

# Kronik Böbrek Hastalığında Direkt Renin İnhibitörleri İçin Bir Rol Var mı?

## Is There A Role for Direct Renin Inhibitors in Chronic Kidney Disease?

Aldo J. PEIXOTO<sup>a,b</sup>  
Marcelo ORIAS<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup>Medical Service, VA Connecticut  
Healthcare System, West Haven

<sup>b</sup>Section of Nephrology, Yale University  
School of Medicine, New Haven,  
Connecticut, USA,

<sup>c</sup>Department of Nephrology,  
Sanatorio Allende and

<sup>d</sup>Instituto de Investigación  
Médica Mercedes y Martín  
Ferreira, INIMEC-CONICET,  
Cordoba, Argentina

Yazışma Adresi/Correspondence:

Aldo J. PEIXOTO  
Medical Service – 111, 950  
Campbell Avenue, West Haven,  
CT 06516, USA  
aldo.peixoto@yale.edu

Curr Opin Nephrol Hypertens 18:397–403

© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams &  
Wilkins 1062-4821

**ÖZET Derlemenin amacı:** Renin inhibitörlerinin; hipertansiyon kontrolü, böbrek hastalığı progresyonunu sınırlama ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan olgularda kardiyovasküler riski azaltmak için kullanımını destekleyen kanıtların değerlendirilmesi. **Son bulgular:** Konu hakkındaki literatür hâlen sınırlıdır. Çalışmaların çoğunda çalışma ilacı olarak aliskiren kullanılmıştır. Hayvan modellerinde aliskiren alan hayvanlarda iyileşmiş sağkalım ve azalmış renal hasar gösterilmiştir. İlaç KBH'de güvenle kullanılmış olduğu halde KBH'li hastalarda kan basıncı kontrolüne odaklanan çalışmalar yapılmamıştır. Randomize bir klinik çalışmada aliskiren, erken diyabetik nefropatisi olan hastalarda losartan tedavisine eklendiğinde albuminüriyi azaltmıştır. Devam eden çalışmalar, KBH'de kardiyovasküler olayların önlenmesi ve böbrek hastalığı progresyonunu yavaşlatmada renin inhibitörlerinin rolünü değerlendirmektedir. **Özet:** Renin inhibitörleri, özellikle aliskiren, albuminüriyi efektif olarak azaltır. Bu ilaçların zor renal sonlanım noktalarını iyileştirme ve KBH'de kardiyovasküler olayları azaltmadaki rolleri hâlen kanıtlanmayı beklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Albuminüri, aliskiren, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon, renin inhibitörü

**ABSTRACT Purpose of review:** To evaluate the evidence supporting the use of renin inhibitors to control hypertension, limit kidney disease progression, and decrease cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease (CKD). **Recent finding:** The literature on the subject is still limited. Most of the studies have used aliskiren as the study drug. Animal models show improved survival and decreased renal injury in animals receiving aliskiren. Human studies in patients with normal renal function show effective blood pressure control alone or in combination with different agents. There are no studies focusing on blood pressure control in patients with CKD, though the drug has been safely used in CKD. In a randomized clinical trial, aliskiren decreased albuminuria when added to losartan in patients with early diabetic nephropathy. Ongoing studies are evaluating the role of renin inhibitors in the prevention of cardiovascular events and slowing of kidney disease progression in CKD. **Summary:** Renin inhibitors, specifically aliskiren, effectively decrease albuminuria. Their role in improving hard renal endpoints and decreasing cardiovascular events in CKD still remains to be established.

**Key Words:** Albuminuria, aliskiren, chronic kidney disease, hypertension, renin inhibitor

Türkiye Klinikleri J Nephrol 2010;5(1):15-23

**R**enin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS)'nin blokajı, özellikle proteinüri varlığında, kronik böbrek hastalığı (KBH) progresyonunun sınırlanmasında önemli bir araçtır. Son zamanlara kadar RAAS blokajı esas olarak anjiyotensin-1-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin-2 tip 1 reseptör blokerleri (ARB), mineralokortikoid reseptör (MCR) antagonistleri ve daha az sıklıkla b-blokerlerin kullanımıyla etkilenebilmekteydi. Tek başlarına kullanıldıklarında bu ilaç sınıflarının her bi-

renin sınırlı RAAS bloklama kapasiteleri mevcuttur. Örneğin; ACE inhibitörü veya ARB tedavisi alındıktan sonra anjiyotensin-2 ve aldosteron seviyeleri artabilir (break through)<sup>1</sup> veya MCR antagonistlerinin kullanımı artmış anjiyotensin-2 seviyelerinin karşılanmamış etkilerinin ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu sınırlamalar göz önüne alındığında bir oral direkt renin inhibitörünün kullanıma girmesi kardiyovasküler ve renal topluluklar tarafından sevindirici bir gelişme olarak karşılandı. Bu ajanlar, sistemin “proksimal” blokajını sağlayarak anjiyotensin-2 ve aldosteron seviyelerinde belirgin azalmaya neden olurlar.<sup>2,3</sup> Ticari kullanımı olan tek renin inhibitörü aliskiren, tek başına veya diğer ilaç sınıflarıyla birlikte kullanımda efektif bir antihipertansif ajandır<sup>2</sup> ve bu endikasyonla kullanıma ticari olarak uygundur. RAAS sistemini bloklama kabiliyetinden ötürü renoprotektif etkilerinin test edilmesine yönelik bir itici güç mevcuttur. Bu gözden geçirmede, bu ilaç sınıfının renoprotektif etkileriyle ilgili elde mevcut olan klinik ve prelinik verileri değerlendireceğiz.

