

KALP-DAMAR SİSTEMİNE ETKİLİ İLAÇLAR


Prof. Dr. Özlem Temiz-Arpacı

Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı


7.) Renin-anjiyotensin sistemine etki eden bileşikler

7.a) Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri:

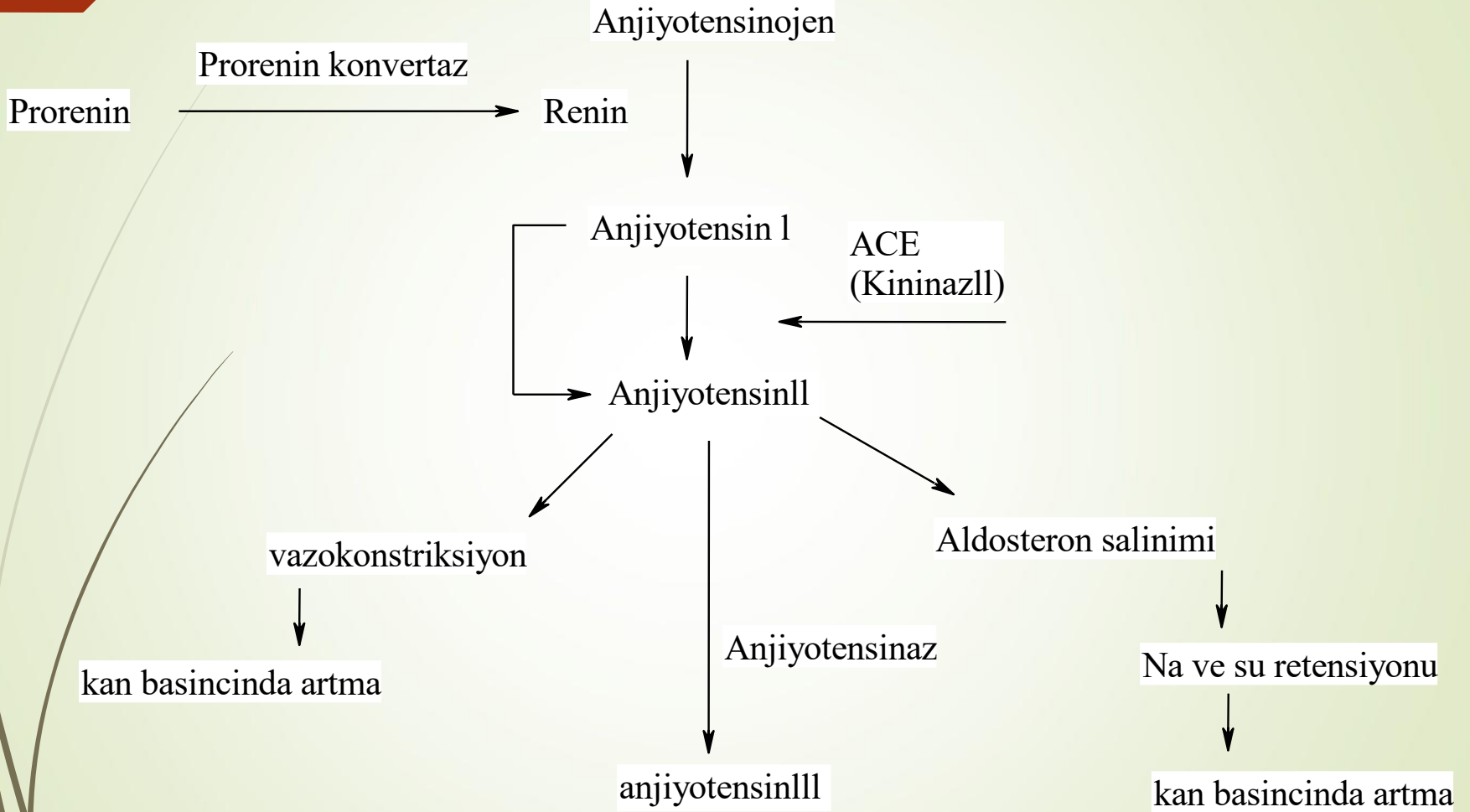
ACE inhibitörleri, kronik konjestif kalp yetmezliğinde de kullanılan ilaçlardır. Hipertansiyon tedavisinde renin-anjiyotensin sistemi aracılığıyla etki eden ilaçlar, ACE inhibitörleri yanı sıra renin inhibitörleri ve anjiyotensin II antagonistleri olarak da etki göstermektedirler.



Anjiyotensinojen, plazmada bulunan α_2 -globülin yapısında bir maddedir. Kesin yapısı bilinmemektedir. Karaciğerde gerçekleşen sentezi, glikokortikoidler ve bir kısım hormonlar tarafından indüklenir. ACE, kininaz II veya dipeptidil karboksipeptidaz olarak da isimlendirilen ve yapısında 1278 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Böbrek, beyin, adrenal bezler ve endotelial hücrelerde bulunan bir glikoproteindir. Bu ise sodyum retansiyonuna neden olur. ACE inhibitörleri, anjiyotensin II oluşumunu engelleyerek, kan basıncını doğrudan etkilerler. Ayrıca adrenal bezlerden aldosteron salgılanmasını azaltırlar. Vücutta bulunan nötral peptidaz enzimi de ACE gibi işlev görür ve peptit hidrolizi yapar. Anjiyotensin II oluşturur. Anjiyotensin II ve III aldosteron salınımını uyarır. Hücre dışı sıvı hacmi ve kan basıncı artar.



Anjiyotensin I, II, III; kan ve dokularda bulunan anjiyotenzinazların etkisiyle parçalanır. Anjiyotensin II, arteriyelleri daraltarak vazokonstriksiyona neden olur. Ayrıca anjiyotensin II'nin aminopeptidazlar etkisiyle 1 mol aspartik asit kaybetmesi sonucu heptapeptid yapısında anjiyotensin III meydana gelir. Anjiyotensinojen tonin denen bir enzim tarafından doğrudan anjiyotensin II'ye yıkılabilmektedir. Böbrek proteolitik enzimi olan ve prorenine prorenin konvertazın etkisiyle oluşan renin, bir endopeptidaz olup anjiyotensinojene etki eder. Sonuçta dekapeptid yapısında anjiyotensin I oluşur; bunun dönüştürücü enzimle reaksiyonu sonucu oktapeptid yapısında anjiyotensin II oluşur. Anjiyotensin I'in presör etkisi olmadığı halde anjiyotensin II presör etkilidir.



