

Hipertansiyonda renin inhibisyonu

Renin inhibition in hypertension

Dr. Sadi Güleç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Aliskiren renin inhibisyonu yaparak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini hız kısıtlayıcı basamağında bloke eden yeni bir moleküldür. Antihipertansif etkinliği klinik çalışmalarda ispatlanmış olup bu alandaki kullanımı uluslar arası arenada onaylanmıştır. Etki mekanizmasından kaynaklanan potansiyel avantajlarının kan basıncından bağımsız olarak kardiyovasküler koruma sağlayabileceğine dair bazı klinik veriler varsa da uzun dönem etkilerini aydınlatmaya yönelik sert sonlanım noktalı çalışmaları henüz tamamlanmamıştır.

1990'lı yılların başlarında kardiyoloji asistanlığım sırasında kalp yetersizliğinin rutin reçetesi diüretik+digoksin+ anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi) şeklindeydi. Akut miyokart enfarktüsü (MI) sonrası erken dönemde de ACEi kullanıyorduk. En büyük tartışma konusu MI sonrası kaçınıcı saatte başlamanın uygun olacağı ve uzun dönemde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40'ın üzerinde olan hastalarda kullanımının faydalı olup olmayacağıydı. Daha sonraları EF'den bağımsız olarak stabil koroner arter hastalarında dahi kullanıldıklarında ACEi'lerin kardiyovasküler prognozu olumlu etkilediklerini öğrendik.^[1,2] 90'ların sonu ve 2000'lerin başlarında Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB) ile tanıştık. O dönemde konuşmacılar için moda olan slayt ACEi kullanımına rağmen ACE dışı yollarla (kimaz vb.) anjiyotensin I'den anjiyotensin II (Ang II) sentezinin devam ettiği, özellikle de doku düzeyinde bu dönüşümün oldukça etkin olduğuydu.^[3] Bir başka slayt ise ACEi kullanımından sonra aylar içinde Ang II seviyesinin başlangıç düzeyine geri dönebileceğini göstererek bu bilgiyi pekiştiriyordu.^[4] Yani Ang II'nin olumsuz etkilerinden tam olarak kurtulmak istiyorsak bu peptidi reseptör düzeyinde ARB'lerle bloke etmeliydik. Derken ARB'lerle yapılan klinik çalışmalar

Aliskiren is a novel molecule which blocks the renin-angiotensin-aldosterone system in its rate limiting step by renin inhibition. Aliskiren is validated as an antihypertensive drug in many countries based on its efficacy data. Although some surrogate endpoint trials suggest that its potential advantages based on its mechanism of action provide clinical benefit beyond its blood pressure-lowering effect, hard endpoint clinical trials to reveal its long-term effects are yet to be finished.

bir dizi başarılı sonuca imza attı.^[5,6] Gerçi ACEi'lere üstünlük gösterdikleri bir çalışma olmadı ama onlardan aşağı kalır yanları da yoktu. Bu iki molekül birbirlerine dış geçiremeyince *birlikten güç doğar* çalışmaları (ACEi+ARB) da yapıldı ve kalp yetersizliği, aşikar proteinüri gibi durumlarda göreceli başarılar da sağlandı.^[7-9] Derken RAS diye kısalttığımız renin-anjiyotensin sisteminin aslında RAAS yani renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi olduğu hatırlandı ve *unutulan 'a'* aldosteron antagonistleriyle ilgili çalışmalar başlatıldı. Bu ilaçlar ACEi veya ARB'lere eklendiklerinde kalp yetersizliğinde ve akut MI sonrası sol ventrikül disfonksiyonunda yaşam süresini uzatarak büyük başarı sağladılar.^[10,11] Kısacası RAS'ın neresine dokunsanız altın buluyordunuz.

Aslında, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi diye birkaç kez üst üste tekrar edince insan görüyor ki renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi diyebilmek için mutlaka renin demek gerekiyor. Renin demek gerekiyor çünkü anjiyotensin vb.'nin oluşabilmesi için öncelikle renin gerekiyor. Böyle düşününce RAS'ı inhibe etmek için ACEi, ARB ve aldosteron antagonistleri bulmaya uğraşmaktansa bir renin inhibitörü bularak olayı baştan / kökünden halletmek kesinlikle daha iyi bir

fikirmiş gibi görünüyor. Reninin keşfinin anjiyotensinden yıllar önce olduğu ve bu sistem içinde reninin hız kısıtlayıcı enzim olma özelliği de düşünülünce yıllardır renin neden inhibe edilmedi de başka ilaçlarla uğraşıldı sorusu daha da bir merak konusu oluyor. Bir sürü devrik cümle kullanarak bu fikir bana aitmiş gibi anlattıysam da RAS ile ilgilenen herkes bilir ki bunun nedeni biyoyararlanımı yüksek ve maliyeti kabul edilebilir düzeyde bir oral renin inhibitörü sentezinin teknik zorluklar nedeniyle bir türlü başarılamamış olmasıdır. Aliskiren bilim adamlarının onlarca yıldır inatla sürdürdükleri mücadelenin sonucudur ve bu açıdan bakıldığında var olması bile başlı başına bir başarıdır. Artık bir renin inhibitörü var ve dünyanın birçok ülkesinde kullanılmaya başlandı bile.^[12] Bu derlemenin amacı gecikmeli keşfedilen bu molekülün ACEi, ARB, AA (ve hatta beta blokerler) gibi RAS blokerlerinin varlığında ne ifade edeceğini klinisyen gözüyle tartışmak olacaktır.