## İYİMSERLİK TEMELİ: RENİN İNHİBİTÖRLERİ İLE RENİN-ANJİYO TENSİN-ALDOSTERON SİSTEM BLOKAJ

RAAS çeşitli bölgelerden bloklanabilir (Tablo 1). Çoklu kombine stratejilerin kullanımı tartışmasının altında RAAS aktivasyonu için çeşitli klasik olmayan yolların varlığı gerçeği yatmaktadır.

Örneğin kalp ve böbrekte, kimaz gibi, ACE-dışı proteazların etkisi ile lokal anjiyotensin-2 oluşumu gerçekleşebilir, bu durum konjestif kalp yetmezliği veya KBH'si olup kronik ACE ya da ARB tedavisi alan çok sayıdaki hastada (%10-33) ortaya çıkan “aldosteron breakthrough” fenomenini açıklayabilir.<sup>1,4</sup> İlaveten ACE inhibitörleri, ARB'ler veya her ikisinin birlikte kullanımı renin geri besleme mekanizmasının inhibisyonu ile sonuçlanır ve bu da artmış renin aktivitesine yol açar.<sup>5</sup> Renin inhibitörleri, insan renin aktivitesini, enzimin aktif bölgesiyle olan ve enzimi işlevsiz kılan çeşitli etkileşimler aracılığıyla inhibe ederler.<sup>6</sup> Bu nedenle renin inhibisyonu tam bir RAAS blokajına erişmek için efektif bir vasıtaadır.

RAAS blokajı özellikle proteinüri varlığında, değişik böbrek hastalıklarında eşit oranda etkili olmuştur.<sup>7</sup> ACE inhibitörleri ve daha sonra ARB'ler lehindeki kanıtların gelişimi göreceli olarak benzerdir. Hayvan modellerinde etkinliklerinin gösterilmesinin ardından insanlarda proteinüriyi azalttıkları, daha sonra renal fonksiyondaki azalmanın hızını ve son dönem böbrek yetmezliğine progresyonu yavaşlattıkları gösterilmiştir. Aşağıdaki bölümler renin inhibitörleri ile ilgili elde mevcut olan verileri inceleyecektir. Hayvan modellerindeki başarı ve ARB'lerin muktedir olduğundan daha fazla antiproteinürik etkinin gösterilmesi, araştırmaların devamı için itici güç vazifesi görmektedir.

**TABLO 1: Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde blokaj için uygun hedefler**

Basamak	Normal yol	Bloker	Alternatif yollar	Yorumlar
(Pro) renin salınımı (Pro) renin reseptör sinyali	Artmış renin katalitik aktivitesi	B-blokerler NSAİ'ler		İnsanlarda (pro)renin reseptör sinyalleşmenin önemi bilinmiyor. Bazı hayvan modellerinde proliferatif ve profibrotik etkileri bulunmaktadır.
ATG → AT1	(Pro) renin	Renin inhibitörleri	Tonin, katepsin	Kısıtlı salınımdaki gibi alternatif yollar
AT1 → AT2	ACE	ACE inhibitörleri	Kimaz	Kalp yetmezliği gibi spesifik hastalıklarda alternatif yollar önemlidir
AT2 tip 1 reseptörlerine bağlanan AT2	AT2 tip reseptör	ARB'ler		
Aldosteron üretimi aldosteron etkileri	AT2 tip 1 reseptör MCR	ARB'ler MCR antagonistleri, ENaC blokerleri	Potasyum, ACTH	

ACE, anjiyotensin-1 dönüştürücü enzim; ACTH, adrenokortikotropik hormon; ARB, anjiyotensin-2 tip 1 reseptör blokerleri; AT1, anjiyotensin-1; AT2, anjiyotensin-2; ATG, anjiyotensinojen; ENaC, epitelyal sodyum kanalı (ENaC blokerleri amilorid ve triamterendir); MCR, mineralokortikoid reseptörü (MCR antagonistleri spironolakton ve eplerenondur); NSAİD'ler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar.

## RENOPROTEKSİYON (BÖBREK KORUYUCU ETKİLER) İÇİN PREKLİNİK KANITLAR

Renin yapısında önemli derecede türler arası farklılık mevcuttur. Bundan dolayı, insan renin ve anjiyotensininin açıklanabilmesine imkân sağlamak için insan renin inhibitörlerinin çalışmaları primatlar [mesela; marmosetler (küçük Yeni Dünya maymunlarının bir genusu)] veya daha sıklıkla çift transgenik sıçan (dTGR) modeli kullanımına dayanmalıdır.<sup>5</sup> Bu, daha yeni ajanların (yani aliskirenin) insan reninine yönlendirilmiş moleküler hedeflemeleri nedeniyle gereklidir. Daha alt seviyedeki memelilerdeki renin moleküllerinin insan renini ile homolojisi sınırlıdır ve bu ajanlara daha az duyarlıdır.<sup>5</sup>