Renin-anjiyotensin sistemi

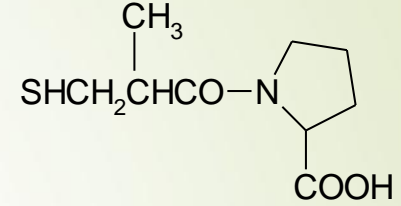
Aşağıda bazı ACE inhibitörü ilaçlar verilmiştir;

Bileşik

Formül

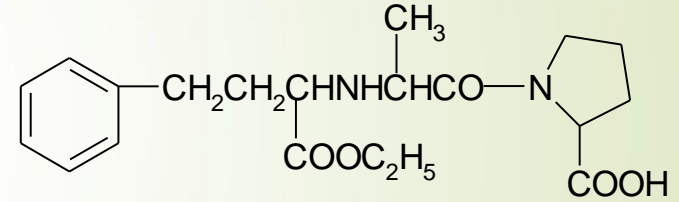
Kaptopril⁺

(2S)-1-(3-merkaptto-2-metilpropiyonil)-L-prolin



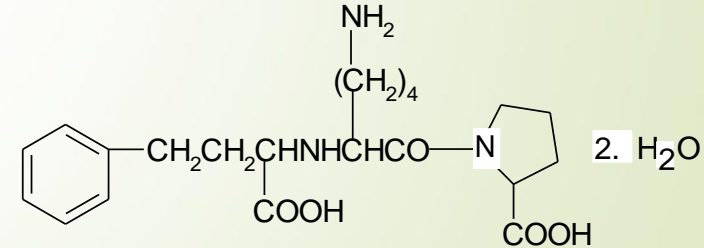
Enalapril⁺

(S)-1-[N-[1-(karbetoksi)-3-fenilpropil]-L-alanil]-L-prolin
1-[2-{{1-Etoksi-1-okso-4-fenilbütan-2-il}amino}
propanoil]pirolidin-2-karboksilik asit



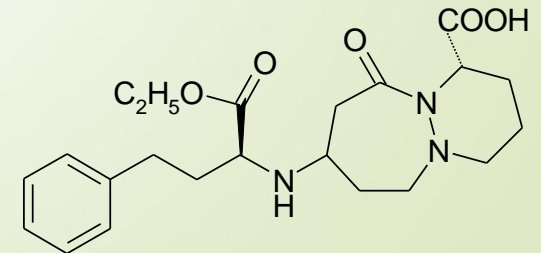
Lizinopril⁺ N olacak

(S)-1-[N²-(1-karboksi)-3-fenilpropil-L-Lizil]-L-prolin dihidrat
Veya (1-[6-Amino-2-(1-karboksi-3-fenil-propilamino)
-hekzanoil]-pirolidin-2-karboksilik asit)



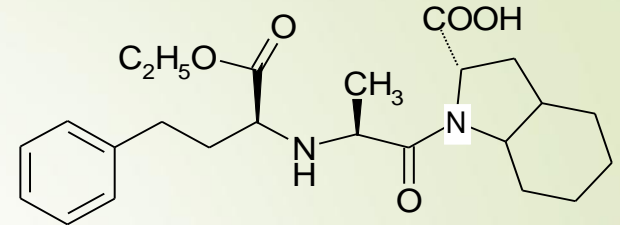
Silazapril⁺

(1S,9S)-9-[[((S)-1-karboksi-3-fenilpropil)amino]-oktahidro-10-okso-6H-
piridazino[1,2-a][1,2]diazepin-1-karboksilik asit 9-etil ester veya
(4S,7S)-7-[[((2S)-1-ethoxy-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl)amino]-6-
oxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydropyridazino[1,2-a]diazepine-4-
carboxylic acid



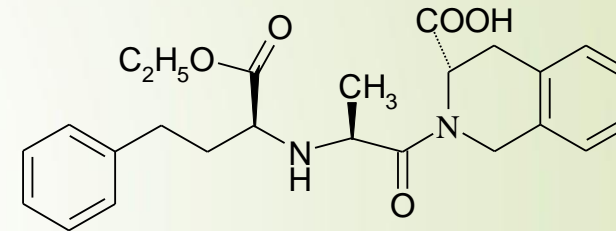
Trandolopril+ **N olacak**

[2S-[1[R*(R*)],2 α ,3 α ,7 α]]-1-[2-[[1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oksopropil]oktahidro-1H-indol-2-karboksilik asit



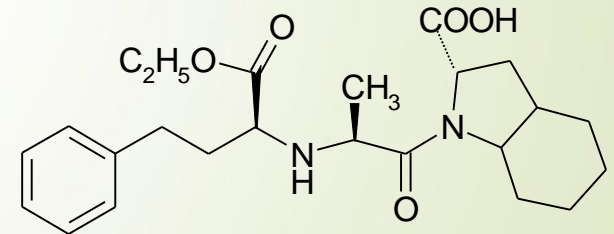
Kuinapril+

[3S-[2[R*(R*)],3R*]]-2-[2-[[1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oksopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-izokinolin karboksilik asit



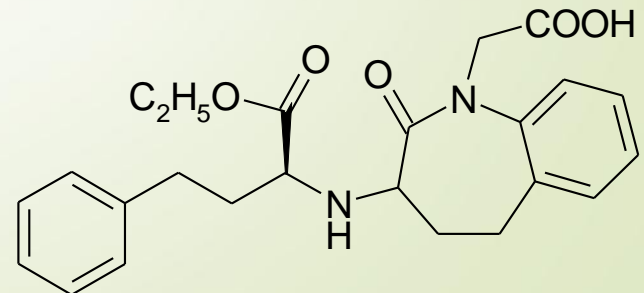
Ramipril+ (**5'li halka**)

[2S-[1[R*(R*)],2 α ,3 α ,6 α]]-1-[2-[[1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oksopropil]oktahidrosiklopenta[b]-pirol-2-karboksilik asit



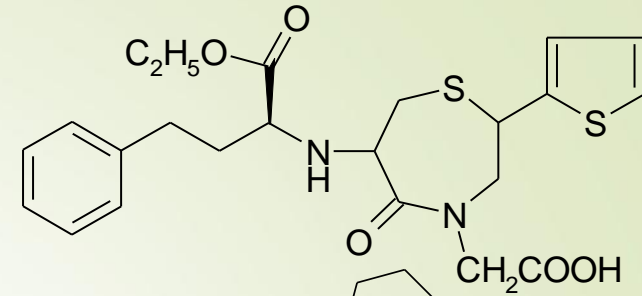
Benazepril+

[S-(R*(R*))]-3-[[1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-okso-1H-1-benzazepin-1-asetik asit



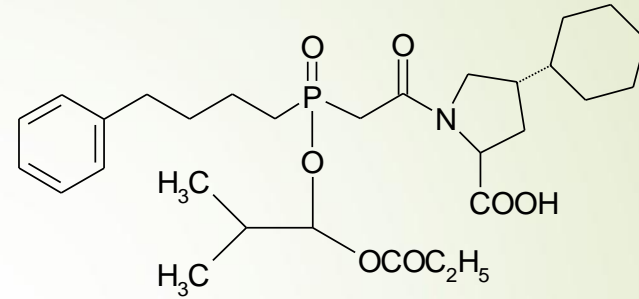
Temokapril+

[2S-[2 α ,6 β (R*)]]-6-[[1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil]amino]heksahidro-5-okso-2-(2-tienil)-1,4-tiyazepin-4-asetik asit