Aliskirenin etki mekanizması

Aliskirenin etki mekanizması benim konum değil ve önceki sayfalarda detaylarıyla anlatıldı. Ancak konuya girmeden önce özetin özeti şeklinde bir hatırlatma yapmak istiyorum. Aliskiren renini inhibe ederek anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e dönüşümünü inhibe eder. Böylece sistem hız kısıtlayıcı basamakta inhibe edilmiş olur. Ang II oluşumu ciddi derecede azalır ve vücut Ang II'nin toksik etkilerinden korunur.

Diğer RAS blokerleri ve aliskirenin RAS içinde yer alan enzim ve peptidlerin düzeyini nasıl etkiledikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Dikkat çeken nokta ACEi ve ARB'lerle plazma renin aktivitesinde belirgin bir artış gözlenirken aliskirenin renin aktivitesini belirgin derecede azaltmasıdır. Bu farklılığın klinik pratikte ne anlam taşıyacağı şu anda en hararetle tartışılan konulardan biridir diyebilirim.

Bir antihipertansif olarak aliskiren

Kalp yetersizliği, miyokart enfarktüsü derken söylemeyi unuttuk ama RAS blokerleri aynı zamanda hipertansiyon ilacıdır. Aslında en geniş kullanım alanları da budur. Ancak kardiyovasküler koruma,

Tablo 1. Diğer RAS blokerleri ve aliskirenin RAS içinde yer alan enzim ve peptidlerin düzeyine etkisi

	Renin	PRA	Ang I	Ang II
ACEi	↑	↑	↑	↓
ARB	↑	↑	↑	↑
DRI	↑	↓	↓	↓

tansiyon düşürmenin ötesinde fayda gibi söylemler RAS blokerlerinin üstüne öyle bir yapılmıştır ki bazen antihipertansif oldukları unutulur.

RAS blokerlerinin hipertansiyon tedavisindeki yeri nedir dersanız güncel tedavi kılavuzları sıradan/komplikasyonsuz hipertansiyon durumunda başlangıç ilacı olarak diüretik, beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, ACEi ve ARB'lerden herhangi birinin kullanılabileceğini ifade eder.^[13] Diyabet, proteinüri, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, paroksizmal atriyal fibrilasyon gibi bazı koşulların eşlik etmesi durumunda ise RAS blokerleri öncelik kazanırlar. Kalp yetersizliği, MI gibi tansiyon dışı alanlardaki başarıları nedeniyle RAS blokerleri benim gibi kalp damar hastalıklarıyla ilgilenen hekimler arasında komplikasyonsuz/sıradan hipertansiyon tedavisinde de en çok tercih edilen ilaç grubu olmuşlardır.

Aliskiren yeni bir antihipertansiftir. Bugün yeni bir antihipertansif iseniz ve antihipertansif olarak ruhsat almak istiyorsanız öncelikle diğer referans antihipertansiflerden aşağı kalır yanınız olmadığını (istatistiksel terminolojide *non inferiorite* olarak geçer) göstermeniz gerekecektir. Aliskiren bu anlamda gerekli klinik çalışmaları yapmış ACEi, ARB, BB, KKB ve DÜ'lerle yapılan kıyaslamalı çalışmalarda antihipertansif etkinliğini ispatlamıştır.^[14-17] Yani aliskirenin kan basıncını düşürmede güncel antihipertansiflerden aşağı kalır yanı yoktur. Hatta karşılaştırmalı birkaç çalışmada ramiprilden daha etkin kan basıncı düşüşü sağladığı gözlenmiştir.^[18] Hidroklorotiyazid ile karşılaştırıldığı 52 haftalık bir diğer çalışmada da gerek hipertansif tüm grupta, gerekse obezitenin eşlik ettiği bir alt grup analizinde de aliskiren ile hidroklorotiyazide üstün kan basıncı düşüşü gözlenmiştir.^[19,20] Ancak seçilmiş hasta gruplarında yapılan birkaç çalışmayla bir antihipertansifi diğerinden daha üstün ilan etmek doğru bir yaklaşım değildir. Aslında literatürde hemen her ilaca ait *diğerinden daha iyi kan basıncı düşüşü sağlar* çalışması mevcuttur. Bu durum hekimlerin kafasını karıştırmaktadır. Düşündüğümüzde hipertansiyon ilaçları konusunda hekimlerin aklına gelip de sorması gereken belki de en temel soru *acaba bu ilaç tansiyonu ne kadar düşürür?* sorusudur ve maalesef bu en temel soru aslında cevabı en bilinmeyen sorudur. Hipertansiyon ilacını verdiğiniz kişinin yaşı, kilosu, diyabetik olup olmadığı, emosyonel durumu, cinsiyeti, ne kadar tuz tükettiği gibi birçok değişken bu sorunun cevabını etkilediğinden her klinik çalışmada farklı sonuçlarla karşılaşmak mümkündür. Güncel hipertansiyon tedavi kılavuzları bugüne kadar yapıl-