dTGR modeli reninle indüklenmiş büyük miktarlarda anjiyotensin-2 eksprese eder. Hayvanlar hipertansiftir ve genellikle yaşamlarının ilk 8 haftası içinde artan albuminüri ve azalan glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nin eşlik ettiği kalp yetmezliğinden ölürlür.<sup>8</sup> Pilz ve ark.,<sup>9</sup> bu modeli kullanarak, aliskiren (yüksek ve düşük doz) ve valsartanın (yüksek doz) mortalite, albuminüri, serum kreatinin ve renal kollajen birikimini azaltmada eş değer olduğunu gösterdiler. Fakat, muhtemelen aliskiren ile daha düşük kan basıncı (KB) seviyeleri sağlanmış olmasıyla açıklansa da aliskiren sol ventrikül duvar kalınlığı ve diyastolik doluşun korunmasında valsartana göre daha etkili idi.<sup>9</sup> Aynı modeli kullanarak, Feldt ve ark.,<sup>10</sup> aliskirenin renal fonksiyon (serum sistatin C seviyeleri), glomerüler fonksiyon (albuminüri) ve tübüler hasar ("nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin"ın renal ekspresyonu) üzerindeki koruyucu etkisini teyit ettiler. Kelly ve ark.,<sup>11</sup> streptozosin kullanılarak diyabetik yapılan dTGR hayvanlarda perindopril ile aliskirenin etkilerini test ettiler. Pilz ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak aliskiren kuyruk-manşon (tail-cuff) sistolik KB'yi düşürmede perindoprilden daha az etkili idi (120 mmHg'ya karşı 156 mmHg, p<0.05). Bu eksikliğe rağmen albuminüri, böbrek ağırlığı ve glomerüloskleroz skorunda farklılık yoktu ve intersiyel fibrozis skoru aliskirende perindopril grubuna göre daha düşüktü.<sup>11</sup> Son zamanlarda, aynı dTGR ve di-

yabet modelini kullanarak, Feldman ve ark.,<sup>12\*</sup> aliskirenin, proteinürinin ortadan kalkması ve dönüştürücü büyüme faktörü-b'da %40-50'lik azalmalar ve renal kortekste kollajen I mRNA ekspresyonuyla sonuçlanan belirgin KB azaltıcı etkisini gösterdiler.

Bir araya getirildiğinde bu veriler, aliskirenin dTGR'de renal hasarı önlemede en azından valsartan veya perindopriyle eş değer olduğunu göstermektedir. Ancak, dTGR modelinin aliskirene olan azalmış duyarlılığından kaynaklanan sınırlamaları nedeniyle bu deneysel verilerden yola çıkarak insan hastalığına ilişkin ekstrapolasyonlar (tahminler) yapılırken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca aliskiren ile ACE inhibitörü veya ARB'leri (veya MCR antagonistlerini) içeren kombinasyon tedavilerini karşılaştıran hayvan çalışmaları yoktur; bu çalışmalar renal hasarın önlenmesinde renin inhibisyonun ilave rolünü tanımlayabilecektir.

## ETKİNLİĞİN KLİNİK KANITI: ANTİHIPERTANSİF ETKİLER

Klinik olarak başarılı renin inhibitörlerinin gelişimi düşük biyoyararlanım ve kısa etki süresi gibi problemler nedeniyle sınırlı idi. Yakın zamanda, moleküler hedeflemedeki gelişmeler sayesinde, aliskiren ticari olarak kullanıma sunulan ilk renin inhibitörü oldu. Aliskiren, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 2007 yılında 150-300 mg/gün önerilen doz ile onaylandı.

3694 hipertansif hastayı içeren 6 çalışmayı kapsayan yeni bir meta-analizde, aliskirenin antihipertansif etkileri plasebo ile karşılaştırıldı.<sup>13\*</sup> Önerilen dozların kullanımı, plasebo etkisi çıkarıldıktan sonra KB'de 5.5/3 mmHg (150 mg/gün dozunda) ile 8.7/5 mmHg (300 mg/gün dozunda) arasında azalmayla sonuçlandı.<sup>13\*</sup> Aliskiren monoterapisinin bu etkileri ACE inhibitörleri ve ARB'ler ile yapılan monoterapi çalışmalarındakiyle oldukça benzerdir.<sup>13</sup> Bu KB-düşürücü etkilerin büyüklüğü aliskireni diüretikler, b-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri ve ARB'lerden oluşan diğer ilaç sınıflarıyla karşılaştıran çalışmalarla da uyumludur.<sup>2,14</sup> Konu hakkında daha ayrıntılı bilgi için okuyucu, yeni bir gözden geçirmeye başvurabilir.<sup>2</sup> Bahsi geçen gözden geçirmeye dahil olmayan önemli bir çalışma hipertansiyonu olan

hastalarda aliskiren kullanımı üzerine ilk uzun-dönem (52 hafta) rapordur.<sup>15\*</sup> Bu çalışmada, 52 hafta sonunda, aliskiren tedavisi (150-300 mg/gün) hidroklorotiazide (12.5-25 mg/gün) göre istatistiksel olarak üstün ofis diyastolik KB düşüşü ile sonuçlandı (hidroklorotiazid ile 21.2/15 mmHg KB azalmasına karşılık aliskiren ile 22.1/16 mmHg KB azalması, diyastolik KB için  $p<0.05$ ).<sup>15\*</sup> Bu KB etkilerinin plaseboya göre düzeltilmiş olmadığı ve bu nedenle etkilerin abartılı yansıdığı farkında olmak önemlidir.

Aliskiren, hem monoterapi hem de diğer ilaç sınıflarıyla kombinasyonda etkilidir. Bize göre, bu çalışmaların daha ilginç sonuçlarından biri, mevcut tartışma ile ilgili olduğundan, aliskirenin RAAS'ın diğer blokerleriyle kombine edildiğinde ortaya çıkan aditif etkisidir.<sup>16-19</sup> En geniş çalışmada, Oparil ve ark.,<sup>16</sup> esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda, aliskiren (300 mg/gün) valsartan (320 mg/gün) ile kombine edildiğinde KB'de, her bir ilacın tek başına kullanılmasına kıyasla giderek artan anlamlı düşüşler olduğunu gösterdiler (Tablo 2). Bu gözlemler, renin inhibisyonunun, RAAS blokajının diğer vasıtalarına potansiyel katma değeri ile ilgili görüşleri desteklemektedir.

