

ANJİOTENSİN KONVERTİNG ENZİM İNHİBİTÖRLERİ, ANJİOTENSİN II RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ VE RENAL KORUMA

ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS, ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS AND RENOPROTECTION

Alpaslan Ersoy, Kamil Dilek

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Son çalışmalar proteinürinin sadece böbrek hastalıklarının bir belirtisi olmadığını, aynı zamanda bu hastalarda kronik ve ilerleyici böbrek yetmezliği gelişimi için büyük bir riskin habercisi olduğunu düşündürmektedir. Proteinürinin böbrek hastalığının ilerlemesi üzerine bu etkisi, böbrek fonksiyonunun düzeyi, kan basıncı ve dislipidemi gibi diğer risk faktörlerinden bağımsızdır. Multipl farmakolojik yaklaşım ve diyet modifikasyonları böbrek hastalığının ilerlemesini optimal yavaşlatmak için gereklidir. Hemodinamik, metabolik büyümeyi başlatıcı etkileri nedeniyle angiotensin II böbrek hastalığının ilerlemesinde önemli bir rol oynayabilir. Günümüzde ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle kendi deneyimlerimizi de içeren bu alandaki literatür bilgisi gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler : Anjiotensin konverting enzim inhibisyonu, anjiotensin II reseptör blokajı, renal koruma.

Proteinüri, böbrek hastalıklarının en sık rastlanan ve en önemli bulgularından birisidir. Proteinüriye sekonder gelişen farklı komplikasyonlar hastanın yaşamını tehdit edebilirler (1). Bu nedenle proteinüriyi azaltmaya yönelik yeni tedavi yaklaşımları arayışı günümüzde de devam etmektedir.

Böbrek hastalığının ilerlemesinde rol oynayan mediyatörler arasında, angiotensin H'nin (Ali) glomerüler hemodinamik değişiklikleri ve permselektivite kaybını sürdürmede esas rol oynadığı görülmektedir (2). Renin angiotensin sistemi (RAS)

SUMMARY

Recent studies have suggested that proteinuria is - not only a marker for renal disease but it also predicts those patients at greatest risk for development of chronic and progressive renal insufficiency. This effect of proteinuria on progression of renal disease is independent of other risk factors such as level of renal function, blood pressure and dyslipidemia. Multiple pharmacological and dietary modifications are necessary to achieve the optimal slowing of the progression of renal disease. Due to its hemodynamic, metabolic and growth promoting effects, angiotensin II may play an important role in the progression of renal disease. Currently, ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists are commonly used for this purpose. Therefore, it is reviewed the literature data in this area including our experiences.

Key Words: Key Words: angiotensin converting enzyme inhibition, angiotensin II receptor blockade, renoprotection.

aktivasyonu, arteriyel kan basıncı ve intraglomerüler basınç üzerine etkileri nedeniyle böbrek hastalığının ilerlemesine katkıda bulunabilir (3). Lokal ve sistemik hemodinamik regülasyona katılan vazodilatör ajan olan Ali'nin son zamanlarda renal ve kardiyovasküler patolojide gerçek bir sitokin gibi aktif rol oynadığı düşünülmektedir (4,5). Birkaç çalışmada Ali'nin hücre büyümesini ve ekstraselüler matriks üretimini düzenleyen renal bir büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir (6-8). Ayrıca AH kemotaktik faktörlerin sentezi vasıtasıyla böbrekte inflamatuvar cevaba da katılır (9).

Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri

Son zamanlarda; ultrafiltrasyonda protein artışının, intrinsik bir böbrek toksitesine neden olabileceği kanıtlanmıştır (2). Nefropatide ramiprilin etkinliğinin araştırıldığı (Ramipril Efficacy in Nephropathy Trial) bir çalışmada diyabetik olmayan, proteinürili kronik böbrek hastalarında hastalığın progresyonu ile idrar protein atılımı arasında pozitif bir korelasyon ortaya konmuştur. Günlük 3 gr veya daha fazla proteinürisi olan kronik nefropatili hastalarda, ramipril proteinüriyi ve GFR'deki düşme hızını güvenli bir şekilde azaltmıştır (10,11). Genel kanı, proteinürili nondiyabetik veya diyabetik böbrek hastalarında, ACE inhibitörlerinin proteinüriyi azalttığı ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatmada, ACE inhibitörü olmayan diğer tedavilerden daha güvenli ve etkili olduğu yönündedir. ACE inhibitörleri intrakapiller basıncı azaltırlar ve glomerulde boyuta bağlı seçiciliği (size-selektif işlev) iyileştirirler (2,12-16).

Bir başka çalışmada, ACE inhibisyonunun böbrek hemodinamikleri ve proteinüri üzerine etkilerinin zamansal seyirinde farklılık saptanmıştır ve böbrek hemodinamikleri üzerine etkileri tedavinin ilk gününde maksimal olmasına rağmen antiproteinürik etki artmaya devam etmiş ve 28. günden sonra maksimuma ulaşmıştır (17). Bu sonuçlar ACE inhibitörlerinin antiproteinürik etkilerinin kısmen nonhemodinamik mekanizmalar aracılığıyla da olduğunu düşündürmektedir.