mış etkinlik çalışmalarını değerlendirerek kafa karışıklığına son verecek bir yorumda bulunmuşlardır. Bireysel anlamda tansiyon düşürücü ilaçlara farklı yanıtlar oluşabilirse de toplum genelinde bakıldığında kan basıncını düşürme konusunda hiçbir ilacın diğerine üstünlüğü yoktur. Bir antihipertansiften beklenen kan basıncı düşüşü ortalama %7-8 civarında olup iyimser bir tahminle bile sistolik 20 mmHg, diyastolik ise 10 mmHg'yi aşmamaktadır.^[13,21] Yeni bir antihipertansifin ruhsat alma prosedürüne geri dönecek olursak etkinlikten sonra ve en az onun kadar önemli ikinci nokta güvenlidir. Aliskiren bu anlamda oldukça iyi bir profile sahiptir ve yapılan tüm çalışmalarda yan etkisi plasebodan farksız bulunmuştur.^[22] Bugün bilindiği kadarıyla reninin tek substratı anjiyotensinojendir. Dolayısıyla aliskirenin renini inhibe etmesi anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e dönüşümünü engellemekten başka bir etkiye (ve yan etkiye) neden olmaz. Bu arada akla gelirse diye yanıtlayalım, aliskirenin bradikinini yıkımı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı için ACEi'lerin neden olduğu kuru öksürük aliskirende gözlenmez.

Özetlersek aliskiren yeni bir antihipertansif olarak kullanıma girebilmek için yapması gereken bilimsel çalışmaları tamamlamış ve Türkiye dahil birçok ülkede bu endikasyon için ruhsat almıştır.

Ancak gerçek şudur ki antihipertansif olarak ruhsat almış olmak hekimler tarafından tercih edilmek için yeterli bir kriter değildir. *Halihazırda bu kadar antihipertansif varken seni neden tercih edelim?* sorusu tüm yeni ilaçlara olduğu gibi aliskirene de sorulacaktır ve sorulmasında da fayda vardır. Aslında olay kan basıncını düşürmek olduğunda hiçbir antihipertansifin diğerine bir üstünlüğü olmadığı söyleminden sonra aliskirenin diğer antihipertansiflere üstünlüğünü sorgulamak biraz haksızlık olabilir. Zaten yeni bir antihipertansifin tercih edilmesi, kullanılmaya başlanması için ille de diğer antihipertansiflerden üstün olması gerekmez. Modern hipertansiyon tedavisinin elimizdeki ilaçların akılcı bir şekilde kombine edilmesi prensibine dayandığı düşünülecek olursa aliskirenin diğer ilaçlara uygun bir kombinasyon partneri olması bile başlı başına bir kabul/tercih nedeni olarak değerlendirilebilir.

Aliskirenle yapılan kombinasyon çalışmalarına baktığımızda KKB, BB ve DÜ'lere eklendiğinde anlamlı kan basıncı düşüşü sağladığı kuşku götürmez şekilde belgelenmiştir.^[16,23,24] Kombinasyonda aliskirenin sağladığı ekstra kan basıncı düşüşü diğer RAS blokerlerinin bu ajanlarla kombinasyonunda elde edilenden düşük değildir. Hatta aliskirenin ACEi

ve ARB'lere eklendiğinde de anlamlı kan basıncı düşüşü sağladığına dair veriler vardır ki bu düşüş iki RAS blokeri bir araya geldiğinde beklenenden daha yüksek düzeydedir.^[25]

Aliskirenin hem monoterapide hem de kombinasyonda başarılı olması elbette olumlu bir tablodur ancak halen yanıtlanması gereken önemli bir soru vardır. Bu soru *ACEi ve ARB'ler hem monoterapide hem de diğer ajanlarla kombinasyonda aliskiren kadar etkiliyken neden yeni bir RAS blokerine ihtiyaç duyuyum ki?* sorusudur.

Aliskirenin mucitleri ve bu konuda araştırma yapan bazı bilim adamları aliskirensiz RAS blokajının eksik olabileceği görüşünü dile getirmektedirler. ACEi, ARB ve AA kullanımına rağmen kardiyovasküler olayların halen yüksek oranda gerçekleşiyor olması kısmen de olsa RAS'ın inkomplet bloke edilmesine bağlanmakta ve aliskirenin bu sistemi en proksimal noktada ve hız kısıtlayıcı basamağında bloke etmesinin potansiyel olarak onu RAS blokerleri arasında en avantajlı konuma getireceği hipotezi üzerinde durulmaktadır. Monoterapideki bu söylemin dışında aliskirenin konvansiyonel RAS blokerlerine eklenmesiyle prognozun daha da iyileştirilebileceği iddiası da mevcuttur.

