMETEC PLUS FILM TABLET 20 mg/12.5 mg-- 20 mg/25 mg• OMETAN PLUS FILM TABLET 20 mg/12.5 mg --40 mg/12.5 mg

MÜSTAHZARLAR

KOMBİNE OLANLAR

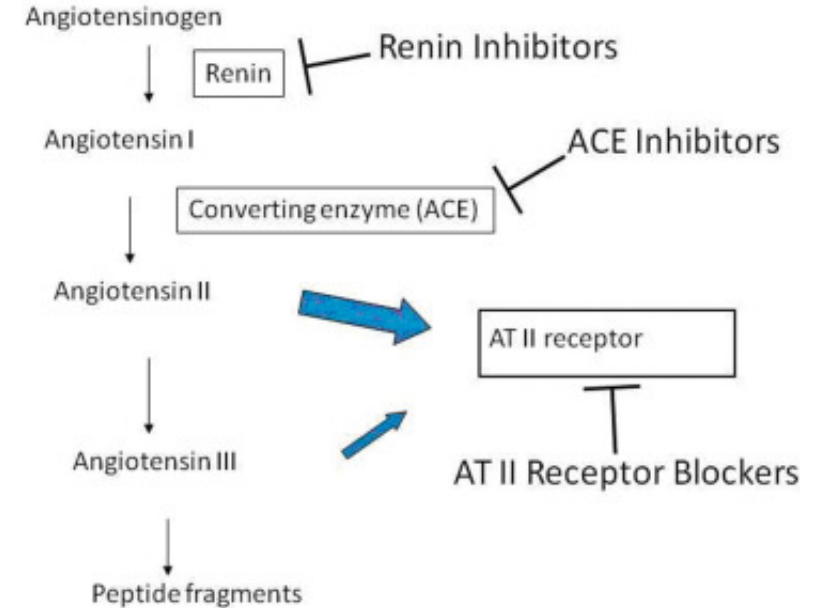
ETKEN MADDE	MÜSTAHZARLAR
Amlodipin Hidroklorotiyazid Telmisartan	<ul style="list-style-type: none">• TELMODIP PLUS TABLET 80 mg/5 mg/12.5 mg
Amlodipin Hidroklorotiyazid İrbesartan	<ul style="list-style-type: none">• IRDAPIN PLUS FILM TABLET 300 mg/10 mg/12.5 mg
Amlodipin Hidroklorotiyazid Kandesartan Sileksetil	<ul style="list-style-type: none">• CANLOX PLUS TABLET 16 mg/10 mg/12,5 mg• TANSIFA PLUS TABLET 16 mg/5 mg/12,5 mg
Amlodipin Hidroklorotiyazid Olmesartan Medoksomil	<ul style="list-style-type: none">• EXCALIBA PLUS FILM KAPLI TABLET 20 mg/5 mg/12,5 mg --40 mg/10 mg/25 mg
Amlodipin Hidroklorotiyazid Valsartan	<ul style="list-style-type: none">• CARDOFIX PLUS FILM TABLET 5 mg/160 mg/25 mg--10 mg/160 mg/25 mg

RENİN İNHİBİTÖRLERİ

Renin İnhibitörleri

- Renini inhibe ederek anjiyotensinojeni; dolayısıyla anjiyotensin üretimini azaltırlar.
- Renin inhibitörü olarak **aliskiren** antihipertansif amaçla geliştirilmiştir.
- Aliskiren, plazma renin aktivitesinde ve Ang-I ve Ang-II düzeylerinde derişime bağımlı bir azalma oluşturur ve bunlar da önemli refleks taşikardi olmaksızın sistemik kan basıncındaki bir azalmayla ilişkilidir.

Inhibitors of the Renin-Angiotensin System



Görsel kaynağı:

<https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/renin-inhibitor>

Aliskiren

- Tek başına ya da diğer antihipertansiflerle kombine halde hipertansiyon tedavisinde kullanımı vardır.
- Aliskiren, **orta-ciddi hipertansiyonda** tek başına tedavide ARB'ler kadar etkilidir. Aliskiren aynı zamanda, hipertansif hastalardaki Sol ventrikül kitlesini azaltarak miyokard yeniden şekillenmesi üzerine yararlı etkiler oluşturur. Bu durum, doğrudan renin inhibisyonunun, hipertansiyonun neden olduğu **son organ hasarını azaltabileceğini** düşündürmektedir.
- Dolaşımdaki AngII düzeylerindeki ve plazma renin aktivitesindeki aliskiren aracılı azalmalar olur, hipertansiyonda kalp-damar sistemi üzerine yararlı etkileri vardır.
- Türkiye'de şuan müstahzarı **yoktur**.

Kaynaklar

- Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji 2. Cilt*, 13. Baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2012.
- Li Moorman R. Whalen K(ed). *Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology*, 6. ed. Çin, Wolters Kluwer, 2015.
- *Goodman ve Gilman'm Farmakoloji ve Tedavi El Kitabı*, 2. baskı, Güneş Tıp Kitabevleri.
- <https://www.tebrp.com/>
- <https://www.nature.com/articles/nrendo.2015.6>
- DOI: [10.2147/VHRM.S20737](https://doi.org/10.2147/VHRM.S20737)
- <https://www.researchgate.net/publication/314184883>