RAS, mezangial hücre mitogenezi gibi hemodinamik olmayan mekanizmalarla etkisinin yanısıra, mezangial hücreler ve interstisyumdaki ekstrasellüler matriks birikimi ve yıkımı arasındaki dengeyi de etkilemektedir (18). Ali vazokonstriktör etkisinden bağımsız olarak mezangial hücreleri, muhtemelen podositleri, renal tubuler epitelyal hücreleri ve interstiyel fibroblastları direkt aktive eder (19). Bu etkileri başlıca Ali reseptör tip 1 (AT₁) aracılığıyla. Ama kemotaksis gibi bazı etkileri aşkar olarak AT₂ reseptör tip 2 (AT₂) yoluyla (20). ACE inhibitörleri, mezangial matriks ve mezangial tip 2 hücrelerin kontraktıl elemanlarını direkt etkileyerek filtrasyon alanını artırırlar ve makromoleküllerin mezangiyuma hareketlerini azaltarak mezangial fonksiyonları daha iyileştirirler (21). Bunun yanısıra, proteinürisi olmayan birçok kronik böbrek hastalığının (özellikle polikistik böbrek hastalığı) yavaş ilerlediği ve ACE inhibisyonu tedavisinden spesifik olarak yarar görmediği bildirilmiştir (22).

Angiotensin II reseptör antagonistleri

Son zamanlarda Ali reseptör antagonistleri ile ilgili çalışmaların sayısı artmaktadır. Deneysel hayvan modellerinde Ali reseptör antagonistlerinin, böbrek

hastalığının progresyonu üzerine etkisi incelenmiştir. Subtotal nefrektomi modelinde losartan ve bir ACE inhibitörünün; kan basıncı, proteinüri ve glomeruloskleroz üzerine etkileri benzer bulunmuştur (23). Deneysel diyabetli sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada ise yukarıda bahsedilen etkilere ilaveten, makromoleküllerin anormal glomeruler permeabilitesini de önledikleri gösterilmiştir (24). Ayrıca, Ali reseptör antagonistlerinin antiproteinürik etkileri pasif Heymann nefritli ve kronik böbrek allograft rejeksiyonlu sıçanlarda da teyit edilmiştir (25,26).

İnsan çalışmaları nispeten daha azdır. Fakat Ali reseptör antagonistleri böbrek hastalıkları bakımından umut verici görünmektedir. Kısa süreli • klinik çalışmalarda; kan basıncını düşürüp, böbrek kan akımını artırırken, glomeruler filtrasyon hızını ya etkilememişler ya da hafif azaltmışlardır. Bu sonuçlar postglomeruler vazodilatasyon ve intraglomeruler basınçta bir azalma olduğunu düşündürmektedir (27). Gansevoort ve ark. böbrek biyopsisi yapılmış çeşitli glomerulopatili ve proteinürili 13 hipertansif olguda losartan tedavisinin etkisini incelemişlerdir. Yirmidört saatlik idrarda protein atılımını böbrek fonksiyonlarında önemli bir değişiklik yapmadan azalttığını göstermişlerdir (28). Daha önce merkezimizde yaptığımız bir çalışmada normotansif 4 diyabetik nefropatili ve 26 primer glomerulopatili olguda 7 gün süreyle 50 mg/gün losartan tedavisinin proteinüriyi anlamlı azalttığı ama selektif permeabiliteyi değiştirmediğini bulduk (29). Losartan tedavisi ile proteinüride I. günden başlayan anlamlı bir azalma (4.4 ± 3.1 g/gün'den 3.5 ± 2.6 g/gün'e) gözlemledik ve bu azalma tedavinin 6. ve 7. günlerinde (2.4 ± 1.9 g/gün) maksimuma ulaştı. Ayrıca başka bir çalışmada ise 18 nefrotik sendromlu amiloidoz olgusunda 50 mg/gün losartanın 7 gün süreyle uygulandığında günlük proteinüri miktarını 6.0 ± 2.4 g'dan 4.2 ± 1.7 g'a düşürdüğünü tespit ettik (30). Bu sonuç, amiloidozda yapısal değişiklikler dışında hemodinamik faktörlerin de proteinüri mekanizmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Karşılaştırmalı Çalışmalar

ACE inhibitörlerinin ve Ali reseptör antagonistlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, nondiyabetik kronik böbrek hastalarında losartan ile enalaprilin böbrek hemodinamisi ve proteinüri üzerine etkilerinin benzer ve olumlu oldukları bildirilmiştir (31). Nielsen ve ark. da normal böbrek fonksiyonlu, proteinürili ve esansiyel hipertansiyonlu 93 hastanın 46'sına enalapril, 47'sine losartan tedavisini 12 hafta süreyle uygulamışlardır. Her iki ilacın da özellikle mikroalbuminürili hastalarda olmak üzere albuminüriyi anlamlı olarak düşürdüğünü serum, üre ve kreatinin düzeylerini değiştirmediğini bildirmişlerdir (32).