Bu iddiaların doğruluğunun gösterilmesi ancak klinik çalışmalarda kanıt toplayarak mümkün olabilecektir. Bu nedenle aliskirenin nasıl bir farklılık yaratacağını görmek üzere bir dizi randomize klinik çalışma planlanmıştır. Bir bütün olarak ASPIRE HIGHER ismiyle anılan bu çalışmaların bir kısmı tamamlanmış bir kısmı ise halen devam etmektedir. Şimdi bu çalışmalara göz atarak aliskirenin neler kazandırabileceği konusunu biraz daha gerçekçi olarak değerlendirebiliriz.

ASPIRE HIGHER: Aliskiren Klinik Çalışmalar Programı

Aliskirenin hipertansiyon, kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği gibi kardiyorenal olarak isimlendirilebilecek hastalıkların varlığında hedef organ hasarını engellemede ve kardiyovasküler morbidite/mortaliteyi azaltmada ne derece etkin olacağını test etmek üzere 35 000'den fazla hastanın yer alacağı 14 çift kör, randomize klinik çalışmadan oluşan dev bir program hazırlanmıştır (ASPIRE HIGHER). Bu programın en önemli çalışmaları Tablo 2'de özetlenmektedir.

Şimdi bu programın tamamlanmış dört önemli çalışmasını ve sonuçları üzerine kendi yorumumu sizinle paylaşmak istiyorum.

Tablo 2. ASPIRE HIGHER programının en önemli çalışmaları

ALTITUDE	Kardiyorenal Hastalık Sonlanım Noktaları Kullanılarak Tip 2 Diyabet Hastalarında Aliskiren
ATMOSPHERE	Kalp Yetersizliği Olan Hastalardaki Sonlanımları En Alt Düzeye İndirmek İçin Aliskiren
ASTRONAUT	Akut Kalp Yetersizliği Sonlanımlarına İlişkin Aliskiren Çalışması
APOLLO	İleri Yaşta Sonlanım Noktalarının Önlenmesinde Aliskiren
ALOFT	Kalp Yetersizliği Tedavisinde Aliskirenin Gözlenmesi
ASPIRE	MI Sonrası Hastalarda Yeniden Düzenlemeyi Azaltmaya İlişkin Aliskiren Çalışması
AVANT-GARDE	Renin-Angiyotensin-Aldosteron Sistemi Blokajı Yoluyla N-Terminal Prohormon Beyin Natriüretik Peptidi Azaltmak İçin Aliskiren ve Valsartan
ALLAY	Sol Ventrikül Hipertrofinde Aliskiren
AQUARIUS	Aliskiren Kantitatif Ateroskleroz Regresyonu İnvaziv Ultrason Çalışması
AVOID	Diyabette Proteinüri Değerlendirmesinde Aliskiren
AGELESS	Yaşlılarda Kan Basıncı Kontrolünde Ramiprile Kıyasla Aliskiren
AVOID 2	Dizayn aşamasında
ACCELERATE	Rasilez/KKB Kombinasyonu İle Başlangıç Tedavisi
TARGET HIGHER	DRİ/ARB Kombinasyon Tedavisi

AVOID çalışması (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria In Diabetes)

Bu çalışmada^[26] hipertansiyonu, diyabeti ve proteinüri olan 599 hasta yer almıştır. Hastaların yarısına standart tedavi olarak 100 mg losartan verilmiş ve kan basıncı regüle değilse diğer antihipertansifler (ACE inhibitörü hariç) eklenmiştir. Diğer yarısına ise standart tedaviye ek olarak (yani 100 mg losartan ve gerekirse diğerleri) 300 mg hedef dozda aliskiren başlanmıştır. Yirmi dört hafta tedavi sonrasında primer sonlanım noktası üriner albümin kreatinin oranındaki değişim (UACR) değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışma boyunca her iki gruptaki kan basıncı seyri benzer olmuştur. Aliskiren eklenen grupta UACR %18 azalırken kontrol grubunda %2'lik bir artış gözlenmiştir. Bu aliskiren lehine %20'lik bir farka karşılık gelmekte olup p değeri <0.001 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca çalışmanın sekonder sonlanım noktası olan UACR'de en az %50 azalma olan hastaların oranına bakıldığında aliskiren grubunda hastaların %24.7'sinin, plasebo grubunda ise hastaların %12.5'inin bu kritere uyduğu görülmüştür (p<0.0005)

Yorum

AVOID'un aliskirenin en önemli çalışması olduğunu düşünüyorum. Bugün için diyabetik hipertansiflerde proteinüri varsa 100 mg losartan (veya optimal dozda diğer RAS blokerleri) içeren antihipertansif tedavi altın standart tedavi olarak tanımlanır. Bu çalışmada altın standart olan bir yaklaşıma aliskiren eklenmesi sonucunda elde edilen anlamlı fayda RAS blokajında hala alınabilecek yol olduğu fikrini

desteklemektedir. Kan basıncı seyri her iki grupta da benzer olduğu için aliskirenin faydası kan basıncı düşürme özelliğiyle açıklanamaz. En rasyonel açıklama aliskirenin eklenmesiyle RAS blokajının daha etkin hal aldığı ve renal vazodilatasyonun daha belirginleştiğidir.^[27] Ayrıca deneysel modellerde gösterilen aliskirenin böbrekteki (pro)renin reseptör sayısını azaltıcı etkisinin de bu faydada rol oynamış olabileceği sürülebilir.^[28]

Çalışma yöntem olarak başarılıdır ve *New England Journal of Medicine* gibi impakt değeri yüksek, son derece saygın bir dergide yayımlanmıştır.