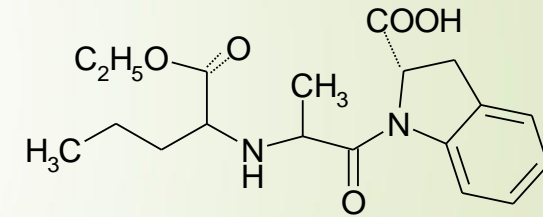
Fosinopril+

[1[S*(R*)],2 α ,4 β]-4-sikloheksil-1-[[[2-metil-1-(1-okso-propoksi)propoksi](4-fenilbutil)fosfinil]asetil]-L-pirolin



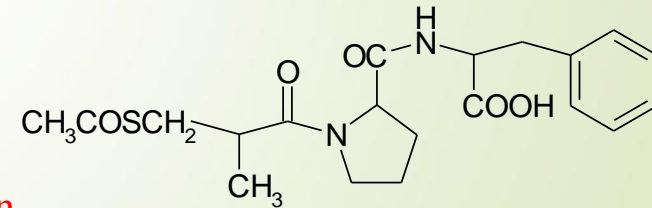
Perindopril+ (sikloheksan olacak)

[2S-[1[R*(R*)],2 α ,3 α ,7 $\alpha\beta$]]-1-[2-[[1-(etoksikarbonil)-butil]amino]-1-oksopropil]oktahidro-1H-indol-2-karboksilik asit



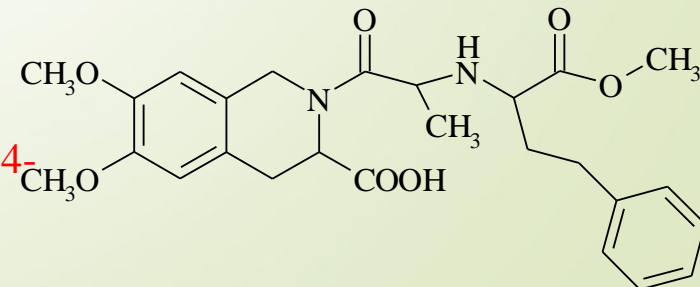
Alacepril+

(S)-N-[1-[3-(asetiltiyo)-2-metil-1-oksopropil] -L-prolil]-L-fenilalanin



Moeksipril+

2-[2-[[1-(etoksikarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-oksopropil]-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoksi-3-isokinolin karboksilik asit



Kaptopril+ KAPRİL® tb. 25 mg [MUSTAFA NEVZAT], **KAPTORİL®** tb. 25-50mg [DEVA]

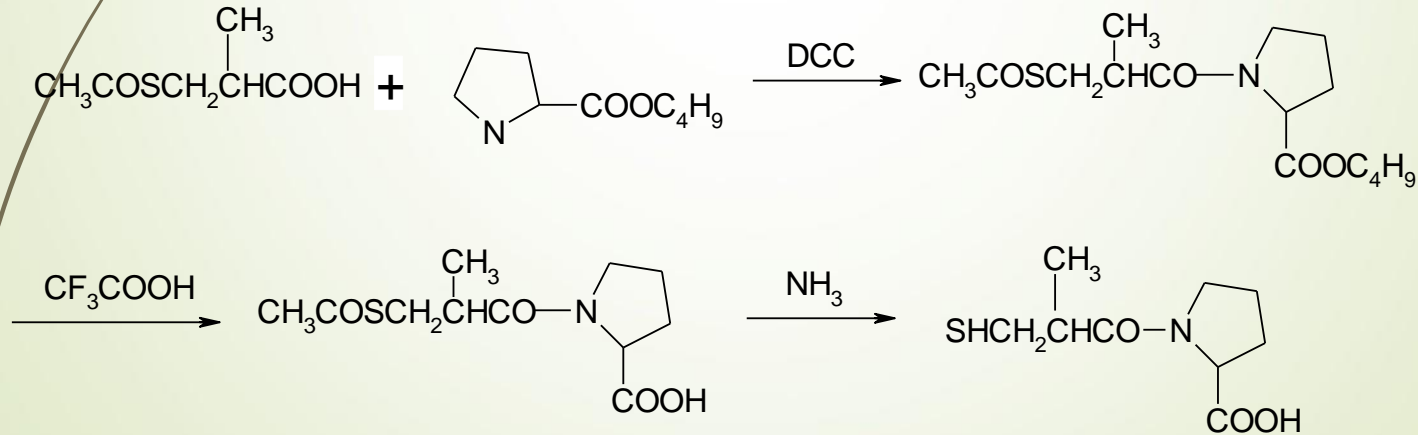
İlk bulunan ACE inhibitörüdür. Bir ön ilaçtır. Periferik damar direncini azaltarak tansiyonu düşürür. Kan basıncını düzenleyen renin, anjiyotensin I, anjiyotensin II, aldosteron sisteminde inaktif bir madde olan anjiyotensin I'in vazokonstriktör ve adrenal korteks stimülatörü olan anjiyotensin II'ye dönüşümünde rol oynayan çevirici enzim kininaz II'nin aktivitesini inhibe eder. Böylece anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye çevirimi oluşamaz. Buna bağlı olarak yükselen plazma renin aktivitesi reninin serbest kalmasını azaltır ve anjiyotensin II, dolayısıyla aldosteron plazma konsantrasyonlarında azalma izlenir. Yani ACE enzimiyle etkileşerek bu enzimi işlev göremez hale getirir. Kaptoprilin enzimle olan etkileşmesinde çinko iyonlarının rol aldığı bilinmektedir. Merkapto grubu çinko iyonuna bağlanırken amid karbonili hidrojen bağı oluşturur. **Böylelikle tiyol grubunun yaratacağı yan etkiler bloke edilmiş olur.**

Pirolin grubunun asit fonksiyonu ise elektrofilik merkez oluşturur. Esansiyal ve renal hipertansiyon vakaları, uygulanan çeşitli antihipertansif tedavilere cevap vermeyen inatçı hipertansiyon vakaları, konjestif kalp yetmezliği durumlarında kullanılır. Uzun etkili olup periferik damar direncini azaltarak etkisini gösterir. Yan etkileri renal bozukluklar, nötropeni, deri döküntüsü ve öksürüktür. Oral yoldan uygulanır. GİS'de hızla emilir. Besinlerle alındığında absorpsiyonu %25-40 oranında azalır. Antihipertansif etkisi 15 dakika içinde başlar. Plazma proteinlerine %25 bağlanır. Plazma yarı ömrü 2 saatten azdır. Hamilelikte emniyetli kullanımı kanıtlanmamıştır. ACE inhibitörleri plasentadan geçtiği için fetusun kan basıncını düzenleyen mekanizmayı bozabilir. Tüm ACE inhibitörleri gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde kullanılmamalıdır. Anne sütüne geçer. Emzirenler dikkat etmelidir. Yemeklerden 1 saat önce aç karna alınmalıdır. İlaç ışıktan korunmalıdır.

