

RENİN ANGIOTENSİN ALDOSTERON SİSTEMİNİN DUAL BLOKAJI

Dr. N. Yılmaz SELÇUK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı

Renin angiotensin aldosteron sistemi(RAS) hipovolemi, hiponatremi veya renal iskemide aktive olarak kan volümü, kan basıncı, kan sodyum değerleri ve intraglomeruler basıncın yükselmesini sağlayan önemli bir homeostatik mekanizmadır. Bu sistemin önemli elemanlarından birisi olan angiotensin II, vücutta bilinen güçlü vasokonstriktörlerden birisidir. Aynı zamanda aldosteron sentezinide uyararak vücutta su ve tuz tutulumuna katkıda bulunmakta ve bu özellikleriyle arteriel kan basıncını yükseltmektedir. Böbrekte ise glomeruler hemodinamikler üzerindeki etkileri ile glomeruler filtrasyon hızının normal seviyelerde devamını sağlamaktadır. RAS'ı, aktive eden nedenler ortadan kalktığı zaman negatif feed-back ile inaktive olmaktadır. Fizyolojik olarak işleyen bu sistem bazı grup hipertansiflerde(zenciler vb.), kalp yetmezliği veya kronik renal yetmezlik gibi durumlarda fizyolojik uyarı olmadan uygunsuz olarak aktif halde bulunabilir. Bazen sistemik RAS aktif değilken lokal doku RAS'ı aktif olabilir.

RAS'ı içindeki angiotensin II'nin sistemik etkilerinin yanısıra özellikle böbrek hemodinamisi ve histolojik yapısı üzerinde de önemli etkileri vardır. İn vivo yapılmış araştırmalarda angiotensin II'nin,

- hemodinamik etkileri: afferent ve özellikle efferent arteriolde daralma ile intraglomeruler basıncı ve filtrasyonu artırmak,
- nonhemodinamik etkileri : glomeruler kapiller bariyerin selektivite kaybına ve proteinüriye neden olma, renal hücre büyümesini kolaylaştırarak tubulointerstisyel hasara katkıda bulunma, angiotensin II tip 1 reseptör aracılığıyla tubuler hücrelerde hipertrofi ve kollajen tip IV sentezinde artış meydana getirme, TGF-β1 sentezini artırarak tubuler hücrelerin başkalaşmasını sağlayıp tubulointerstisyel yapıyı bozma, plasminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1) üretimini uyararak ekstraselluler matriks birikimini artırma, makrofaj aktivasyonu ve fagozitozu uyararak kronik renal hasarla ilişkili inflamasyonu artırma ve interstisyel fibrozise neden

olma olarak belirlenmiştir. Bu etkilerinden de anlaşılacağı gibi yüksek angiotensin II düzeyleri, proteinüri ve tubulointerstisyel hasar meydana getirmekte yada var olan nefropatiyi daha da ağırlaştırmaktadır. Bu durum ilerleyici renal hasar ve disfonksiyona neden olmaktadır. Kronik nefropatinin ilerlemesine yol açan mekanizmalar glomeruler hipertansiyon ve hiperfiltrasyon, angiotensin II seviyelerinde artış, proteinüri ve podositlerde protein birikimine bağlı podosit disfonksiyonu olarak kabul edilmektedir. Bu mekanizmaların hepsinide angiotensin II tek başına aktive edebilir. Bu nedenle progresyonda ağırlıklı olarak söz sahibidir.

Günümüzde yapılmış pek çok büyük çalışma (REIN, RENAAL, IDNT) ve diğer çalışmalarda, angiotensin II sentezini azaltan angiotensin dönüştürücü enzim(-ACE) inhibitörleri(ACE-I) veya angiotensin II'nin etkilerini reseptör blokajı ile önleyen tip-1 reseptör blokerleri(ARB), antihipertansif amaçla yada diabetik veya non-diabetik nefropatilerde antihipertansif etkilerinden bağımsız olarak proteinüriyi, inflamasyonu ve fibrozisi azaltarak progressif, kalıcı renal hasarı önlemede kullanılmaktadır.

ACE inhibitörleri ile tedavide ACE dışı(chymase vb.) yollarla angiotensin II oluşumu önlenememektedir. ARB'lerle tedavi sırasında angiotensin II düzeyleri artmaktadır. Angiotensin II düzeylerini maksimum düzeyde azaltmak için bu handikapları gözönüne alan çeşitli tedavi metodları denenmektedir. Tolere edilebilen maksimum dozlarda ACE-I veya ARB kullanma tedavi seçeneklerinden birisidir. Ancak yüksek doz ilaca bağlı yan etki görülme olasılığının yüksek olması ve yukarıda bahsedilen handikapların giderilememesi bu iki grup ilacın birlikte kullanılması düşüncesini ortaya çıkartmış ve böylece dual blokaj ile angiotensin II düzeylerinin maksimum oranda azaltılması hedeflenmiştir.

Çok sayıda hastada yapılan COOPERATE ve CALM çalışmaları ile daha küçük sayıdaki hastalar üzerinde yapılmış olan pek çok araştırmada esansiyel hipertan-

siyon, tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus'a bağlı nefropatiler ile non-diabetik kronik nefropatilerde ACE-I ve ARB kombinasyonunun, bu ilaçların mutad veya maksimum dozlarda tek tek kullanımlarına göre hedeflere (kan basıncını düşürme, proteinürüyü azaltma vb.) ulaşmada daha etkili oldukları ortaya konulmuş; yan etki veya komplikasyon oranlarında artış saptanmamıştır.

Son yıllarda ACE-I ve ARB kombinasyonunun farklı sonlanım noktalarındaki etkileri çok sayıda hasta (n=28400) üzerinde (ONTARGET: The Ongoing Telmisartan Alone in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve küçük hasta gruplarında yapılmakta olan çalışmalarla incelenmeye devam edilmektedir.

Sonuç olarak, angiotensin II'nin olumsuz etkilerinin en belirgin olduğu diabetik ve non-diabetik kronik nefropatilerde renal koruma için renin angiotensin sisteminin ACE-I ve ARB ile dual blokajı birçok çalışmada oldukça yararlı bulunmuştur. Bu konuda çalışmalar halen devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Selçuk Y, San A, Bakan E, Yiğitoğlu R. Plasma atrial natriuretic peptide and its relation to the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 6:557-561, 1991.
2. Campbell RC, Ruggenenti P, Remuzzi G. Halting the progression of chronic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 13:S190-S195, 2002.
3. Schieppati A, Remuzzi G. The future of renoprotection: Frustration and promises. *Kidney Int* 64:1947-1955, 2003.
4. Levington AJP, Arici M, Harris KPG, Brunskill NJ, Walls J. Modulation of the renin-angiotensin system in proteinuric renal disease: are there added benefits? *Nephrol Dial Transplant* 16:885-888, 2001.
5. GISEN: randomised placebo-controlled trial effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349:1857-1863, 1997.
6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
8. Finnegan PM, Gleason BL. Combination ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers for hypertension. *The annals of pharmacotherapy* 37(6):886-889, 2003.
9. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 321: 1440-1444, 2000.
10. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 361: 117-124, 2003.
11. Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, Parvink HH. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 14:992-999, 2003.
12. Rossing K, Pietraszek L, Jacobsen P, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 26:2268-2274, 2003.