ALOFT çalışması (ALiskiren Observation in Heart Failure Treatment)

Bu plasebo kontrollü çalışmaya^[29] New York Kalp Derneği sınıflamasına göre Sınıf II-IV kalp yetersizliği bulunan ve *beyin natriüretik peptid* (BNP) düzeyleri 100 pg/ml'nin üzerinde olan 302 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yarısına standart kalp yetersizliği tedavisi [ACEi (veya ARB), BB, Spironolakton ve diğer] + plasebo uygulanırken, diğer yarısına standart tedaviye ek olarak 150 mg aliskiren verilmiştir. 12 haftalık izlem süresi olan bu çalışmanın primer amacı kalp yetersizliği hastalarında standart ilaçlara aliskiren eklenmesinin güvenliği ve tolerabilitesini test etmek olarak belirlenmiştir (temel olarak kreatinin değerinin 3 mg/dl'nin üzerine çıkması, semptomatik hipotansiyon gelişmesi ve kan potasyum seviyesinin 5.5 mmol/l'nin üzerine çıkması üzerinde durulmuştur). Sekonder sonlanım noktası ise aliskirenin nörohormonlar (BNP, aldosteron, plazma renin konsantrasyonu ve plazma renin aktivitesi) üzerindeki etkisini incelemektir.

Bulgular

Çalışmada aliskiren eklenen grupta renal disfonksiyon, semptomatik hipotansiyon ve hiperkalemi gibi istenmeyen olayların gelişim oranı standart tedavi + plasebo grubuna benzer oranlarda bulunmuştur.

Çalışmanın sekonder sonlanım noktası olan nöro-hormonlar üzerindeki etkiye bakıldığında aliskiren kolunda BNP konsantrasyonundaki azalmanın plasebo koluna göre %50 daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0.016$). Plazma renin aktivitesi ise aliskiren kolunda beklendiği şekilde kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük seyretmiştir ($p<0.0001$). Plazma aldosteron seviyesi ise her iki grupta da benzer değerlerde bulunmuştur.

Yorum

Kalp yetersizliğinde ACE inhibitörü ve beta blokerlerin birlikte kullanımının yaşam süresini uzattığı bilinmektedir. RALES çalışmasıyla birlikte bu tedaviye spironolakton eklenmesinin mortaliteyi bir miktar daha azalttığı ispatlanmış ve aldosteron antagonistleri de tedavide sınıf 1 endikasyon olarak önerilmiştir. Ancak RALES çalışmasının daha sonra açıklanan alt grup analizlerinde RAS'ı bloke eden bu üç grup ilacın birlikte kullanıldığı hastalarda hiperkaleminin ciddi bir sorun oluşturabileceğine dikkat çekilmiş ve hiperkalemi gelişen hastalarda mortalitenin önemli oranda arttığı vurgulanmıştır.^[30] Bu nedenle aliskiren gibi yeni bir RAS blokerinin kalp yetersizliğinde kullanımını tartışılırken öncelikle başta hiperkalemi olmak üzere bir takım güvenlik verilerine ihtiyaç duyulması son derece normaldir. Bu çalışmada potasyum düzeyi 5.5 mmol/l'nin üzerine çıkan hasta oranı iki grupta da %8.3 olarak bulunmuştur. ALOFT'ta hiperkaleminin plasebo koluna kıyasla daha fazla görülmemesi iyi bir haberse de bu çalışmada kullanılan dozun 150 mg olduğu (diğer çalışmalarda 300 mg/gün) ve hastaların sadece 1/3'ünün aldosteron antagonisti kullandığı unutulmamalıdır. Aliskirenin 300 mg dozda kullanılarak 100 mg losartana eklendiği AVOID çalışmasında hiperkalemi oranı %13.7 olarak gerçekleşmiştir (plasebo kolunda ise %10.8).

Buradan çıkardığımız sonuç RAS blokerlerinin sayısı ve dozu arttıkça hiperkalemi riskinin arttığı ve özellikle ikiden fazla RAS blokerini bir arada kullanan hastaların hiperkalemi yönünden takip edilmesi gerekliliğidir.