Konuyla ilgili bir klinik soru, düşük plazma renin aktivitesine sahip hastalarda renin inhibitörlerinin etkilerine atıfta bulunmaktadır. Bunu dikkate alarak Sealey ve Laragh,<sup>20\*</sup> KB ve plazma renin aktivitesi verilerini içeren daha önce yayınlanmış üç çalışmadan sağlanan rakamlardan elde edilen verilerin yeniden analizine dayanarak bu konuya olan ilgiyi arttırdılar. Bu analizde, yazarlar, aliskirenin konvansiyonel dozlarının, başlangıçta plazma renin aktivitesi düşük ( $\leq 0.3$  ng/mL/saat olarak tanımlanır) olan hastaların %80'inde 10 mmHg'dan fazla sistolik KB değişikliklerini tetiklemekte (indüklemekte) yetersiz olduğunu buldular. Orta veya yüksek başlangıç plazma renin aktivitesine (yani  $> 0.3$  ng/mL/saat) sahip hastalarda etkili farklı sonuçlar kaydedildi: bu hastaların üçte ikisinde anlamlı KB azalması izlendi. Aliskirene maruz kaldığında plazma renin aktivitesini azaltmakta başarısız olan hastalarda benzer eğilimler kaydedildi. Yöntemler oldukça özensiz olmasına rağmen düşük renin durumlarında aliskirenin KB düşürücü et-

**TABLO 2:** Özet: tek başına ve anjiyotensin reseptör blokajı ile kombine renin inhibisyonunun hipertansiyonu olan hastalar üzerindeki etkileri

	Vizitte ölçülen KB değişikliği	24 saatlik KB değişikliği
Placebo N vizit=455 N 24 sa=81	-4.6/4.1	-1.3/1.1
Aliskiren 300mg N vizit=430 N 24 sa=79	-13/9	-9.8/7.1
Valsartan 320mg N vizit=453 N 24 sa=100	-12.8/9.7	-10.1/7.1
Aliskiren 300mg+ valsartan 320mg N vizit=438 N 24 sa=94	-17.2/-12.2*	-14.4/10.3#

Veriler Oparil ve ark. [16]dan alınmıştır. Veriler 8 haftalık tedavi sonrasında elde edilen KB yanıtlarının intention-to-treat analizlerini temsil etmektedir. (Çalışmaya katılan ve randomize edilen her hastanın çalışma protokolünü tamamlayıp tamamlanmamasına bakılmadan son analize dahil edilmesine "intention to treat" prensibi denir).

\*Hem sistolik hem de diyastolik ofis kan basınçları, kombinasyon grubunda tek başına aliskiren grubuna kıyasla daha düşüktü (her iki  $p < 0.0001$ ). Tüm aktif ilaç grupları plasebodan üstün idiler (tüm gruplar için  $p<0.0001$ ).

# Hem sistolik hem de diyastolik 24 saatlik kan basınçları, kombinasyon grubunda tek başına aliskiren ve tek başına losartan gruplarına kıyasla daha düşüktü (her iki  $p < 0.0001$ ). Tüm aktif ilaç grupları plasebodan üstün idiler (tüm gruplar için  $p<0.0001$ ).

KB: kan basıncı.

kinliğini sorguladılar ve hatta plazma renin aktivitesinde reaktif bir artış olan hastalarda paradoksik bir KB artışı olasılığını öne sürdüler.<sup>20\*</sup> Bu son konu hâlen spekülasyon aşamasındadır ve diğerleri tarafından eleştirilmektedir.<sup>21</sup> Biz, bu verilerin konuya odaklanmış çalışmalar yapılmasını gerektirdiğine inanıyoruz.

## RENOPROTEKSİYON (BÖBREK KORUMASI) İÇİN KLİNİK KANIT

Renin inhibitörlerinin KBH'li hastalarda kullanımıyla ilgili olarak oldukça sınırlı klinik kanıt mevcuttur. Şimdiye kadar olan en önemli çalışmada Parving ve ark.,<sup>22\*\*</sup> aliskiren kullanımını, losartan ile kombine olarak, tip 2 diyabeti ve nefropatisi olan hastalarda değerlendirdiler. İdrar albumin/kreatinin oranı (ACR) 300 ile 3500 mg/g, hesaplanan GFR 30 mL/dakika'dan büyük ve başlangıç serum potasyumu 5.1 meq/l'den az olan hastalar seçildi. Günlük 100 mg losartan tedavisi altında 3 aylık açık etiketli bir periyot sonrasında,

**TABLO 3:** Diyabette proteinürinin değerlendirilmesinde aliskiren çalışmasının özet sonuçları.

	Aliskiren (N=301)	Plasebo (N=298)	P
Yaş (yıl)	60±10	62±10	0.009
Hesaplanan GFR (ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> )	69±28	67±25	0.41
Başlangıç KB (mmHg)	135/78	134/77	0.38/0.18
Başlangıç ACR (mg/g) (geometrik olarak)	513	553	0.29
6 ayda ACR'de %50'den fazla azalma gösteren hastaların yüzdesi	%24.7	%12.5	<0.001
Hesaplanan GFR'de 6 aydaki azalma (ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> )	2.4	3.8	0.07
Tüm olgulardaki hiperkalemi >6 meq/L	%5	%5.7	NR
	%4.7	%1.7	0.06

Veriler Parving ve ark.[22••]dan alınmıştır. ACR, idrar albumin/kreatinin oranı; BP, kan basıncı; GFR, glomerüler filtrasyon hızı; NR, bildirilmeyen.