Onsekiz hipertansif renal transplant alıcısına 50 mg/gün losartan tedavisi uyguladığımız bir araştırmamızda, 6. ve 12. haftalarda mikroalbuminüride anlamlı bir azalma olduğu halde kreatinin klerensi ve renal fonksiyonlarda ise anlamlı bir değişiklik olmadır(33). Calvino ve ark.'nın çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (34). Böbrek fonksiyonları orta derecede azalmış veya normal olan ve proteinüri ile igA nefropatili hastalarda 28 günlük irbesartan tedavisinin total protein ekskresyonunu, albuminin fraksiyonel klerensini azaltmış, GFR'yi anlamlı değiştirmemiş ve böbrek kan akımını orta derecede arttırmıştır. Aynı çalışmada, rastgele seçilen hastalara aynı süreyle enalapril verilmiş ve benzer değişiklikler bulunmuştur (22). Başka bir çalışmamızda primer glomerulopatili ve renal amiloidoza bağlı nefrotik sendromlu 42 olgunun, 17'sine bir hafta süreyle 10 mg/gün enalapril ve 25'ine 50 mg/gün losartan verdiğimiz zaman her iki ilacın da antiproteinürik etkilerinin benzer olduğunu (sırasıyla 5.9±3.1 g/gün'den 4.4±2.6 g/gün'e ve 6.0±3.3 g/gün'den 4.0±2.2 g/gün'e) ve renal fonksiyonları değiştirmedikini gözlemledik (35). Schutz ve ark. hafif ve orta derecede hipertansiyonlu ve böbrek fonksiyonları bozulmuş (kreatinin klerensi 20-60 ml/dk) 129 hastanın 64'üne 50-100 mg losartan, 65'ine 25-50 mg kaptopril tedavisini 3 ay uyguladılar. Her iki ilaç ta kan basıncı, kreatinin klerensi üzerine benzer etki göstermesine rağmen sadece losartanın total proteinüride azalmaya neden olduğunu saptadılar (36).

Ali reseptör antagonistlerinin antiproteinürik etkileri uzun dönemde renal koruma sağlar mı sorusuna, sonuçları yeni açıklanan iki ayrı çok merkezli çalışmada cevap aranmıştır (37,38). Birinci çalışmada; hipertansif ve nefropatili tip 2 diyabetik 1715 hastanın, 579'una 300 mg/gün irbesartan, 567'sine 10 mg/gün amlodipin ve 569'una plasebo tedavileri uygulanmış ve olgular ortalama 2.6 yıl takip edilmiştir. Primer son noktalar olarak belirlenen serum kreatinin düzeyinin 2 katına yükselmesi (plasebo grubuna göre %33, amlodipin grubuna göre %37) ve son dönem böbrek yetmezliği gelişimi (diğer iki gruba göre %23) irbesartan alanlarda anlamlı düşük bulunmuştur. Fakat herhangi bir nedenle ölüm oranları veya kardiyovasküler son noktalarda anlamlı bir fark bildirilmemiştir (37). Faz II randomize, plasebo kontrollü (RENAAL) Ali reseptör antagonistlerinin hipertansif tip 2 diyabetli ve nefropatili hastalarda renal koruyucu etkilerinin değerlendirildiği ikinci bir çalışmada ise ortalama 3.4 yıllık bir takip süresinde 327 olguya 50-100 mg losartan, 359 olguya plasebo verilmiştir. Losartan serum kreatinin düzeyinin 2 katına yükselmesi insidensini %25, son dönem böbrek yetmezliği gelişimi riskini %28

azaltmış, ölüm oranlarında fark saptanmamakla birlikte kalp hastalığına bağlı hastaneye yatış riskinde %32 azalma gözlemlenmiştir (38). Her iki çalışmada da proteinüride anlamlı azalma olmuştur. Bir diğer soru ise, kan basıncını belirli bir düzeye getirecek şekilde antihipertansif ilacın dozu titre edilerek, maksimal bir antiproteinürik etkinin dolayısıyla da maksimal bir renal koruma başarılabileceğidir. AH reseptör antagonistleri dozu iki katına çıkıldığı zaman, kan basıncının daha fazla azalması ama proteinüride anlamlı bir azalmanın olduğu gösterilmiştir (27). Son zamanlarda Andersen ve ark. da diyabetik nefropatili hastalarda bu sonucu bildirmişlerdir (39).

ACE inhibitörleri dolaşımdaki RAS dışındaki sistemler tarafından üretilen lokal Ali'nin etkisini bloke etmemektedirler. Endopeptidaz ve kimaz gibi ACE benzeri diğer enzimler tarafından üretilen Ali'nin üzerine de etkileri yoktur. Spesifik Ali reseptör antagonistleri ise diğer enzimler tarafından üretilen Ali'nin etkisini de bloke ederler (40). Bunun yanı sıra ACE inhibitörlerinden farklı olarak bradikinin üzerine etkileri tartışmalıdır. Hayvan çalışmalarında bradikininin ACE inhibisyonu sonucu oluşan böbrekteki hemodinamik değişikliklere kısmen katkıda bulunduğu göstermiştir. Chan ve Zimmerman, ramipril veya kaptopril ile sistemik ve intrarenal tedavi edilen tavşanlarda, birlikte bir kinin antagonisti veya losartan kullanarak yaptıkları incelemede böbrek hemodinamikleri üzerine bradikininin bağımsız etkisi olmadığını buldular (41). Bununla beraber albuminüride, bradikininin minör bir etkisi söz konusu olabilir. Nielsen'in çalışmasının sonuçları sistemik kan basıncının azalmasıyla açıklanabilir (32). Böylece bradikininin etkisi maskelenebilir.