Diğer yandan aliskiren eklenmesinin BNP düzeylerinde anlamlı düşüşe neden olması olumlu bir etkidir. Yapılan çalışmaların çoğunda yüksek BNP düzeyleri mortalite ve morbiditenin bağımsız gös-

tergesi olarak görünmektedir.^[31] Bu nedenle BNP düzeylerinin düşmesi olumlu bir hemodinamik etki olmanın yanı sıra prognozu olumlu etkileme potansiyeline de sahiptir. Ancak olumlu hemodinamik etki sağlanmasının ille de kardiyovasküler prognozunu olumlu etkileyeceği anlamına gelmeyeceği hatırlanarak ALOFT'taki nörohormonal bulgular aliskiren adına olumlu ama karar verdirici olmayan bir sonuç olarak değerlendirilmelidir.

Aliskirenin plazma renin konsantrasyonunu artırmasına rağmen plazma renin aktivitesini belirgin derecede düşürmesi bu çalışmada da gözlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmaların analizlerinde plazma renin aktivitesinin bağımsız bir mortalite öngörü aracı olması nedeniyle bazı uzmanlar bu bulguyu aliskirenin kardiyovasküler prognozu olumlu etkileyeceğinin bir işareti olarak yorumlamaktadırlar. Bu gerçekten de akılcı bir yorumdur. Ancak unutulmamalıdır ki ACE inhibitörü ve ARB'ler elde ettikleri mortalite azalmasını plazma renin aktivitesini artırmalarına rağmen gerçekleştirmişlerdir. Bu ilaçlar renin aktivitesini artırmaları belki daha da faydalı olacaklardı gibi bir spekülasyon akla yatkın görünmekteyse de henüz klinik çalışmalarla desteklenmeyen bu görüşü sadece bir hipotez olarak kabul etmekte fayda vardır. Diğer yandan dikkatimizi çekmesi gereken bir nokta da değişik çalışmalarda olumsuz bir etki olarak gözlemlenen plazma renin aktivitesindeki artışın hemen her zaman plazma renin konsantrasyonundaki artışa paralel olarak gerçekleşiyor olmasıdır. Dolayısıyla bu olumsuz etkinin hangisinden kaynaklandığı (renin konsantrasyonundaki artıştan mı, renin aktivitesindeki artıştan mı?) açık değildir. Hatırlanacak olursa aliskiren bir yandan plazma renin aktivitesini azaltırken diğer yandan plazma renin konsantrasyonunu artırmaktadır. Bu şahsına münhasır bir etkidir ve sonuçlarının ne olacağı ancak uzun dönem izlemli klinik çalışmalarla ortaya çıkacaktır.

ALOFT çalışması yöntem olarak başarılıdır. Basıldığı *Circulation Heart Failure* dergisi American Heart Association'un göreceli olarak yeni dergilerinden biridir. İmpakt değeri yüksek ve prestijli bir dergi olan *Circulation*'ın ismiyle kalp yetersizliğine özgü makaleleri yayımlamak üzere oluşturulmuştur. Genç yaşı nedeniyle üst düzey dergiler arasında yer almamakla birlikte zaman içinde impakt değerinin yükseleceği öngörülmektedir.

ALLAY çalışması (ALiskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy)

Bu çalışmada^[32] hipertansiyonu ve sol ventrikül hipertrofisi bulunan ve beden kütle indeksi 25 kg/

m²'nin üzerinde olan 465 hasta yer almıştır. Hastalar üç gruba ayrılarak 1. Gruba 100 mg losartan, 2. Gruba 300 mg aliskiren, 3. Gruba ise kombinasyon (100 mg losartan + 300 mg aliskiren) tedavisi verilmiştir. Kan basıncının regüle olmaması durumunda ACE inhibitörü ve beta bloker dışındaki antihipertansiflerin tedaviye eklenmesi serbest bırakılmıştır. Otuz altı hafta tedavi sonrasında sol ventrikül kütle indeksinde meydana gelecek değişim primer sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. Sol ventrikül kütleindeki değişim magnetik rezonans görüntüleme yöntemiyle incelenmiştir.

Bulgular

Başlangıç sistolik kan basıncı 145±14 mmHg olan çalışma grubunda çalışma seyri boyunca kan basıncı düşürmek amacıyla ilaç eklenmesi serbest olduğundan çalışma süresince kan basıncı her üç grupta da benzer seyretmiştir. 36 haftanın sonunda başlangıç ile kıyaslandığında her üç grupta da sol ventrikül kütle indeksi anlamlı derecede azalmıştır (losartan grubunda 4.9 g/m², aliskiren grubunda 4.8 g/m², kombinasyon grubunda 5.8 g/m²). Bu çalışmada aliskiren ve losartan monoterapide farksızken, kombinasyon grubu monoterapiye anlamlı üstünlük sağlayamamıştır.

Yorum

Sol ventrikül hipertrofisini geriletme söz konusu olduğunda güncel yaklaşımımız kan basıncını hedef değere düşürmek ve bunu yaparken de öncelikle RAS blokerlerini tercih etmek olarak özetlenebilir. Bu çalışmanın ilk bulgusu aliskirenin daha önce LIFE çalışmasında^[5] sol ventrikül hipertrofisini geriletmede başarılı bir ilaç olarak kendini ispatlamış olan losartan ile kıyaslandığında aşağı kalır yanı bulunmadığıdır. Losartan hipertrofiyi ne kadar geriletirse, aliskiren de aynı derecede geriletmiştir.