599 hasta, günlük 150 mg aliskiren (3 ay sonra günlük 300 mg'a titre edildi) veya karşılık gelen plasebo grubuna randomize edildiler. Çalışmanın ilgili sonuçları Tablo 3 ve Şekil 1'de özetlenmiştir. Sonuçlar, aliskiren grubunda albuminüride daha belirgin bir azalmaya daha hızlı erişildiğine işaret etmektedir. Bu etki, KB kontrolünden bağımsız idi ve ACR'de, 24 hafta içinde elde edilen, KB'ye göre düzeltilmiş %18'lik rölatif bir azalma (%95 güven aralığı %7-28, p= 0.002) mevcuttu. Buna ilaveten yaş, cinsiyet ve başlangıç sistolik KB, albuminüri ve renal fonksiyona göre farklı çeşitli tabakalarda benzer etkiler gözlemlendi.<sup>22••</sup> Hiperkalemi insidansı kombinasyon grubunda daha düşük olduğu halde, klinisyenlerin bu kombinasyonları daha yaygın bir şekilde, özellikle GFR'si 30 mL/dk'dan az olan hastalarda kullanmaya başlaması ve elde mevcut olan yayınların hiçbirine bu hasta grubunun dahil edilmiş olması nedeniyle serum potasyumunun yakın takibinin yapılması zorunludur.

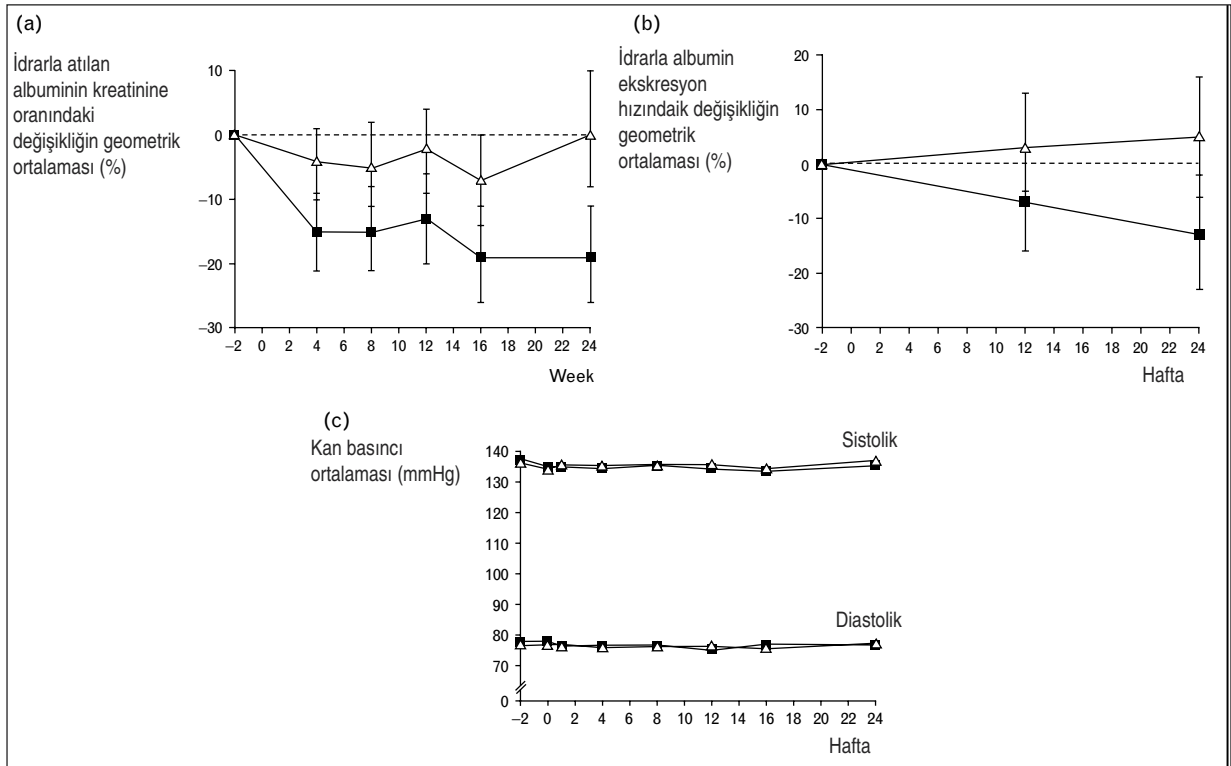
Aliskiren, bir RAAS blokeri yokluğunda da incelenmiştir. Tip 2 diyabet ve diyabetik nefropatisi (idrara ACR 30-2000 mg/g ve hesaplanan GFR > 40 mL/dk) olan 15 hasta ile yapılan küçük bir çapraz çalışmada Persson ve ark.,<sup>23••</sup> 4 haftalık süre içinde albuminürideki azalmanın seyrini incelediler. Tüm hastalara KB ve tuz dengesinin kontrolü için başlangıç tedavisi olarak uzun etkili furosemid verildi. Ambulatuvar KB azalması birinci haftanın sonunda en yüksek düzeyde iken albuminüride progresif bir azalma mevcuttu: 4. günde %17, 8. günde %31, 4 haftalık periyot sonunda %44.<sup>23••</sup>