Kaptoprilin İlaç Etkileşmeleri:

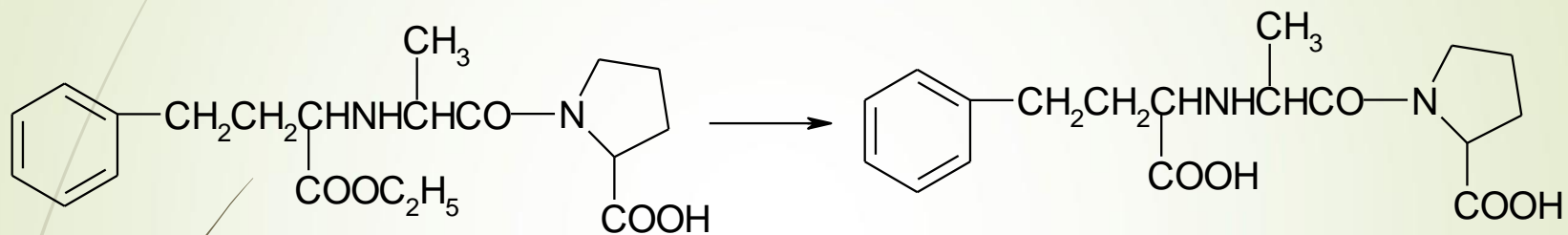
Nonsteroidal antiienflamatuvar ilaçlar özellikle indometasin antihipertansif etkide azaltma yapabilir. Diüretikler, beta blokörler, metildopa, kalsiyum antagonistleri gibi antihipertansif ajanlarla kullanıldığında antihipertansif etki artışı görülür. Potasyum içeren triamteren, spirinolakton gibi maddeler serum potasyum düzeyinin anlamlı ölçüde artışına neden olabilir. Anüri, elektrolit dengesizliği ve tiyazid diüretik duyarlılığı olan hastalarda kaptopril kesinlikle kullanılmamalıdır

Kaptopril+ Sentezi



Enalapril+ ENAPRİL® tb. 5-10-20 mg [SANDOZ], ENALAP® tb. 10mg [SABA], KONVERİL® tb. 5-10-20 mg [NOBEL], RENİTEC® tb. 5-10-20 mg [MERCK SHARP-DOHME], VASOLAPRİL® tb. 10-20 mg [DEVA], ENAPRİL PLUS® tb. (kombine) 20/12.5 mg [SANDOZ], KONVERİL PLUS® tb. (kombine) 20/12.5 mg [NOBEL]

Enalapril bir ön ilaçtır. Kendisi aktif olmayıp organizmada serum esterazlarla hidroliz olarak dikarboksil yapısı taşıyan enalaprilata (enalaprilik asit) dönüşür. Genellikle maleat tuzu şeklinde kullanılmaktadır. Konjestif kalp yetmezliğinde ve renal ve esansiyal hipertansiyonda kullanılır. Oral alındığında %60 absorbe olur. Plazma yarı ömrü 35 saattir. Enalaprilata dönüşür. Enalaprilatın yarı ömrü 11 saattir. Oral olarak aktiftir. Bunun nedeni kolay hidroliz olmamasıdır. Polar karakteri merkezi etkilerini önler. Enzim inhibisyonu gün boyunca sağlanabildiği için günde tek doz olarak verilir. Enalaprilin yan etkileri kronik öksürük ve anjiyoödemdir. Enalapril, vücutta enalaprilata dönüştükten sonra büyük oranda feçesle atılır. Hamilelikte emniyetli kullanımı kanıtlanmamıştır. ACE inhibitörleri plasentadan geçtiği için fetusun kan basıncını düzenleyen mekanizmayı bozabilir. Tüm ACE inhibitörleri gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde kullanılmamalıdır. Anne sütüne geçer. Emzirenler dikkat etmelidir. Yemekle beraber, aç yada tok karna alınabilir.



Enalaprilin İlaç Etkileşmeleri:

Nonsteroidal antiienflamatuar analjezikler (özellikle indometasin), östrojen ve sempatomimetikler antihipertansif etkiyi antagonize edebilirler. Potasyum tutucu diüretiklerle (amilorid, spironolakton, triamteren gibi) kullanılmamalıdır. Diüretikler ve renin salınımına yol açan ajanlarla kullanılması kan basıncında aşırı düşmeye yol açabilir.

Lizinopril+ RİLACE® tb. 5-10-20 mg [SANOVEL], **SİNOPRYTL®** tb. 5-10-20 mg [ECZACIBAŞI-ZENTİVA SAĞLIK ÜRÜNLERİ], **RİLACE PLUS®** (kombine) tb. 20mg-12.5mg [SANOVEL], **SİNORETİK FORT®** (kombine) tb. 20mg-25mg [ECZACIBAŞI İLAÇ SANAYİ], **SİNORETİK FORT®** (kombine) tb. 20mg-12.5mg [ECZACIBAŞI İLAÇ SANAYİ], **ZESTORETİC®** tb. (kombine) 20/12.5 mg [ASTRAZENECA], **ZESTORETİC®** tb. (kombine) 10/12.5 mg [ASTRAZENECA], **ZESTRİL®** tb. 5-10-20 mg [ABDİ İBRAHİM]

Enalaprilatın lizin analogudur. ACE'nin kompetitif antagonistidir. Yarılanma ömrü kaptopril ve enalaprilden daha uzundur. Yavaş absorbe olur. Plazma yarı ömrü yaklaşık 12 saattir. Kendisi aktiftir. İlaç alındıktan sonra etkisi 6. saatte maksimum düzeye erişir ve bu etki 24 saatte sonlanır. Hipertansiyonun kontrolünde ve kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılır. Baş ağrısı, uyku hali, bulantı, kusma, diyare gibi yan etkiler bildirilmiştir. Mutajenik ve teratojenik etkileri bilinmemektedir. Gebelik kategorileri C (birinci trimester) ve D (ikinci ve üçüncü trimesterler)'dir. Emziren kadınlarda kullanımına dikkat edilmelidir.

Lizinoprilin İlaç Etkileşmeleri:

Nonsteroidal antiienflamatuar analjezikler (özellikle indometasin), östrojen ve sempatomimetikler antihipertanif etkiyi antagonize edebilirler. Beta blokörler ve Diüretikler kan basıncında artmaya yol açabilir. Tiazide bağlı hipokalemi ve hiperürisemi gelişimini hafifletir.