Diğer yandan renin anjiyotensin sisteminin sol ventrikül hipertrofisi gelişimindeki önemli rolü nedeniyle bu sistemi inhibe eden moleküllerin kombinasyonunun ek fayda sağlayabileceği iddiası ALLAY'de doğrulanmamıştır. ALLAY çalışması her iki grupta kan basıncı eşitliğinin korunması durumunda, optimal dozda losartana aliskiren eklenmesinin hipertrofiyi geriletmede ek bir fayda sağlamayacağını düşündürmektedir.

ALLAY çalışması yöntem olarak başarılıdır. Basıldığı *Hypertension* dergisi American Heart Association'un yayınlarından biridir. Hipertansiyon konusundaki yazıları takip edenlerin yaygın olarak okuduğu, impakt değeri yüksek, prestijli bir dergidir.

AGELESS çalışması (Aliskiren for GERiatric LowEring of SyStolic Hypertension)

Bu çalışmada^[18] sistolik hipertansiyonu (SKB: 140-180 mmHg arasında) bulunan ve yaşı 65 ve üzerinde olan 901 hasta yer almıştır. Hastalar iki gruba ayrılarak 1. Gruba aliskiren monoterapisi (hedef doz 300 mg/gün), 2. Gruba ise ramipril monoterapisi (hedef doz 10 mg/gün) başlanmıştır. On iki haftalık monoterapi sonrası ihtiyaç duyulması durumunda her iki grupta da tedaviye amlodipin ve diüretik eklenmesi serbest bırakılmıştır. Çalışma süresi otuzaltı hafta olarak belirlenmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası monoterapi döneminde (12. haftanın sonu) sistolik kan basıncındaki değişim olarak kararlaştırılmıştır. Otuz altı haftanın sonunda aliskirenin ramiprile kıyasla etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesinin değerlendirilmesi ise sekonder sonlanım noktası olarak belirlenmiştir.

Bulgular

On iki hafta sonunda monoterapi dönemindeki bulgulara bakıldığında aliskirenin hem sistolik, hem de diyastolik kan basıncını ramiprile oranla anlamlı derecede daha fazla düşürdüğü sonucuna varılmıştır (14.0/5.1 mmHg ve 11.6/3.6 mmHg; p değeri sistolik KB için 0.0241, diyastolik KB için 0.0037). Kombinasyon dönemi (diüretik veya amlodipin eklenmesi) sonunda ulaşılan kan basıncı düşüşü de yine aliskiren kolunda daha belirgin olmuştur (20.8/8.2 mmHg ve 18.1/7.0 mmHg; p değeri sistolik KB için 0.0747, diyastolik KB için <0.05). Yan etkiler ve tolerabilite açısından karşılaştırıldığında genel profil benzerken kuru öksürük, beklendiği üzere aliskirende daha az gelişmiştir (aliskiren ile %4 ve ramipril ile %13).

Yorum

Genellikle yaş gruplarına özgü çalışmalar bende büyük heyecan yaratmasa da belli yaşın üzerindeki hastalara yaklaşımın genç hastalara yaklaşımla aynı olmadığını da kabul etmek gerekiyor. Bugün artık durum öyle bir hal aldı ki yaşlı hastaların farklı özellikleri nedeniyle Geriatri isimli bir bilim dalı kuruldu. Dolayısıyla gençlerde etkin ve güvenli olan bir ilacı yaşlılarda da nasıl olsa etkin ve güvenlidir diye düşünmek bilimsel anlamda oldukça yanlış. Bu nedenle ileri yaş grubunda etkinlik ve güvenlik çalışması yapılması artık gereklilik halini almıştır. Bu çalışmada her iki grupta da RAS blokeri olan ajanlar kullanılmasına karşın hem monoterapide hem de kombinasyonda aliskiren, ramiprile üstünlük sağlamış görünüyor. Üstelik güvenlik profili ve tolerabilitesi de daha kötü değil. Elbette bilimsel bir veriyi görmez-

den gelmek veya aliskirenin hakkını yemek gibi bir görüşüm yok ve bu çalışma haklı olarak literatürde aliskiren lehine olarak yerini almış bulunuyor. Ancak bir ilacın kan basıncını düşürme konusunda diğer bir ilaçtan daha iyi olması durumunun hastaların yaşından ve cinsiyetinden yaşadıkları yerin rakımına kadar pek çok parametreden etkilendiğini, bu nedenle de bu tür kararlara varmaktan kaçınmak gerektiği konusundaki açıklamamın arkasında olduğumu da bir kez daha hatırlatmak isterim.