Yayınlanan ilk karşılaştırma çalışmasında (kalp yetmezliği olan ve 65 yaşın üstündeki 722 hastada losartan ile kaptoprilin karşılaştırıldığı 48 haftalık rastgele yöntemli bir çalışma, ELITE) kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yeniden başvurma ve serum kreatininde yükselme hızları eşit bulunurken, losartan ile bütün nedenlere bağlı mortalitenin anlamlı derecede daha fazla düştüğü belirlenmiştir (42). Gerçi, bu üstün etkinlik hasta uyumunda farklılık nedeniyle kısmen açıklanabilir. Çünkü ACE inhibitörleri kullanan hastalarda yan etkilerde artış söz konusuydu. Fakat, bu çalışmanın sonuçları Ali reseptör antagonistlerinin kalp, böbrek gibi lokal RAS'e sahip organlarda ACE inhibitörlerinden farklı etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Fakat, ELITE çalışması bu amaçla tasarlanmadığından dolayı ELITE-II çalışması yapılmıştır. Bu çalışmanın American Heart Association yıllık toplantısında sunulan kesin sonuçları önceki

bulguları teyit etmemiştir (27,43). Bununla birlikte bu çalışmada ilaçlar 50 mg sabit dozda uygulanmıştır. Bu ilaçların daha yüksek dozları seçilseydi sonuçlar farklı olabilirdi (27). Böbrek için her iki grubun etkilerini karşılaştıran uzun süreli bir inceleme ne yazık ki yapılmamıştır.

Kombinasyon Tedavisi

Ali reseptör antagonistleri, ACE inhibitörlerine alternatif olarak görülmemelidir. Bazı hastalarda ACE inhibitörleri maksimal dozda kullanıldığı halde etkili kan basıncı kontrolünde veya renal korumada başarılı olamamıştır (3). Günümüzde, "ACE inhibitörleri ve Ali reseptör antagonistlerinin tek başına mı yoksa birlikte mi kullanımı daha fazla yarar sağlar" sorusu cevap beklemektedir. Teorik olarak kombinasyon tedavisi ile daha fazla RAS blokajının sağlanması ideal bir yaklaşım olabilir. İlave RAS blokajının plazma renin seviyelerini daha fazla arttırdığı teyit edilmiştir ve klinik veya biyokimyasal yan etkiler görülmemiştir (44). Kininojenazi ve hücre içi bradikinin üretimini uyaran bir ilaç (Ali reseptör antagonisti) ile bradikinin yıkımını inhibe eden bir ilacı (ACE inhibitörü) birlikte kullanmak bradikinin-nitrik oksid-siklik GMP yolunun kullanımının artmasını sağlayabilir. Bu da vazodilatasyon, basınç natriürezisi, sitoproteksiyon ve glomerulosklerozun azalması ile sonuçlanabilir (45).

Kombine tedavi ile ilgili olarak spontan hipertansiyonlu sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada losartan ve enalapril kombinasyonunun hipertansiyon ve sol ventrikül kütle indeksi üzerine olan etkileri incelenmiş ve bu kombinasyonun küçük dozlarda bile, her iki ilacın tek başına maksimum dozda verilmesinden daha etkili olduğu görülmüştür (46). Böbrekte Ali reseptör antagonistleri, glomeruler hemodinamiği ACE inhibitörlerinden daha az etkilemektedir ve böbrek hiperfüzyonlu hastalarda daha yararlı olabilirler (3). Ali'nin bilinen fonksiyonlarından çoğu ATİ reseptörleri tarafından düzenlenirken AT2 reseptörlerinin fonksiyonları yeni ortaya çıkmaktadır. AT2 reseptörleri tüm vücuda yayılmıştır ve yerleşimlerine bağlı özel fonksiyonları vardır. ATİ reseptörlerinin en iyi bilinen fonksiyonları vazokonstriksiyon, hipertrofi ve proliferasyonla ilişkilidir. Aksine, AT2 reseptör stimülasyonu ile vazodilatasyon, nitrik oksid salınımı ve antiproliferasyon arasında bağlantı kurulmuştur (47). ATİ reseptör blokajına Ali'nin plazma düzeyindeki artış eşlik etmektedir ve bu bloke olmayan AT2 reseptörünün stimülasyonu yarar sağlayabilir. Bu nedenle, Ali reseptör antagonistlerinin bazı etkilerinin AT2 reseptör stimülasyonu nedeniyle olması ihtimali

söz konusudur. AT2 reseptörü, ATİ reseptör blokajı sırasında stimüle olduğu, ACE inhibitörleriyle olmadığı için; ATİ reseptör blokajının vasküler ve kardiyak yeniden şekillenmede daha fazla avantajı ve daha fazla böbrek koruyucu etkisi olabilir (48).