Silazapril+ INHIBACE® film kaplı tb. 1-2.5-5 mg [ROCHE], INHIBACE PLUS® film kaplı tb. (kombine) 5/12.5 mg [ROCHE]

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan spesifik ve uzun etkili bir ACE inhibitörüdür. Esansiyel ve renal hipertansiyonun tedavisinde kullanılır. Ayrıca, kalp yetmezliğinin tedavisinde digital ve/veya diüretiklerle beraber kullanılır. Silazapril'in besinlerle birlikte alınması absorpsiyonu biraz geçiktirir. Ve çok hafif azaltır. Doruk plazma konsantrasyonuna alınmasından 2 saat sonra ulaşır. Günde tek doz 1 mg alınması durumunda efektif yarı ömrü 9 saattir. Gebelik kategorisi D'dir. Emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Silazaprilin İlaç Etkileşmeleri:


Kan basıncını düşüren ilaçlarla birlikte kullanıldığında aditif bir etki gözlemlenebilir. Potasyum tutucu diüretikler ve potasyum ilaveleri özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda serum potasyumunu arttırabilmektedir. Diğer ACE inhibitörleriyle olduğu gibi NSAID birlikte kullanımı antihipertansif etkisini azaltabilir. Digoksinle birlikte uygulandığında, digoksinin plazma konsantrasyonlarında artma görülmüştür.

Trandolopril+ GOPTEN Kapsül 0.5-2-4 mg [ABBOTT]

Oral kullanılan ve sülfidril grubu içermeyen ACE inhibitörüdür. Absorbe olduktan sonra karaciğerde deesterifikasyona uğrayarak aktif metaboliti trandolaprilata dönüşür. Trandolaprilat, trandoloprilden 8 kat daha güçlü etkinliğe sahiptir. Hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Miyokard enfarktüsü sonrası görülen ani ölümlerin önlenmesi yönündeki etkinliği azalttığı ve şiddetli kalp yetmezliği gelişimini engelleyebildiği ancak tekrarlayan miyokard infarktüsü riskini azaltmadığı görülmektedir. Hipertansiyon tedavisi için trandolapril ve verapamil'in yavaş salınımlı formunu (verapamil SR) kombine olarak içeren TARKA isimli preparat tedaviye girmiştir. Gebelikte ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Kinapril+ ACUITEL film kaplı tb 5-20-40 mg.[PFIZER]

Oral kullanılan ve sülfidril grubu içermeyen ACE inhibitörüdür. Hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinde kullanılır. Kinapril bir ön ilaçtır. Aktivite gösterebilmesi için deesterifikasyona uğraması böylece aktif metaboliti kinaprilata dönüşmesi gerekir. Kinaprilat ana bileşikten 3 kat daha aktiftir. Günde tek doz alınması antihipertansif aktivite için yeterlidir. Hipertansiyon tedavisi için kinapril (ACE inhibitörü) ve hidroklorotiyazidin (tiyazid yapılı diüretik) kombine preparatları halinde ACCUZİDE ismiyle kullanılmaktadır. Gebelikte döneminde kullanılmamalıdır. Emzirme döneminde dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü anne sütüne geçer.



Ramipril+ BLOKACE tb. 2.5-5-10 mg [FAKO], DELİX entikli tb. 2.5-5-10 mg [SANOFİ-AVENTİS], SANDACE tb. 2.5-5-10 mg [SANDOZ]

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan oral ACE inhibitörüdür. Ramipril inaktif bir önilaçtır. Karaciğerde aktif şekli olan ve antihipertansif etkiden sorumlu ramiprilata dönüştürülür. Günde bir kez alınarak kullanılır. Ramipril ve ramiprilat yan etki profilini etkileyebilecek sülfidril grubu içermezler. Ramipril ayrıca miyokard enfarktüsüne bağı kalp yetmezliğinin tedavisinde de kullanılır. Gebelikte ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Benazepril+ CİBACEN DİVİTAB tb. 10 mg [NOVARTİS], CİBADREX film tb.5/6.25mg-10/12.5 mg [NOVARTİS]

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan oral ACE inhibitörüdür. Aslında bir ön ilaç olup esterazlar tarafından aktif metaboliti benazeprilat'a hidroliz edilir. Benazeprilat uzun etkilidir ve ilacın günde tek doz halinde kullanılmasına olanak verir. Benzapril ve benazeprilat yan etki profilini etkileyebilecek sülfidril grubu içermezler. Besinler absorpsiyon kapsamını etkilemez. İlaç doruk plazma konsantrasyonlarına aç karna 1-2 saatte, tok karna ise 2-4 saatte ulaşır. Aktif benazeprilat metabolitinin oluşması için hepatik olarak metabolize olması gerekir bu sebeple doruk etkisi geç ortaya çıkar. Benazeprilatın efektif yarı ömrü 11-12 saattir. Hipertansiyon tedavisi için benazepril (ACE inhibitörü) ve hidroklorotiyazidin (tiyazid yapılı diüretik) kombine preparatları halinde CİBADREX ismiyle kullanılmaktadır. Gebelikte döneminde kullanılmamalıdır. Emzirme döneminde dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü anne sütüne geçer.

Fosinopril+ MONOPRİL tb. 10-20 mg [BRISTOL-MYERS SQUIBB],
MONOPRİL PLUS tb. 10/12.5-20/12.5 mg [BRISTOL-MYERS SQUIBB]

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan oral ACE inhibitörüdür. Aslında bir ön ilaçtır ve esterazlar tarafından aktif formu fosinoprilat'a hidroliz edilir. Fosinopril, kaptopril veya enaprile göre daha uzun etkilidir. Günde tek doz halinde alınır. Gerek fosinopril gerekse fosinoprilat yan etki profilini etkileyebilecek sülfidril grubu içermezler. %95 plazma proteinlerine bağlanır. Fosinoprilatın yarı ömrü yaklaşık 11.5 saattir. Fosinopril (ACE inhibitörü) ve hidroklorotiyazidin (tiyazid yapılı diüretik) kombine preparatları halinde MONOPRİL PLUS ismiyle kullanılmaktadır. Gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Emzirme döneminde dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü anne sütüne geçer.

Perindopril+ COVERSYL tb. 5-10 mg [SERVIER], COVERSYL PLUS tb. 5/1.25-4/1.25mg [SERVIER], PRETERAX tb. 2/0.625 mg [SERVIER]

Perindopril hipertansiyon tedavisinde oral olarak tek başına veya kombine olarak kullanılan bir ACE inhibitörüdür. Perindoprilat'a hidroliz olan bir ön ilaçtır. Perindopril günde bir veya iki doz halinde kullanıma uygun orta etki süreli bir ACE inhibitörüdür. Kaptoprilin aksine, perindopril yan etki profili bakımından önemli olan bir sülfhidril grubu içermez. Perindoprilat plazma proteinlerine %10-20 oranında bağlanır. Eliminasyon yarı ömrü 25-30 saattir. Eliminasyon yarı ömrünün uzun olması ilacın anjiyotensin dönüştürücü enzime kuvvetle bağlanmasına bağlı olabilir. perindopril (ACE inhibitörü) ve indapamid (klorosülfamid yapılı diüretik) kombine preparatları halinde COVERSYL PLUS, PRETERAX isimleriyle kullanılmaktadır. Gebelikte dönemde kullanılmamalıdır. Emzirme döneminde dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü anne sütüne geçer.

