

Kronik Nefropatilerde Böbreğin Korunması Açısından Antihipertansif Ajan mı, Yoksa Kan Basıncı Düzeyi mi Önemlidir?

Tevfik Ecdar

İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2004;13 (2) 34-37

Kronik böbrek yetersizliği olan hastaların sayısı tüm dünyada her geçen gün artmaktadır. Kronik böbrek hastalıkları nedeniyle son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) gelişen hastalar diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar. Günümüzde hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyon tedavilerinin yaygın olarak kullanılması sonucunda SDBY olan hastaların yaşam süreleri uzamıştır. Yapılan araştırmalarda, 2000 yılının sonunda, dünyada 1.1 milyon civarında hastanın diyaliz tedavisi gördüğü anlaşılmıştır. Bu sayının, 2010 yılında 2 milyonun üzerine çıkacağı tahmin edilmektedir (1). Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan bu hastalık, aynı zamanda yüksek tedavi maliyeti nedeniyle ülkeler için büyük bir ekonomik yük taşımaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı, kronik böbrek hastalarında böbrek yetersizliğinin ilerlemesine yol açan faktörlerin bilinip tedavi edilmesinin ne derece önemli olduğu açıktır.

Kan Basıncı Düzeyi ile Kronik Böbrek Yetersizliğinin İlerlemesi Arasındaki İlişki

Yapılan büyük epidemiyolojik çalışmaların sonucunda, hipertansiyon ile hedef organ hasarı arasında yakın bir ilişkinin olduğu anlaşılmıştır (2,3). Bu çalışmalardan biri olan ve 330 000'in üzerinde erkekte yapılan MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) çalışmasında, gerek sistolik, gerekse diyastolik kan basıncının artmasına paralel olarak SDBY insidansının arttığı gösterilmiştir (2). Japonya'da yapılan bir başka epidemiyolojik çalışmada da benzer şekilde kan basıncı

artışı ile SDBY gelişimi arasında yakın bir ilişkinin olduğu görülmüştür (3). Bu büyük epidemiyolojik çalışmaların dışında, gerek diyabete gerekse diyabet dışı nedenlere bağlı kronik böbrek hastalığı olanlarda yapılan çok sayıda çalışmada, tedavi ile kan basıncı ne kadar düşürülürse, glomerüler filtrasyon hızındaki yıllık azalmanın o kadar azalacağı anlaşılmıştır (4).

Proteinüri ile Kronik Böbrek Yetersizliğinin İlerlemesi Arasındaki İlişki

Proteinürinin, kronik böbrek yetersizliğinin etiyolojisinden bağımsız olarak, böbrek yetersizliğinin ilerlemesine yol açtığı bilinmektedir. Deneysel çalışmalarda, proteinüri varlığında, tubulus epitel hücrelerinin proenflamatuvar sitokinlerin ve ekstraselüler matriks proteinlerinin salınımını artırdığı gösterilmiştir (5,6). Bu maddeler, tübülointerstisyel fibrozise yol açarak böbrek yetersizliği gelişimini hızlandırabilir. REIN (*Ramipril Efficacy in Nephropathy*) çalışmasında *diabetes mellitus* dışındaki nedenlere bağlı olarak kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda bazal proteinürinin fazla oluşunun böbrek fonksiyonlarında daha fazla azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (7).

Kronik böbrek hastalıklarının ilerlemesini hızlandırıcı iki önemli faktör olan hipertansiyon ve proteinürinin birlikte olmasının böbrek yetersizliği gelişimini daha da hızlandırıcı etkileri vardır (8,9).

Kısa bir süre önce yayımlanan, Birleşik Ulusal Komite'nin 7. Raporu'nda ve Avrupa Hipertansiyon Derneği ile Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin ortak raporunda kronik böbrek hastalarında hedef kan basıncının 130/80 mmHg'nın altına düşürülmesi gerektiği vurgulanmıştır (10,11). Günlük proteinüri miktarının 1 gramın üzerinde olduğu hastalarda ise hedef kan basıncının 125/75 mmHg'nın altında tutulması gerektiği bildirilmiştir (11).