Bununla birlikte, yukarıda bahsedilen çalışma dışında hayvan modellerinde kombinasyon tedavisinin ilacın tek başına kullanılmasından daha iyi olduğu bulunmamıştır (46,49). Her iki ilacın birlikte kullanımıyla klinik sinerji gösterilememesinin olası bir izahı ACE inhibitörlerinin neden olduğu Ali seviyelerindeki azalma olabilir (3). Peters ve ark. Thy-1 glomerulonefrit deneysel modelinde enalapril veya losartanın maksimal etkili dozlarının patolojik TGF-Beta ekspresyonunu ve matriks artışını benzer derecede olumlu yönde azalttığını göstermişlerdir. Fakat her iki ilacın kombinasyonunun ilave yarar sağlamadığı sonucuna varmışlardır (50). Buna karşın, insanda glomeruler hastalıklar deneysel modellerden farklı cevap verebilir. Kombinasyon tedavisinin en azından renal etkileri farklı olabilir. Hebert ve ark. diyabetik nefropatili 7 hastada ACE inhibitörü tedavisine Ali reseptör antagonist eklenmesinin, tek başına ACE inhibitörü tedavisine göre Ali'nin etkilerinde azalmayla sonuçlanıp sonuçlanmadığını incelemişlerdir. Hastalar 1. hafta orta-yüksek dozda ACE inhibitörü, 2. hafta ilaveten Ali reseptör antagonisti (50/100 mg losartan) almışlar ve 3. hafta ise ilk tedavi rejimine dönmüştür. İlave antiproteinürik etki gösterilememiştir. Plazma renin seviyeleri kombinasyon tedavisi sırasında anlamlı artmış ve Ali reseptör antagonisti kesilince bazal seviyelere tekrar geri dönmüştür (51). Bununla birlikte tek başına yüksek dozda ACE inhibitörü Ali'nin etkilerini kombinasyon tedavisi kadar azaltmamıştır. Çünkü bir miktar Ali, kimaz tarafından oluşturulur ve ACE inhibitörleri ise kimaz tarafından oluşturulan Ali'yi etkilemezler. Kimaz bazı dokularda, endotelial hücrelerde lokalize, oldukça spesifik bir serin proteinazıdır (52). Azizi ve ark.nın çalışması da bu varsayımı desteklemektedir. Tuz eksikliği olan normal kişilere tek doz 10 mg. enalapril tek başına veya 50 mg. losartanla birlikte ve 20 mg. enalapril tek başına verildiğinde kombinasyon tedavisinin diğerlerine göre kan basıncını daha fazla azalttığını ve plazma reninini daha fazla arttırdığını göstermişlerdir (53). Son yayınlanan bir çalışmada Russo ve ark. da, makroproteinüri normotansif IgA nefropatili 8 hastada kombinasyon tedavisinin sistemik kan basıncındaki değişikliklerden bağımsız olarak ilave antiproteinürik etki sağladığını bildirmişlerdir (54).

Hebert ve ark. kombinasyon tedavisinin GFR ve proteinüri üzerine akut etkisini gözlemlememiştir (51). Ali glomeruler ve interstisyel fibrozisi başlatabilen

TGF-beta'yı indükleyebilir (55,56). Ali'nin oluşumu ve blokajı nedeniyle uzun süreli kombinasyon tedavisi uzun süreli tek başına ACE inhibitörü tedavisine göre daha az fibrozisle sonuçlanabilir (48). Kombinasyon tedavisinin serum, potasyum, plazma ve aldosteron düzeyleri üzerine etkisi gözlenmemiştir. Losartan, adrenal zona glomerulosa hücrelerinde ATİ'i bloke eder ve aldosteron üretimini azaltabilir ve böylece serum potasyum düzeyini arttırabilir. Bununla birlikte Ali reseptör antagonistlerinin bu etkilerinin nispeten zayıf olduğu görülür. Çünkü önceden yapılan losartan tedavilerinde ciddi bir hiperkalemi bildirilmemiştir (47,51).

Son yapılan çok uluslu bir çalışmada hipertansiyon veya proteinüri birlikte olsun veya olmasın kronik ilerleyici böbrek yetmezlikli hastalara benazepril + valsartan kombinasyonu değişik dozlarda 5 hafta süreyle uygulanmıştır. Sonuçlar, bu kombinasyonun hem güvenli, iyi tolere edilen hem de dozuyla orantılı bir şekilde etkili tedavi sağladığını, ayrıca proteinüriyi azalttığını göstermektedir (57).

Yeni Görüşler

RAS aktivitesini etkileyen faktörler böbrek hastalığının ilerleme hızını tayin edebilir. RAS aktivitesi genetik kontrol altındadır (3). ACE genotipinin ACE inhibitörleri ile tedaviyi etkileyebileceğine dair bulgular vardır (58). ATİ reseptör gen polimorfizmi tanımlanmıştır. Fazla incelenmemiş olmasına rağmen, myokard infarktüsü riski üzerine ACE gen polimorfizmi ve Ali reseptör antagonistleri gen polimorfizmi arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (59). Bu bilgi, hastalığın doğal öyküsü ve genotipinin bir işlevi olarak çeşitli noktalarda RAS blokajına bireysel hasta cevabını önceden tahmin etmemize yardımcı olabilir. Böylece, ACE inhibitörü/AII reseptör antagonisti (hiçbiri/ikisi) arasında seçim yapılabilir.