Moeksipril+ UNIVASC® film kaplı tb. 7.5-15 mg [ADEKA]

Moeksipril oral kullanılır. Anjiyotensin I ile yarışarak onun Anjiyotensin II'ye dönüşümünü bloke eder. %50 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Moeksiprilin verilmesinin ardından ilacın moeksiprilata dönüşmesi oldukça hızlı bir şekilde gerçekleşir. Ön ilaç moeksipril'in yarı-ömrü 1.3 saattir. Moeksiprilatın yarıömrü 9.8 saattir. Moeksipril bu özelliği ile ön ilaç özelliği taşıyan diğer ACE inhibitörü ilaçlardan ayrılır. Kaptoprilin aksine, perindopril yan etki profili bakımından önemli olan bir sülfhidril grubu içermez. Gebelikte ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır. Saç dökülmesi, baş dönmesi, baş ağrısı, cilt reaksiyonları ve hipotansiyon yapar.

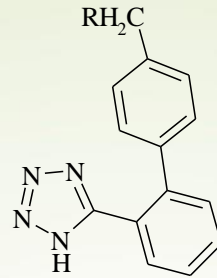
7.b) Renin inhibitörleri:

Bu gruptaki bileşikler, renin oluşumunu inhibe ederek, anjiyotensinojen oluşumunu azaltırlar. Bunlardan pepstatin polipeptid yapısında pepsin inhibitörü olarak ortaya konmuş bir renin inhibitörüdür. Tedavide kullanılmaz. Klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Terlakiren ve Remikiren pepsin inhibitörü bileşiklerdir. Yapı bakımından pepstatine benzerler. İlaç olarak tedaviye girmemişlerdir.

7.c) Anjiyotensin II antagonistleri:

Bu gruptaki ilaçlar, son yıllarda üzerinde yoğun olarak çalışılan anjiyotensin reseptörlerinin (AT) AT1 ve AT2 alt tiplerine etki gösterirler. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini bloke ederler.

Anjiyotensin II antagonistlerinin genel yapıları aşağıdaki gibidir;

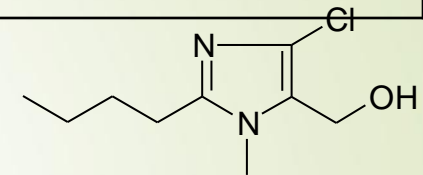


Bileşik

R

Losartan⁺

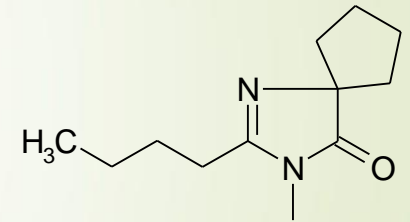
2-Butil-4-kloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol



İrbesartan⁺

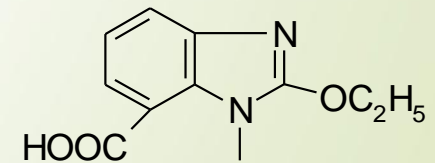
2-Butil-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1,3-diazaspiro[4,4]non-1-en-4-on

2-Butyl-3-({4-[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)phenyl]phenyl)methyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one



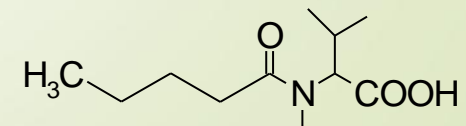
Kandersartan⁺

2-Etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-karboksilikasit




Valsartan⁺

N-pentanoil-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-L-valin



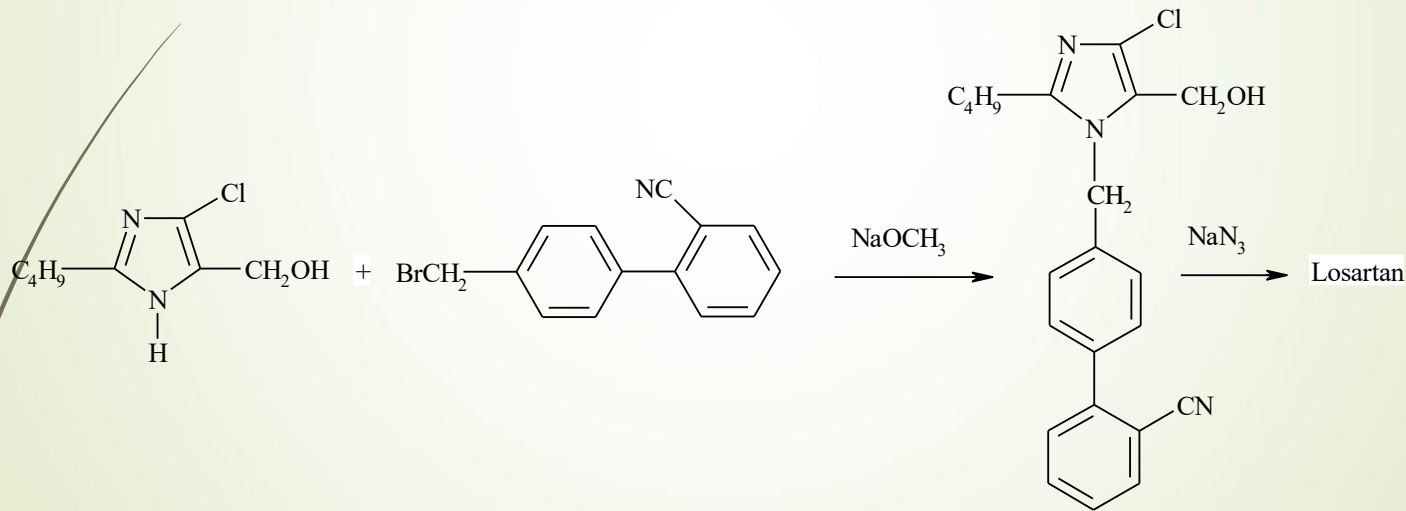
Losartan+ EKLİPS film tb. 50 mg [SANOVEL], HİLOS film tb. 50-100 mg [NOBEL], LOSARTİL film tb. 50-100 mg [DROGSAN], LOXİBİN film tb. 50-100 mg [BİOFARMA], SARİLEN film tb. 50-100 mg [ALİ-RAİF], SARVAS film tb. 50-100 mg [ECZACIBAŞI-ZENTİVA]

Losartan, AT1 reseptör alt tipi antagonistlere spesifik ve selektif etki gösterir. Kompetitif bir blokördür. Enapril ve kaptopril gibi ACE inhibitörleri ile karşılaştırıldığında losartan ile ilaca bağlı öksürük, cilt döküntüleri ve tat alma bozuklukları gibi yan etki insidansı daha düşüktür. Bir anjiyotensin II antagonisti ilaç düşük dozda bir diüretikle kombine kullanıldığında daha güçlü antihipertansif etki görülür. Örneğin losartan/hidroklorotiazid kombinasyonu hipertansiyona karşı günde tek doz halinde kullanılan ticari preparatları halinde bulunur (HYZAAR). Losartan hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinde kullanılır. Yarılanma ömrü iki saattir.