Bu sonuçlar, sodyum yoksunluğu esnasında aliskirenin kaptoprile kıyasla daha fazla vazodila-

tör etki gösterdiğini belgeleyen, sağlıklı insanlardaki renal hemodinamik gözlemlerle uyumludur.<sup>24,25</sup> Bu bulgular özellikle, intrarenal RAAS up-regülasyonu mevcut olan hastalığı olan olgularda önemlidir ve en iyi diyabetik nefropati olgularda incelenmiştir.<sup>26</sup> Bu ortamda aliskirene karşı artmış duyarlılık ortaya çıkacak ve bu da renal plazma akımını daha olumlu etkileyecek ve GFR'de aktüel bir düzelmeye ile sonuçlanacaktır. Böbrek hastalığı olan olgularda bu hipoteze tek dolaylı destek, irbesartan ve aliskiren ile kombine tedavi alan tip 2 diyabetik ve albuminürik hastalarla yapılan bir çalışmanın, tedavi ile indüklenen plazma renin konsantrasyonu ile albuminürideki azalmanın miktarı arasında ılımlı bir ilişki (r= 0.339, p= 0.005) gösteren ön sonuçlarından gelmektedir.<sup>27</sup> Bu etki, intrarenal RAAS manipülasyonunun, albuminürinin azaltılmasıyla ilişkili olduğunun bir belirtisi olarak yorumlandı.<sup>27,28••</sup> Bu verileri daha fazla destekleyen; AT2 infüzyonlarının, renin (enalkirin) veya ACE (kaptopril) inhibisyonuna renal vazodilatör yanıtın büyüklüğü ile korele olmadığı yolundaki intrinsik bir renal etkiyi gösteren eski gözlemlerdir.<sup>24</sup>

Aliskirenin renal ve kardiyovasküler olayları önlemedeki etkinliği, tip 2 diyabeti olan ve kardiyorenal olaylar için yüksek risk altında olan hastalarda test edilmektedir.<sup>28••</sup> [Tip 2 Diyabetik Hastalarda Kardiyorenal Sonlanım Noktaları ile Aliskiren Çalışması (ALTITUDE)]'ndan yaklaşık 8600 diyabetik hasta, aliskiren 300 mg/gün veya plasebo gruplarına randomize edilecektir. Çalışmaya alınmaya uygunluk kriterleri aşağıdaki kardiyorenal durumlardan birinin varlığını içermektedir: 200 mg/g'dan fazla albuminüri veya





**ŞEKİL 1:** AVOİD çalışmasında albumin/kreatinin oranı (a), gecelik albumin ekskresyonu (b) ve kan basıncı (c) değişiklikleri. Parving ve ark.[22\*]dan. © 2008 Massachusetts Medical Society. Tüm hakları saklıdır. ■, aliskiren; Δ, placebo.

hesaplanan GFR'si 30-60 mL/dk olup mikroalbuminüri (20-200 mg/g) bulunması veya geçirilmiş kardiyovasküler olay hikâyesi. Çalışmanın birincil sonlanım noktası; kardiyovasküler ölüm, resusite edilmiş ani kardiyak ölüm, fatal olmayan miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği için hastaneye yatış, serum kreatininin ikiye katlanması veya son dönem böbrek yetmezliğinin bir bileşimidir. Çeşitli başka kardiyorenal sonlanım noktaları ikincil analizlerin odak noktası olacaktır.

Literatürdeki kanıtların hâlen eksik olan bir parçası, renin inhibitörleri ile b-blokerlerin renoprotektif etkilerinin karşılaştırılmasıdır. Aliskiren (150-300 mg/gün) ve atenololün (50-100 mg/gün) antihipertansif etkileri ve plazma renin aktivitesinde sağladıkları azalmanın miktarı eş değerdir.<sup>14</sup> Bu nedenle, bir ACE inhibitörü veya ARB kullanımını zemininde, bu iki ilaç sınıfının antiproteinürik etkisinin karşılaştırılması ilginç olacaktır. Karvedilolün en iyi performans gösteren antiproteinürik b-bloker olabileceği yönündeki kanıtlar<sup>29</sup> göz önünde tutulursa karvedilolün, böyle bir ça-

alışma için en iyi karşılaştırıcı olacağını düşünüyoruz.

### DESTEKLEYİCİ KANIT: DİĞER HEDEF ORGAN HASARLARI ÜZERİNDE BİR ETKİSİ VAR MI?

Beta-blokerler veya ACE inhibitörleri ile tedavi edilen konjestif kalp yetmezlikli hastalarda tedaviye 150 mg/gün aliskiren eklenmesi N-terminal proBNP'de (N-terminal probrain natriuretic peptide) bir düşüş ile ilişkili idi.<sup>30</sup> Üç aylık tedavi sonrasında seviyeler, düzelmekte olan nörohormonal dengenin göstergesi biçiminde bir etki olarak, placebo ile  $762 \pm 6123$  pg/mL artarken aliskiren ile  $244 \pm 2025$  pg/mL düştü ( $p=0.0106$ ). Ancak aliskiren tedavisi, semptomlarda düzelmeye ya da sol ventrikül fonksiyonunun ekokardiyografik parametrelerinde değişiklik ile sonuçlanmadı.<sup>30</sup> Aliskirenin sol ventrikül hipertrofisi üzerine olan etkileri Sol Ventrikül Hipertrofisinde Aliskiren (*Aliskiren in Left Ventricular*

*Hypertrophy*) çalışmasında incelendi.<sup>31\*</sup> Bu çalışmada, 9 aylık bir periyotta, sol ventrikül hiper-

trofisi olan hipertansif hastalar üzerinde, 300 mg/gün aliskiren, 100 mg/gün losartan ve bunların kombinasyonu karşılaştırıldı. Sol ventrikül kitlesi küçülmesi ile ilişkili en belirgin faktör erişilen KB kontrolü idi ve sol ventrikül kitlesi küçülmesi açısından tedavi grupları arasında farklılık yoktu.<sup>31\*</sup> Kı-sacası, renin inhibisyonunun, hedef organ hasarında, konvansiyonel RAAS blokajı ile sağla-nanın ötesinde bir düzelme yaptığı yönünde kanıt yoktur.