ACE inhibitörleri ve Ali reseptör antagonistlerinin inflamasyon, hücre büyümesi ve matriks sentezi gibi renal progresyonu etkileyen olaylarda olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (4). Tek taraflı Ureteral obstruksiyon modelinde monosit veya makrofaj infiltrasyonu sadece ACE inhibisyonu ile değil aynı zamanda Ali reseptör antagonistleri ile de azalmıştır (60). Mezangial proliferatif nefrit ve ureteral obstruksiyon modellerinde de Ali reseptör antagonistleri ile tedavi, renal MCP-1 ekspresyonunda anlamlı bir azalmaya neden olmuştur (61,62). Öte yandan glomeruler endotelial hücre kültürlerinde Ali'nin, AT2 reseptörü aracılığı ile başka bir kemokinin (RANTES) ekspresyonunu da başlattığı gösterilmiştir. AT2 antagonisti ile in vivo tedavi Ali'nin başlattığı

glomeruler monosit infiltrasyonunu azaltmıştır (63). AT2 inhibisyonunun MCP-1 ekspresyonu üzerine etkisi ise bilinmemektedir. Fakat bu çalışmaların sonuçları ACE inhibitörleri ya da ATİ ve AT2 antagonistlerinin kombine uygulanmasının inflamatuvar hücre infiltrasyonunu kontrol etmede tek başına ATİ antagonisti kullanılmasına göre daha etkili olduğunu düşündürmektedir.

Son incelemeler Ali dışındaki AIII, A (1-7) gibi anjiotensin peptidlerin de renal patolojide potansiyel etkili biyoaktif ajanlar olduğunu düşündürmektedir (64). Ali'nin etkilerinin bazıları bu yıkım peptidleri nedeniyleledir. Ali yıkım ürünlerinin renal hasar oluşumundaki rolü araştırılmaktadır. AIII'ün ratlara renal infüzyonu proteinüriye neden olmaktadır (65). Renal interstisyel fibroblastlarda ve mezangial hücrelerde AIII c-fos gen ekspresyonunu başlatmakta, TGF- mRNA ekspresyonunu ve fibronektin üretimini arttırmaktadır (66). Bu peptidin böbrek hasarı sırasında gözlenen hücre proliferasyonu ve matriks birikiminin kontrolüne katıldığı düşünülmektedir. Ayrıca AIII, Ali ile olduğu gibi MCP-1 gen ekspresyonunu upregüle ettiği de gözlemlenmiştir. Bu gözlemler Ali'nin RAS'nin tek ve sadece efektor bir peptidi olmadığı varsayımını desteklemektedir (4).

Sonuç

Sonuç olarak, ACE inhibitörleri ve Ali reseptör antagonistlerinin birlikte kullanımı böbreğin korunması bakımından birbirini tamamlıyor olabilir. Ali reseptör blokerlerinin faydalan kronik böbrek hastalığı vakaları ile sınırlı değildir. Kronik böbrek hastalığına, aterosklerozun hızlanması ve kardiyovasküler risk artışı eşlik eder. İşte bu ilaçlar bu olumsuz durumlar karşısında da, renal koruyucu etkilerinden bağımsız olarak etkili olabilirler. Günümüzde Ali reseptör antagonistleri ile hipertansiyon, kalp yetersizliği, post MI, nefropati ve tip 2 diabetes mellitus olgularında yapılan çalışmalar halen devam etmektedir. Konjestif kalp yetmezliği ve MI sonrası çalışmaların bazılarında kombinasyon tedavisi verilmektedir. Yukarıdaki literatör bilgileri ışığında ACE inhibitörlerinin ve Ali reseptör antagonistlerinin kombine kullanımı glomerulopati hastalarda kan basıncını ve böbrek fonksiyonları olumsuz yönde etkilemeden ilave yararlar sağlayabilir. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda Ali reseptör antagonistleri ile yapılan (IRMA; proteinüri, IDNT ve RENAAL; renal koruma) çalışmaların tamamlananların sonuçları, bu ilaçların kan basıncı kontrolünün ötesinde etkilere sahip olduklarını göstermektedir. Bu ilaçların hem böbrek hastalığı hem de kardiyovasküler hastalığın gelişimini yavaşlatmada

etkili olmaları, yaşam kalitesini arttırmalarının yanısıra tedavi maliyetlerinde azalmaya da yol açacaktır.