Losartan, bradikinini azaltan ACE (kininaz II) enzimini inhibe etmez. Dolayısıyla, bradikinine bağlı etkilerin artması ve ödem oluşması gibi AT1 reseptör blokajı ile doğrudan bağlantılı olmayan etkiler lasartanla görülmez. Losartanın başlıca metaboliti, 5-karboksilik asit türevi olup, imidazol halkasına bağlı hidrosimetil grubunun oksidasyonu sonucu oluşur. Bu metabolit aktif olup, plazma yarıömrü 6-9 saattir. Gebelikte döneminde kullanılmamalıdır. ACE inhibitörlerine benzer yan etkileri vardır.

Losartan+ Sentezi : 2-bütül-4(5)kloro-5(4)hidroksimetilimidazolün 2-siyano-4'-bromobifenil ile reaksiyonuyla oluşan bifenil türevinin sodyum azitle reaksiyonuyla elde edilir. (CH₂)




İrbesartan+ İRDA film tb. 150-300 mg [NOBEL], KARVEA film tb. 150-300 mg [SANOFİ AVENTİS], CO-İRDA film tb. 150/12.5-300/12.5 mg [NOBEL], KARVEZİDE film tb. 150/12.5-300/12.5-300/25 mg [SANOFİ AVENTİS]

İrbesartan anjiyotensin II'nin etkilerini AT1 reseptörleri düzeyinde antagonize eder. AT1 ve AT2 olmak üzere iki anjiyotensin reseptör alt tipi vardır. İrbesartanın AT1 reseptörleri üzerine olan etkisi AT2 reseptörlerine olan etkisinden 8500 kat daha fazla olan bir ilaçtır. ACE'yi inhibe etmemesi nedeniyle, bradikininin yıkımını inhibe etmez. Hipertansiyonlu ve Tip 2 diabetes mellituslu hastalardaki böbrek hastalığının tedavisinde antihipertansif tedavinin bir parçası olarak kullanılır. Gastrointestinal kanalda tama yakın absorbe olur. İki saatte maksimum kan seviyesine erişir. %90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Sitokrom P450 ile inaktif metabolitlere dönüşür. Azotemi, diyare ve adale ağrısı yapar. Gebelikte ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Kandesartan sileksetil+ ATACAND tb. 8-16-32 mg [ASTRAZENECA], AYRA tb. 8-16 mg [SANOVEL], TENSART tb. 8-16 mg [ABDİ İBRAHİM], ATACAND PLUS tb. 16/12.5 mg [ASTRAZENECA], AYRA PLUS tb. 16/12.5 mg [SANOVEL], TENSART PLUS tb. 16/12.5 mg [ABDİ İBRAHİM], CANDEXİL PLUS tb. 16/12.5 mg [DEVA]


Kandesartan hipertansiyonlu hastalarda kan basıncının kontrol altına alınması için oral yoldan kullanılan bir anjiyotensin II reseptör antagonistidir. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri, genellikle öksürük veya anjiyoödem yan etkileri nedeniyle ACE inhibitörleri alamayan hastalarda kullanılır. Günde tek doz tedavi olarak uygulanan 8 mg kandesertan sileksetil 50 mg losartan veya 10-20 mg enaprile eşdeğerdir. Kandesertan tedavide tek başına kullanılabileceği gibi, etkinin arttırılması amacıyla, tiazid diüretikleri veya kalsiyum antagonistleri gibi antihipertansif ilaçlarla birlikte de kullanılabilir. Örneğin; ATACAND PLUS, AYRA PLUS, TENSART PLUS, CANDEXİL PLUS.




Kandesartan doza bağlı olarak antiproteinürik etkide gösterir. Kalp yetmezliği tedavisinde de kullanılır. Kandesertanın AT1 alt reseptörüne olan ilgisi AT2 reseptörüne olan etkisinden 10 000 kat daha fazla olan bir ilaçtır. Kandesartan oral yoldan bir ön ilaç olan kandesartan sileksetil olarak verilir. Gastrointestinal kanalda ester bağının hidrolizi sonucu kandersartana biyoaktif edilir. 3-4 saatte maksimum kan düzeyine erişir. Tama yakın plazma proteinlerine bağlanır. Kandesartanın eliminasyon yarıömrü kabaca 9-12 saattir. Karaciğerde O-deetilasyon sonucu inaktif hale geçer. Anemi, baş ağrısı, baş dönmesi, lökopeni ve sırt ağrısına neden olur. Gebelikte ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Valsartan+ CARDOPAN film tb. 80-160-320 mg [SANOVEL], DİOVAN film tb. 80-160-320 mg [NOVARTİS], TAMGARD film tb. 80-160 mg [FARMANOVA]; Kombine CARDOPAN PLUS film tb. 80/12.5-160/12.5-160/25 mg [SANOVEL], CO-DİOVAN film tb. 80/12.5-160/12.5-160/25 mg [NOVARTİS], CO-TAMGARD film tb. 80/12.5-160/12.5 mg [FARMANOVA]; Kombine EXFORGE film tb. 80/5-160/10 mg [NOVARTİS]

Valsartan anjiyotensin II'nin vazopresör ve aldosteron ile ilgili etkilerine aracılık eden AT1 reseptörlerini selektif ve kompetitif olarak bloke eden spesifik bir anjiyotensin II reseptör antagonistidir. Diğer antagonist losartandan farklı olarak, aktif metaboliti yoktur ve ürikozürik (böbreklerden ürik asit atılımını arttırma) etki göstermez. Anjiyotensin dönüştürücü enzimi inhibe etmediği için bradikinin birikimine bağlı öksürük ve anjiyoödem gibi yan etkilere sebep olmaz.