Yazışma adresi: Prof. Dr. Tevfik Ecdar
İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, Çapa, 34390, İstanbul
Tel: (0212) 414 20 00/31385 - 32149
Faks: (0212) 414 20 28
E-posta: stecder@hotmail.com

Kronik Böbrek Yetersizliğinin İlerlemesinde Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin Rolü

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda, zamanla gelişen nefron kaybı sonucunda, geriye kalan nefronlarda adaptasyon amacıyla hemodinamik değişiklikler olur. Bunun sonucunda, kronik böbrek hastalığının etiyolojisi ne olursa olsun, geriye kalan sağlam nefronlarda intraglomerüler hiperperfüzyon, hipertansiyon ve hiperfiltrasyon gelişir. Cerrahi olarak böbrek kitlesinin 5/6'sının ablasyona uğratıldığı sıçanlarda hipertansiyon, proteinüri ve hızla ilerleyen böbrek yetersizliği görülür. Bu sıçanlarda, anjiyotensin *converting* enzim (ACE) inhibitörü tedavisi ile intraglomerüler hipertansiyonu azaltarak, böbrek yetersizliği gelişmesinin geciktirilebileceği gösterilmiştir (12).

Anjiyotensin II'nin glomerüllerin eferent arteriyolları üzerine olan vazokonstriktör etkisi, aferent arteriyol üzerine olan vazokonstriktör etkisinden daha belirgin olduğu için renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) uyarılmasının intraglomerüler basıncı artırıcı etkisi vardır. Intraglomerüler basıncın artışı, hem kapiller hasara yol açması, hem de proteinüriyi artırması açısından sakıncalıdır. Proteinürinin, böbrek hastalığının ilerlemesinden sorumlu bir risk faktörü olduğu çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (5,7,13).

Anjiyotensin II'nin intraglomerüler basıncı artırıcı hemodinamik etkilerinin dışında hemodinamik olmayan etkileri de vardır. Glomerüllerde, arteriyollerde, proksimal tubulus hücrelerinde, mezangial hücrelerde ve interstisyel medüller hücrelerde yüksek oranda anjiyotensin II reseptörlerinin olduğu gösterilmiştir (14). Anjiyotensin II, glomerüler endotelial ve mezangial hücrelerde proliferasyonu uyarır (15). Anjiyotensin II'nin uyardığı büyüme faktörlerinden biri olan TGF- β 'nin (*transforming growth factor beta*) ekstraselüler matriks yapım ve yıkımı üzerine etkisi vardır. TGF- β , fibronektin, kollajen ve proteoglikanlar gibi matriks proteinlerinin sentezini uyarır, proteaz inhibitörlerinin sentezini artırarak matriks yıkımını baskılar ve integrinler gibi matriks protein reseptörlerinin sentezini uyarır (16). Ayrıca, TGF- β 'nin fibroblast proliferasyonunu artırıcı etkisi vardır. Böylece, böbreklerde fibrozis gelişimi kolaylaşır (17). Anjiyotensin II'nin proksimal tubulus hücre kültürlerinde tip IV kollajenin sentezini uyardığı da gösterilmiştir (18). Anjiyotensin II'nin endotel hücreleri ve damar düz kas hücreleri tarafından PAI-1'in (*plasminogen activator inhibitor type 1*) yapımını uyarması ve makrofajları aktive etmesi gibi etkileri de böbrek yetersizliğinin ilerlemesini kolaylaştırır (14). Ayrıca anjiyotensin II, MCP-1 (*monocyte chemoattractant pro-*

tein-1) ve RANTES (*regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted*) gibi kemokinlerin sentezini uyarak böbrekte enflamatuvar bir yanıtın gelişmesine yol açar (19). Tüm bu etkiler sonucunda böbrek fonksiyonları giderek azalarak SDBY ile sonuçlanır.