Dikkatinizi çekmek istediğim bir nokta genelde renin aktivitesi düşük bir grup olarak tanımlanan yaşlı hastalardan oluşan bir çalışma grubunda aliskirenin kan basıncı düşürmede oldukça etkin olmasıdır. Bu sonuç aliskirenin tercih edilmesi veya etkin olabilmesi için ille de plazma renin aktivitesinin yüksek olması gerekir şeklindeki düşünce tarzının gerçeği yansıtmadığını ve bu ajanın renin düzeyi düşüklüğünün eşlik ettiği hipertansiyon hastalarında da kan basıncını düşürme fonksiyonunu etkin biçimde gerçekleştirdiğini desteklemektedir.

AGELESS Çalışmasının sonuçları henüz sadece abstrakt olarak yayımlanmıştır ve bu nedenle yorumlar sadece abstrakt bilgilerine dayanılarak yapılmıştır.

Özet ve yorum

Aliskiren renin inhibisyonu yaparak RAS'ı hız kısıtlayıcı basamağında bloke eden yeni bir moleküldür. Antihipertansif etkinliği değişik klinik çalışmalarda gösterilmiş olup bu alandaki kullanımı uluslar arası arenada onaylanmıştır. Etki mekanizmasından kaynaklanan potansiyel avantajlarının klinik faydaya dönüşebileceği sinyalini veren bazı klinik veriler varsa da henüz uzun dönem etkileri konusunda yeterli bilgiye sahip olacağımız çalışmaları tamamlanmamıştır.

Her yeni molekülde olduğu gibi kimi hekimler kan basıncını etkin olarak düşürmesi ve potansiyel faydaları nedeniyle aliskireni hemen sık kullandığı ilaçlar listesine alacak, kimileri ise daha konservatif yaklaşarak uzun dönem sonuçları bekleyecektir.

İzleyeceğimiz yol hangisi olursa olsun, yeni bir molekülün tedavi alternatifi olarak hizmetimize sunulması hipertansiyonla mücadelede biz hekimlerin elini güçlendirecektir.

KAYNAKLAR

1. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation

- Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
2. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
3. Xiu JC, Wu P, Xu JP, Guo Z, Lai W, Zhang Y, et al. Effects of long-term enalapril and losartan therapy of heart failure on cardiovascular aldosterone. *J Endocrinol Invest* 2002;25:463-8.
4. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK 421: angiotensin II--renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4:966-72.
5. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
6. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
7. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
8. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
9. 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;361:117-24.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
11. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
12. Oh BH. Aliskiren, the first in a new class of direct renin inhibitors for hypertension: present and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:2839-49.
13. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the

- Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
14. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschöpe D, Santonastaso M, Ibram G, 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;8:190-8.
 15. Krone W, Hanefeld M, Eckhardt G, Meyer HF, Klamm M, Jung T, et al. Abstract 4433: Comparative effects of aliskiren and irbesartan on blood pressure, renin system activity, and biomarkers of cardiometabolic risk in patients with hypertension and metabolic syndrome. *Circulation* 2008;118(Suppl 18):S889.
 16. Dietz R, Dechend R, Yu CM, Bheda M, Ford J, Prescott MF, 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;9:163-75.
 17. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Smith B, Weissbach N, 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;119:417-25.
 18. Duprez DA, Davis P, Botha J. Abstract 4423: The AGELESS Study: The effect of aliskiren vs ramipril alone or in combination with hydrochlorothiazide and amlodipine in patients \geq 65 years of age with systolic hypertension. *Circulation* 2008;118(Suppl 18):S886-S887.
 19. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Smith B, Weissbach N, 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;119:417-25.
 20. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Bush C, Keefe DL. Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more effectively than hydrochlorothiazide-based therapy in obese patients with hypertension: sub-analysis of a 52-week, randomized, double-blind trial. *J Hypertens* 2009;27:1493-501.
 21. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management in adults in primary care: pharmacological update. London: Royal College of Physicians, 2006.
 22. Weir MR, Bush C, Anderson DR, Zhang J, Keefe D, Satlin A. Antihypertensive efficacy, safety, and tolerability of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis. *J Am Soc Hypertens* 2007;1:264-77.
 23. Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, Zhao Y, Liao W. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2009;25:951-9.
 24. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matrisciano-Dimichino L, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007;25:217-26.
 25. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370:221-9.
 26. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
 27. Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J, Dole WP, Hollenberg NK. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation* 2008;117:3199-205.
 28. Jensen C, Herold P, Brunner HR. Aliskiren: the first renin inhibitor for clinical treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:399-410.
 29. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008;1:17-24.
 30. Lopes RJ, Lourenço AP, Mascarenhas J, Azevedo A, Bettencourt P. Safety of spironolactone use in ambulatory heart failure patients. *Clin Cardiol* 2008;31:509-13.
 31. Clerico A, Fontana M, Ripoli A, Emdin M. Clinical relevance of BNP measurement in the follow-up of patients with chronic heart failure. *Adv Clin Chem* 2009;48:163-79.
 32. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, 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;119:530-7.

İlgi çakışması bildirimi

Yazar çeşitli projelerde Novartis A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

Conflict of interest statement

The author has provided professional consulting for Novartis Inc. in some projects.