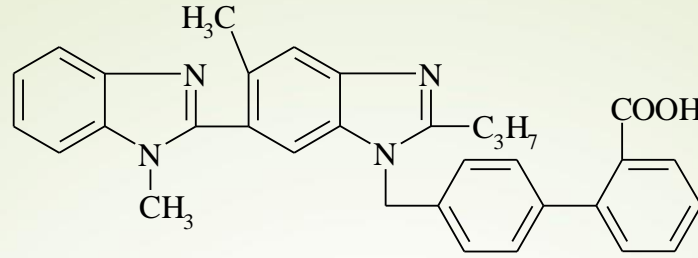


Valsartan oral yoldan tek başına veya diğer antihipertansif ilaçlarla kombine olarak antihipertansif olarak kullanılır. AT1 alt reseptörüne olan etkisi AT2 reseptörüne olan ilgisinden 20 000 kat daha fazla olan bir ilaçtır. 2-4 saatte maksimum kan düzeyine erişir. Anjiyotensin II antagonistleri düşük dozda bir diüretikle kombine halde kullanıldıklarında daha güçlü antihipertansif etki sağlanır. Örneğin Valsartan/hidroklorotiazid kombinasyonu hipertansiyona karşı günde tek doz halinde kullanılan ticari preparatları halinde bulunur (CARDOPAN PLUS, CO-DIOVAN, CO-TAMGARD). Amlodipinde oral yoldan hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir kalsiyum kanal blokörüdür. Güçlü bir periferik vazodilatördür. Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörü ilaçlar arasında yarı ömrü en uzun olan ilaçtır. Bu nedenle günlük tek doz kullanımına olanak sağlaması ile diğerlerinden farklılık gösterir.



Piyasada valsartanla amlodipin besilatın kombine edilmiş hali EXFORGE bulunmaktadır. Valsartanın besinlerle beraber verilmesi %40 oranında biyoyararlanımını azaltır. Başlıca metaboliti valeril 4-hidroksivalsartandır. Abdominal ağrı, baş dönmesi, baş ağrısı ve öksürük yapabilir. Gebelikte ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Telmisartan+



4'-[[2-n-Propil-5-metil-6-(1-metilbenzimidazol-2-il) benzimidazolil]metil]bifenil-2-karboksilik asit

MİCARDİS tb. 80 mg [BOEHRINGER INGELHEIM], PRİTOR tb. 80 mg [GLAXOSMITHKLINE], MİCARDİS PLUS tb. 80/12.5 mg [BOEHRINGER INGELHEIM], PRİTOR PLUS tb. 80/12.5 mg [GLAXOSMITHKLINE]


Telmisartan, son yıllarda tedaviye girmiş AT1 tipi anjiyotensin II reseptör antagonistidir. AT1 alt reseptörüne olan etkisi AT2 reseptörüne olan etkisinden 3000 kat daha fazladır. Esansiyel hipertansiyonda kullanılır. Büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Oral kullanılır. Yarı ömrü yaklaşık 20 saattir. 40 mg/gün dozda kullanılır. Telmisartanın besinlerle beraber verilmesi biyoyararlanımını hafifçe azaltır. Tüm anjiyotensin II reseptör antagonistleri gibi kan glukoz veya lipid metabolizmasını önemli derecede etkilemez. Plazma renin aktivitesi düşük hastalarda tedaviye hidroklorotiyazidin eklenmesi telmisartanın kan basıncını düşürücü etkisini güçlendirir. Örneğin Telmisartan/hidroklorotiazid kombinasyonu hipertansiyona karşı günde tek doz halinde kullanılan ticari preparatları halinde bulunur (MİCARDİS PLUS, PRİTOR PLUS). Telmisartan yan etki olarak baş ağrısı, baş dönmesi, azotemi ve hipotansiyon yapabilir. Gebelikte ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Anjiyotensin II antagonistlerinin yapı etki ilişkisi:

AT2 reseptör antagonistlerinde bifenil yapısı ve buna bağlı asidik gruplar taşıyan yapılar gereklidir. Yapıda bulunan tetrazol halkası taşıdığı 4 heteroatom nedeniyle bir negatif yük oluşturmakta ve bu elektronik dağılım, AT2 reseptöründeki katyonik bölge ile optimum etkileşmeyi sağlayabilmektedir. Bifenil yapısındaki aromatik halkalar, koplanar olup AT2 reseptöründeki hipotetik 3 kavitiye uyum göstermesi bakımından önem taşımaktadır. Reseptöre uyum sağlamada hidrojen bağlarının önemi vurgulanmıştır. Metabolizasyonda sitokrom P450 nin rolü yoktur. Ve sonuçta inaktif açil glukronat oluşur.

7.d) Genel Olarak Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Antagonistleri İlaçların Ortak Özellikleri

ACE, kanda ve dokularda anjiyotensinojenden oluşan dekapeptid anjiyotensin I (ATI)'in etkin oktapeptid anjiyotensin II (ATII, kısaca anjiyotensin)'e dönüşümünü sağlayan enzimdir. ACE inhibitörü ilaçlar, kanda ATII düzeyini azaltarak vazodilatasyon yaparlar ve kan basıncını düşürürler. ACE'nin diğer adı kininaz II'dir ve kanda ve dokularda bradikinin vb vazodilatör kinin peptidlerin yıkımını sağlar. Kininlerin düzeyinin yükselmesi de vazodilatör etki de rol oynar. Bu grup ilaçlar esas olarak arteriyolları genişletirler. Böbrek kan akımını artırır; ancak glomerüler filtrasyon hızını pek artırmazlar. Bunun nedeni, efferent (postglomerüler) arteriyolü aferente göre daha fazla genişletmeleridir.



ACE inhibitörleri, iki taraflı renovasküler HT'da ve bir taraflı fakat diğer taraftaki böbreğin fonksiyonları yetersiz olan olgularda kontrendikedir.

Kan basıncını düşürmelerine belirgin bir sempatik stimülasyon ve taşikardi eşlik etmez.


Diüretik ilaçlarla kombine edildiklerinde daha fazla kan basıncı düşmesi yaparlar.

Konjestif kalp yetmezliğinde de kullanılırlar.

Lipid ve karbonhidrat metabolizmasını veya mental fonksiyonları bozmazlar.

Diyabetik nefropati olgularında proteinüriyi azaltabilirler.

En önemli sakıncaları, nispeten sık ve gruba-özü bir yan tesir olan öksürük yapmaları ve seyrek olarak anjiyoödem yapabilmeleridir.



Tedaviye ilk giren ACE inhibitörü olan kaptopril, sülfidril bileşigi olduğu için nefrotoksik etki ve nötropeni yapabilir.

Kaptopril ve lizinopril hariç diğerleri (benazepril, silazapril, enalapril, fosinopril, perindopril, kinapril, ramipril vb) oral biyoyararlanımı artırmak için yapılmış **ön-ilaç**lardır.

Anjiyotensin etkisini azaltan diğer bir antagonist ilaç grubu, losartan vb. anjiyotensin AT1 reseptörlerinin kompetitif antagonistleridir. HT tedavisinde kullanılırlar. ATII'nin vazokonstriktör, aldosteron salgılatıcı ve büyüme faktörü (damar çeperinde hiperplazi yapıcı) etkinliklerini antagonize ederler. ACE inhibitörlerinden farklı olarak, bradikinin birikmesine neden olmaz ve öksürük insidansını pek yükseltmezler.

8.) Damar düz kasına etkili bileşikler (Kalsiyum Kanal Blokörleri=Kalsiyum antagonistleri)