Bildiğimiz kadarıyla primer glomerulopati hastalarda henüz devam eden uzun süreli bir kombinasyon çalışması bulunmamaktadır. Bunun dışında, AIII gibi diğer yıkım peptidlerinin renal hasardaki rolü de aydınlatılmalıdır. Yukarıdaki literatür bilgileri konunun klinik önemini ve giderek güncel hale gelebileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Glassock RJ. Proteinuria In: Massry SG. **Glassock R** (eds): Textbook of Nephrology. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995, pp: 600-604.
2. Ruggenenti P, Remuzzi G. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for non-diabetic progressive renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 489-495.
3. McLaughlin K, Jardine AG. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor (ATI) antagonists: either or both for primary renal disease?. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 25-28.
4. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Edigo J. ACE inhibitors and ATI receptor antagonists-beyond the haemodynamic effect. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:561-565.
5. Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1531-1540.
6. Edigo J. Vasoactive hormones and renal sclerosis (Nephrology Forum). *Kidney Int* 1999; 49: 578-597.
7. Ruiz-Ortega M, Gomez-Garre D, Alcazar R et al. Involvement of angiotensin II and endothelin on matrix protein production and renal sclerosis. *J Hypertens* 1994; 12: S51-S58.
8. Ruiz-Ortega M, Edigo J. Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 1997; 52: 1497-1510.
9. Ruize-Ortega M, Bustos C, Hernandez-Presa MA et la. Angiotensin II participates in mononuclear cell recruitment in the kidney through nuclear factor-kappa B activation and monocyte chemoattractant protein-1 gene expression. *J Immunol* 1998; 161: 430-439.
10. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L. et al, for the Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). A randomized placebo controlled trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril on the decline of the glomerular filtration rate and end stage renal failure in proteinuric, non-diabetic chronic renal disease. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.
11. Ruggenenti P, Gaspari F, Ferna A, Remuzel G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein: creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ* 1998; 316: 504-509.
12. Maschio G, Alberti D, Janin G et al and the Angiotensin-converting-enzyme inhibition in progressive renal insufficiency study group. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibition benazapril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-945.
13. Ihle BU, Whitworth JA, Shahinfar S, Cnoan A, Kincaid-Smith PS, Becker GJ. Angiotensin converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency: a controlled double blind trial. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(suppl): 30-33.
14. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of ACE inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1318.
15. Laffel LMB, McGill JB, Cans DJ et al, on behalf of the North American Microalbuminuria Study Group: The beneficial effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition with Captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 1995; 99: 497-504.
16. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Lang R, Lishner M: Long-term effect of ACE inhibition on development of nephropathy in diabetes mellitus type II. *Kidney Int* 1994; 45(Suppl 45): 5161 -5164.
17. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Dissociation between the course of the hemodynamic and antiproteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993; 44: 579-584.
18. El Nahas AM. Renal scarring: The role of angiotensin II. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl 9): 28-32.
19. Wolf G. Molecular mechanism of angiotensin II in the kidney: emerging role in the progression of renal disease: beyond haemodynamics. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1131-1142.
20. Wolf G, Ziyadeh FN, Thaiss F et al. Angiotensin II stimulates expression of the chemokine RANTES in rat glomerular endothelial cells. Role of the angiotensin type 2 receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 1047-1058.
21. Bauer JH, Reams GP. Renal protective effect of long term antihypertensive therapy with enalapril. *Drugs* 1988; 35(suppl 5): 62-71.
22. Perico N, Remuzzi G, Angiotensin II receptor antagonists and treatment of hypertension and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 571-8.
23. Lafayette RA, Mayer G, Pard SK, Meyer TW. Angiotensin II blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1992; 90: 766-771.
24. Remuzzi A, Perico N, Amuchastegu CS et al. Short-and long-term effect of angiotensin II receptor blockade in rats with experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:40-49.

25. Zoja C, Donadelli R, Corna D et al. The renoprotective properties of angiotensin-converting enzyme inhibitors in a chronic model of membranous nephropathy are solely due to the inhibition of angiotensin II evidence based on comparative studies with a receptor antagonist. *Am J Kidney Dis* 1997; 28: 254-264.
26. Benediktsson H, Chea R, Davidoff A, Paul LC. Antihypertensive drug treatment in chronic renal allograft rejection in the rat. *Transplantation* 1992; 62: 1634-1642.
27. Gansevoort RT, de Zeeuw D. The antihypertensive and renal effects of angiotensin II receptor antagonists: remaining questions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9(1): 57-61.
28. Gansevoort RT, de Zeeuw D, Shahinfar S, Redfield A, de Jong PE. Effects of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens* 1994; 12 (Suppl 2): 537-542.
29. Usta M, Dilek K, Yavuz M et al. Anti-proteinuric effect of angiotensin II receptor antagonist losartan in cases with glomerular lesions. *Clinical Nephrol* 2001; 55(3): 260-262
30. Usta M, Dilek K, Ersoy A ve ark. Nefrotik Sendrom şeklinde seyreden renal amiloidozisli olgularda losartanın porteinüri üzerine etkisi. XVI. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, 14-16 Kasım, 1999. İzmir, Özet Kitabı, s: 248.
31. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994;45:861-867.
32. Nielsen SJ, Dollerup J, Nielsen B, Jensen B, Mogensen CE. Losartan reduces albuminuria in patients with essential hypertension an enalapril controlled 3 months study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (Suppl 2): 19-23.
33. Ersoy A, Dilek K, Yavuz M et al. Angiotensin II receptor antagonist losartan reduces microalbuminuria in renal transplant recipients (Abstract). *Nephrol Dialysis Transplant* 1999; 14 (9): A283.
34. Calvino J, Lens XM, Romero R, Sanchez-Guisande D. Long-term anti-proteinuric effect of losartan in renal transplant recipients treated for hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 82-86.
35. Dilek K, Yavuz M, Usta M et al. The comparison of antiproteinuric effects of angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril and angiotensin II receptor antagonist losartan in nephrotic syndrome cases (Abstract). *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (9): A 88.
36. Schulz E, Bech JN, Pedersen EP, Müller GA for the study group. A randomized, double-blind, parallel study on the safety and antihypertensive efficacy of losartan compared to captopril in patients with mild to moderate hypertension and impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (suppl 4): 27-28.
37. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al for The Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2001; 345(12): 851-860.
38. Brenner Bm, Cooper ME, de Zeeuw D et al for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 2001; 345(12): 861-869.
39. Andersen S, Tamow L, Rossing P, Hansen BY, Parving HH. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57: 601-606.
40. Timmermans PB, Duncia V, Carini D. Discovery of losartan the first angiotensin-II receptor antagonist. *J Human Hypertens* 1995; 9 (Suppl 5): 503-518^
41. Chen K, Zimmermann BO. Comparison of renal hemodynamic effect of ramiprilat to captopril, possible role of kinins. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 491-497.
42. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-752.
43. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R et al. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Rationale, design and baseline characteristics of patients in the losartan heart failure survival Study-ELITE II. *J Cardiac Fail* 1999; 5 (2): 146-154.
44. Hebert LA, Falkenhain ME, O'Dorisio TM. Combined ACE inhibitor (ACEI) and angiotensin II receptor antagonist (Allra) therapy in type II diabetes with renal manifestations: effects of combined therapy on renal function (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1996; 9: 1359.
45. Weir MR, Henrich WL. Theoretical basis and clinical evidence for differential effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor subtype 1 blockers. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 2000; 9: 403-411.
46. Menard J, Duncan J, Campbell DJ, Azizi M, Gonzales ME. Synergistic effects of ACE inhibition and Ang II antagonism on blood pressure, cardiac weight and renin in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1997; 96: 3072-3078.
47. Goodfriend TL, Elliot ME, Catt LI. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334: 1649-1654.
48. Liu YH, Yang XP, Sharov VG et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type I receptor antagonists in rats with heart failure. Role kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest* 1997; 99: 1626-1635.