Kalp ve böbrekteki gözlemler arasında neden farklılıklar var? Biz, başlıca olasılığın, kalpten farklı olarak böbreklerin renin ve prorenin üretiminin spesifik bölgelerin varlığı [32] gerçeği ile ilişkili ol-duğu görüşündeyiz. Bu nedenle, renin inhibitörle-rinin lokal etkilerinin, büyük miktarlarda renin ve proreninin lokal olarak oluşturulduğu böbreklerde daha belirgin olması akla yatkındır. Bu durumun klinik uygunluğu ALTITUDE çalışmasının sonuç-ları ile doğrulanacaktır.<sup>28\*\*</sup>

### MUHEMEL ENDIŞELER: (PRO)RENİN RESEPTÖR ARACILI BAĞIMSIZ ETKİLER

Renin inhibisyonu, plazma renin konsantrasyonu ve plazma prorenin seviyelerinde belirgin artışlarla sonuçlanır.<sup>2,5,32</sup> Bu gözlemden kaynaklanan bir en-dişe renin inhibitörlerinin (pro)renin reseptörleri aracılığıyla artmış sinyal üretimine sebep olabile-ceğidir. (Pro)renin reseptörü hem prorenin hem de renin ile bağlanır.<sup>32</sup> (Pro)renin reseptörünün aracı-lık ettiği akış yönünde sinyal üretimi, *ekstraselüler sinyal ile regüle edilen kinaz 1-2 yolakları* üzerin-den, proliferasyon ve fibrozis ile sonuçlanır.<sup>32</sup> (Pro)renin reseptör transgenik sıçan kullanan hay-yan modelleri, bu yolağın progresif nefroskerozu da içeren hedef organ hasarı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.<sup>32,33</sup>

Ancak, reseptör kinetiklerinden dolayı bu en-dişe, muhtemelen insanlarda erişilen seviyelerde değil, sadece aşırı derecede yüksek renin ve prorenin seviyelerinde geçerli olabilir.<sup>32</sup> Ayrıca, kontrol grubundaki havyanlara göre aliskiren uygulanan-larda reseptör ekspresyonu aktüel olarak artmış olan nondiyabetik dTGR'lerde teyit edilmemekle bir-likte,<sup>10</sup> aliskiren tedavisi, dTGR'lerde bir diyabetik

böbrek hastalığı modelinde, glomerüller, renal tü-büller ve küçük kortikal damarlarda (pro)renin re-septörü ekspresyonunda azalma ile sonuçlandı.<sup>12\*</sup> İn vitro veriler, reseptör aviditesinin ve reninle in-düklenen *ekstraselüler sinyal ile regüle edilen kinaz* aktivasyonunun aliskiren tedavisi ile değişmediğini gösterdiği için<sup>12\*,34</sup> (pro)renin reseptör sinyal üre-timi ve renin inhibitörü ile indüklenen renin ve prorenin seviyesi artışı arasındaki etkileşimlerin be-lirginliğini layıkıyla sınıflamak için ileri in vivo ça-lışmalar gerekmektedir. Hâlihazırda mevcut olan in vivo kanıtlar, renin inhibitörlerinin proinflatuar<sup>9</sup> ve profibrotik belirteçlerin<sup>12\*</sup> renal ekspresyonunda ve histolojik fibrozis kanıtlarında net bir azalma sağladığını göstermektedir.<sup>11,12\*</sup>

### ELE ALINMASI GEREKEN İLGİLİ ARAŞTIRMA SORULARI

Bu, hızla ilerleyen bir alandır. Yapılacak klinik ça-lışmalar aşağıdaki klinik sorulardan bazılarında odaklanmalıdır:

1. Tek başına kullanıldığında renin inhibitör-leri renoprotektif bakımdan ACE inhibitörleri veya ARB'ler ile eş değer midir? Bu veriler klinik pra-tikte kullanım için endikasyon çerçevesini belirt-medeye gereklidir.

2. Kronik tedavi esnasında kombinasyonda kullanıldıklarında, AVOID çalışmasında<sup>22\*\*</sup> ileri sü-rüldüğü gibi, konvansiyonel tedaviye ek fayda sağ-larlar mı? Ön sonuçlar ümit verici olmakla birlikte, albuminüri azalması gibi dolaylı belirteçlerle çalışırken tutumluluğun gerekliliğini akılda tutmak ge-rekir.

3. ACE inhibitörleri veya ARB'lere eklendik-lerinde, MCR antagonistleri ya da b-blokerlerle nasıl mukayese edilirler? ACE inhibitörleri veya ARB'lere eklendiklerinde MCR antagonistleri al-buminüride ilave azalma sağlarlar,<sup>35,36</sup> karvedilol gibi belirli bazı b-blokerler de aynı etkiyi gösterir.<sup>29</sup> Bundan dolayı, bu ajanlar ile renin inhibitörleri arasında bir karşılaştırma yapılmasının sırası, -özel-likle eski ajanların iyi çalışılmış olması ve iyi an-la-şılmış riskleri bulunmasından dolayı- gelmiştir.

4. İlerlemiş böbrek hastalığı (GFR <30 mL/dak) olan bir hastada bir ACE inhibitörü veya ARB ile

kombinasyon tedavisinin güvenliliği nedir? Bu hastalar bugüne kadarki tüm çalışmalarından dışlanmış olduklarından bu popülasyonun daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekir.

## YORUM

Preklinik ve erken klinik çalışmalardan elde edilen mevcut kanıtlar, böbrek hastalığında renin inhibitörlerinin olumlu etkilerini göstermektedir. Aliskiren etkili bir antihipertansif ajandır ve erken evre KBH'li hastalarda güvenle kullanılabilir. Aliskiren kullanımı, hayvanlarda azalmış renal hasar ile iliş-

kilidir ve maksimal dozda losartan almakta olan diyabetik nefropatili hastalarda proteinüride ek azalma sağlar. Bunlar, bu ilaç sınıfının KBH'de etkinlik konusunu daha da aydınlatmak için devam etmekte olan çalışmaları destekleyen ümit verici sonuçlardır.