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemini Baskılayıcı Tedavilerin Renoproteksiyonda Önemi

Böbrek yetersizliğinin ilerlemesini yavaşlatmada ACE inhibitörlerinin, diğer antihipertansif ilaçlara göre daha üstün olduğunu gösteren deneysel çalışmaları takiben (12), hem diyabetik nefropatisi olan, hem de diyabet dışı nedenlere bağlı kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda ACE inhibitörlerinin olumlu etkilerini gösteren retrospektif ve küçük çalışmalar yayımlanmıştır (20,21). Bu öncü çalışmaları takiben, ACE inhibitörlerinin kronik böbrek yetersizliğinin üzerine olan etkilerini araştıran büyük, çok merkezli, prospektif ve randomize klinik çalışmalar başlamıştır. Bu çalışmaların çoğunda, primer sonlanma noktaları olarak SDBY gelişimi ve/veya serum kreatinin düzeylerinin iki katına çıkması alınmıştır (7,22-28). Bu çalışmalarda, tip 1 *diabetes mellitus*'a bağlı nefropatisi olan hastalarda, hipertansif nefrosklerozda, diyabet dışı nedenlere bağlı glomerüler ve interstisyel böbrek hastalıklarında ACE inhibitörlerinin böbrek yetersizliğinin ilerlemesini belirgin olarak yavaşlattığı gösterilmiştir.

Mikroalbuminüri olan tip 2 diyabetik hastalarda ACE inhibitörü kullanımının, plaseboya göre, makroalbuminüri gelişimini belirgin olarak azalttığı gözlenmiştir (27). Ravid ve arkadaşları (27), tip 2 *diabetes mellitus*'u olan 94 normotansif hastayı 5 yıl boyunca takip etmişler ve enalaprilin, kan basıncını, idrarla albumin atılımını ve böbrek fonksiyonlarındaki azalmayı plaseboya göre daha belirgin olarak düşürdüğünü bildirmişlerdir.

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri olan losartan ve irbesartan ile yapılan iki ayrı çalışmada, bu grup ilaçların tip 2 *diabetes mellitus*'ta renoproteksiyon sağladığı gösterilmiştir (29,30). Tip 2 *diabetes mellitus*'u ve nefropatisi olan 1513 hastanın dahil edildiği RENAAL (*Reduction of Endpoints in Non-insulin-dependent diabetes mellitus with Angiotensin II Antagonist Losartan*) çalışmasında losartan tedavisinin plaseboya göre böbrek yetersizliğinin ilerlemesini anlamlı derecede yavaşlattığı bildirilmiştir (29). Bunun yanında, tip 2 *diabetes mellitus*'u olan 1715 hastanın alındığı IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) çalışmasında ise, irbesartan kullanan hastalarda, böbrek yetersizliği gelişiminin, gerek plasebo, gerekse amlodipin kullanımına göre anlamlı derecede yavaşladığı dikkati çekmiştir (30).

Valsartan ve amlodipinin tip 2 *diabetes mellitus*'lu 332 hastada mikroalbuminüri üzerine olan etkilerinin karşılaştırıldığı MARVAL (*Microalbuminuria Reduction with Valsartan*) çalışmasında (31), benzer kan basıncı kontrolüne rağmen, valsartanın mikroalbuminüriyi azaltmada amlodipine göre daha üstün olduğu görülmüştür.

Son yıllarda, ACE inhibitörleri ile anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kombine kullanımı ile RAAS'nin daha güçlü bir şekilde baskılanabileceği ve dolayısıyla da daha etkili bir renoproteksiyon sağlanabileceği düşüncesi gündeme gelmiştir. Tip 2 *diabetes mellitus*'u ve mikroalbuminüri olan 197 hastanın alındığı CALM (*The multicenter Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria*) çalışmasında, gerek kandesartanın, gerekse lisinoprilin kan basıncını ve idrarla albümin atılımını benzer derecede düşürdüğü saptanmış, bu iki ilacın kombine edilmesi ile de kan basıncının ve mikroalbuminürinin daha fazla düştüğü görülmüştür (32).

Hem ACE inhibitörü, hem de anjiyotensin II reseptör antagonistinin birlikte kullanıldığı COOPERATE çalışması diyabet dışı nedenlere bağlı kronik böbrek yetersizliği olan 263 hastada yapılmıştır (33). Hastalar trandolapril, losartan ya da her ikisinin kombinasyonunu kullanacak şekilde randomize edilip 3 yıl boyunca takip edilmişlerdir. Çalışmada, her üç grupta da benzer kan basıncı kontrolüne rağmen, her iki ilacın kombine kullanıldığı grupta hem proteinüride azalma yüzdesi, hem de serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması veya SDBY gelişmesi diğer gruptaki hastalara göre anlamlı derecede daha az olarak bulunmuştur.