49. Kohzuki M, Yasujima M, Liu PF et al. Cardiovascular and renal protective effects of losartan in spontaneously hypertensive rats with diabetes mellitus. *Clin Exp Pharm Physiol* 1997; 22: 5366-5367.
50. Peters H, Noble NA, Border WA. Targeting TGF-beta over-expression in renal disease: maximizing the antifibrotic action of angiotensin II blockade. *Kidney Int* 1998; 54: 1575-1583.
51. Hebert LA, Falkenhain ME, Nahman NS, Cosio FG, O'Dorisio TM. Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 1999; 19: 1-6.
52. Schmitt F, Natov S, Martinez F et al. Renal effects of angiotensin I receptor blockade and angiotensin convertase inhibition in man. *Clin Sci* 1996; 90: 203-213.
53. Azizi M, Guyene TT, Chatellier G et al. Additive effects of losartan and enalapril on blood pressure and plasma active renin. *Hypertension* 1997; 29: 634-640.
54. Russo D, Pisani A, Balletta MM et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 851-856.
55. Wolf G, Ziyadeh EN. The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: Emphasis on nonhemodynamic mechanisms. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 153-163.
56. Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ. Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs hyperplasia: Autocrine transforming growth factor 1 expression determines growth responses to angiotensin II. *J Clin Invest* 1992; 90:456-461.
57. Ruilope LM, Aldigier JC, Ponticelli C et al on behalf of European Group for the Investigation of Valsartan in Chronic Renal Disease. Safety of the combination of valsartan and benazepril in patients with chronic renal disease. *J Hypertension* 2000; 13: 89-95.
58. Yoshida H, Mitorai T, Kawamura T et al. Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1995; 96:2162-2169.
59. Tiret L, Bonnardeaux A, Poirier O et al. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type I receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction. *Lancet* 1994; 344: 910-913.
60. Ishidoya S, Morrissey J, McCracken R, Reyes A, Klarh S. Angiotensin II receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral obstruction. *Kidney Int* 1995; 47: 1285-1294.
61. Wolf G, Schneider A, Helmchen UM, Stahl RA. AT1-receptor antagonists abolish glomerular MCP-I expression in a model of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Exp Nephrol* 1998; 6: 112-120
62. Morrissey JJ, Klarh S. Differential effects of ACE and ATI receptor inhibition on chemoattractant and adhesion molecule synthesis. *Am J Physiol* 1998; 274: F580-586.
63. Wolf G, Ziyadeh FN, Thaïss F et al. Angiotensin II stimulates expression of the chemokines RANTES in rat glomerular endothelial cells. Role of the angiotensin type 2 receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 1047-1058.
64. Ardaillou R, Chansel D. Synthesis and effects of active fragments of angiotensin II. *Kidney Int* 1997; 52: 1458-1468.
65. Terui J, Tamoto K, Sudo J. Proteinuric potentials of angiotensin-II, DES-ASP(1)-angiotensin-II, and DES-ASP(1), DES-ARG(2)-angiotensin-II in rats. *Biol Pharm Bull* 1994; 17: 1516-1518.
66. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Egido J. Angiotensin III up-regulates genes involved in kidney damage in mesangial cells and renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 1998; 54(Suppl.68): S41-S45.