## Teşekkürler

*Bu çalışma, Department of Veterans Affairs, VA Connecticut Healthcare System (A.J.P.), Sanatorio Allende and IMMF-CONICET (M.O.)'nun desteği ve kaynakları ile gerçekleştirilmiştir.*

## KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Derlemenin yılındaki periyotta basılan, belli ilgi alanlarına ait yazılar, aşağıdaki gibi işaretlenmiştir:

- \* uzmanlık alanı
- \*\* seçkin ilgi alanı

Konuyla ilişkili ilave kaynaklar bu sayının (s. 451) Güncel Dünya Literatürü bölümünde bulunabilir.

- 1 Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:486-492.
- 2 Brown MJ. Aliskiren. *Circulation* 2008; 118:773-784.
- 3 Wiggins KJ, Kelly DJ. Aliskiren: a novel renoprotective agent or simply an alternative to ACE inhibitors? *Kidney Int* 2009; 76:23-31.
- 4 Dockery BK, Bisognano JD. Direct renin inhibition: an analysis of possible benefits. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10:313-318.
- 5 Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; 368:1449-1456.
- 6 Stanton A. Now that we have a direct renin inhibitor, what should we do with it? *Curr Hypertens Rep* 2008; 10:194-200.
- 7 Berl T. Renal protection by inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system [review]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2009; 10:1-8.
- 8 Muller DN, Luft FC. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:221-228.
- 9 Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; 46:569-576.
- 10 Feldt S, Maschke U, Dechend R, et al. The putative (pro)renin receptor blocker HRP fails to prevent (pro)renin signaling. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:743-748.
- 11 elly DJ, Zhang Y, Moe G, et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia* 2007; 50:2398-2404.
- 12 Feldman DL, Jin L, Xuan H, et al. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)<sup>27</sup> rats. *Hypertension* 2008; 52:130-136.
- \* Aliskiren, dTGR'de böbrek hasarını ve renal dönüştürücü büyüme faktör-B'nin üretimini azaltır.
- 13 Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens* 2009. [Epub ahead of print]
- \* Aliskiren, dTGR'de böbrek hasarını ve renal dönüştürücü büyüme faktör-B'nin üretimini azaltır.
- 14 Dietz R, Dechend R, Yu CM, et al. Effects of the direct renin inhibitor aliskiren and atenolol alone or in combination in patients with hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; 9:163-175.
- 15 Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, et al. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation* 2009; 119:417-425.
- \* Aliskiren esansiyel hipertansiyonda uzun süreyle kan basıncı kontrolünü sağlar.
- 16 Oparil S, Yarows SA, Patel S, et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, doubleblind trial. *Lancet* 2007; 370:221-229.
- 17 Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007; 20:11-20.
- 18 Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007; 8:190-198.
- 19 O'Brien E, Barton J, Nussberger J, et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49:276-284.
- 20 Sealey JE, Laragh JH. Aliskiren fails to lower blood pressure in patients who have either low PRA levels or whose PRA falls insufficiently or reactively rises. *Am J Hypertens* 2009; 22:112-121.
- \* Basılı literatürün yeniden incelenmesi, aliskiren'in düşük reninli hipertansiyonda etkili olmadığını düşündürmüştür.
- 21 Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens* 2006; 24:243-256.
- 22 Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358:2433-2446.
- \*\* Aliskiren, erken diyabetik nefropatili hastalarda losartan'a eklendiğinde proteinürü azaltmaktadır.
- 23 Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ, et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int* 2008; 73:1419-1425.



- \*\* Aliskiren diyabetik nefropatili hastalarda kan basıncını düşürücü etkisinin yanında antiproteinürik etkiye de sahiptir.
- 24 Fisher ND, Allan D, Kifor I, et al. Responses to converting enzyme and renin inhibition. Role of angiotensin II in humans. *Hypertension* 1994; 23:44–51.
- 25 Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J, et al. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation* 2008; 117:3199–3205.
- 26 Hollenberg NK, Price DA, Fisher ND, et al. Glomerular hemodynamics and the renin-angiotensin system in patients with type 1 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2003; 63:172–178.
- 27 Frandsen E, Persson F, Boomsma F, et al. The effects of renin inhibition alone or in combination with angiotensin 2 receptor blockade on markers of the renin-angiotensin system. *Diabetologia* 2008; 51 (Suppl 1):491–492.
- 28 Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1663–1671.
- \*\* Bu, geleceğe yönelik değerli çalışma için yapılan tanımlamalar ve analizler.
- 29 Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46:1309–1315.
- 30 McMurray JJV, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Failure* 2008; 1:17–24.
- 31 Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009; 119:530–537.
- Aliskiren hipertansiyonda sol ventriküler hipertrofinin iyileştirilmesinde losartana eşdeğer etkinliktedir. Kombinasyon terapi fazla yararlı bulunmamıştır.
- 32 Danser AH. (Pro)renin receptors: are they biologically relevant? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18:74–78.
- 33 Kaneshiro Y, Ichihara A, Sakoda M, et al. Slowly progressive, angiotensin II-independent glomerulosclerosis in human (pro)renin receptor-transgenic rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1789–1795.
- 34 Feldt S, Batenburg WW, Mazak I, et al. Prorenin and renin-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in monocytes is not blocked by aliskiren or the handle-region peptide. *Hypertension* 2008; 51:682–688.
- 35 Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70:2116–2123.
- 36 Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, et al. Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD: an open-label crossover randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:486–493.