Renoproteksiyonda Kombine Tedavinin Önemi

Kronik böbrek hastalarında hipertansiyonun gerek böbrek yetersizliğinin ilerlemesine, gerekse kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye olumsuz etkileri bilindiğinden dolayı, günümüzde, yoğun bir tedavi ile kan basıncının 130/80 mmHg'nin altına indirilmesi önerilmektedir (10,11). Günde 1 gramın üzerinde proteinüri olan hastalarda ise hedef kan basıncı 125/75 mmHg'nin altında tutulmalıdır (11). Bu hastalarda bu hedeflere ulaşılabilmesi için hemen her zaman birden çok ilacın kombine edilmesi gerekmektedir. Yukarıda anlatılan klinik çalışmaların ışığında, ön planda ACE inhibitörleri ve/veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri tercih edilmelidir. Bu ilaçlar, intraglomerüler basıncı düşürücü etkilerine bağlı olarak, erken dönemde glomerüler filtrasyonda bir miktar azalmaya yol açsa da, uzun dönemde SDBY'ye ilerlemeyi yavaşlatırlar. Bu nedenle, bu ilaçlar ile tedaviye başlanmasını takiben serum kreati-

nin düzeyinin hastadaki bazal düzeyin %35'ini aşmayacak kadar yükselmesi durumunda tedavi kesilmemelidir (10). RAAS'yi inhibe eden ilaçların kullanımında hastalar hiperpotasemi riski açısından da takip edilmelidir. Hastada hem kan basıncı, hem de proteinüri miktarı takip edilerek doz ayarlaması yapılmalı ve gerekirse kombine tedavilere geçilmelidir.

Kaynaklar

1. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: S37-S40.
2. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-18.
3. Iseki K, Ikemiya Y, Fukiyama K. Blood pressure and risk of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 1996;55:S69-S71.
4. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:646-661.
5. Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001;357:1601-1608.
6. Zoja C, Donadelli R, Colleoni S, et al. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF- κ B activation. *Kidney Int* 1998;53:1608-1615.
7. The GISEN group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-1863.
8. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994;330:877-884.
9. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, et al. Proteinuria and blood pressure as casual components of progression to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:461-467.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-2572.
11. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
12. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986;77:1993-2000.
13. Wolf G. Angiotensin II: a pivotal factor in the progression of renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 (Suppl 1):42-44.
14. Yoshida H, Kon V, Ichikawa I. Polymorphisms of the renin-angiotensin system genes in progressive renal diseases. *Kidney Int* 1996;50:732-744.
15. Wolf G, Haberstroh U, Neilson EG. Angiotensin II stimulates the proliferation and biosynthesis of type I collagen in cultured murine mesangial cells. *Am J Pathol* 1992;140:95-107.
16. Wolf G, Ziyadeh FN, Zahner G, Stahl RAK. Angiotensin II is mitogenic for cultured rat glomerular endothelial cells. *Hypertension* 1996;27:897-905.

17. Noble NA, Border WA. Angiotensin II in renal fibrosis: should TGF- β rather than blood pressure be the therapeutic target? *Semin Nephrol* 1997;17:455-466.
18. Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II induces cellular hypertrophy in cultured murine proximal tubular cells. *Am J Physiol* 1990; 259:F768-777.
19. Hisada Y, Sugaya T, Yamanouchi M, et al. Angiotensin II plays a pathogenic role in immune-mediated renal injury in mice. *J Clin Invest* 1999;103:627-635.
20. Parving HH, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin-dependent diabetics with nephropathy. *BMJ* 1988;297:1086-1091.
21. Mann JFE, Ritz E. Preservation of kidney function by use of converting enzyme inhibitors for control of hypertension. *Lancet* 1987;330:622.
22. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
23. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency study group. *N Engl J Med* 1996;334:939-945.
24. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: A meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:337-345.
25. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359-364.
26. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2719-2728.
27. 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 2. *Kidney Int* 1994;45:S161-S164.
28. The HOPE Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-259.
29. 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* 2001;345:861-869.
30. 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* 2001;345:851-860.
31. Viberti G, Wheeldon NM, Microalbuminuria Reduction with Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:643-645.
32. 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* 2000;321:1440-1444.
33. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:117-124.