

Renin ve kalp

Renin and heart

Dr. Dilek Ural, Dr. Metin Çetin

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) inhibisyonu kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kan basıncı düşüşünün ötesinde bir etkiye sahip olup mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Klasik RAS blokajı etkin olmasına rağmen, *negatif feedback* inhibisyonun engellenmesine bağlı olarak, plazma renin aktivitesini artırmakta, bu şekilde rezidüel bir kardiyovasküler risk oluşturmaktadır. Direkt renin inhibitörü olan aliskiren, ACE-i ve ARB tedavisinden farklı olarak bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olan plazma renin aktivitesini belirgin derecede azaltan tek farmakolojik ajandır ve RAS blokajında yeni bir seçenek oluşturmaktadır. Aliskirenin günümüzde hipertansiyon tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. Kardiyovasküler mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi ise henüz araştırma aşamasındadır. Bu noktada birçok deneysel ve klinik çalışmalar ile soru işaretleri giderilmeye çalışılmaktadır.

Renin-anjiyotensin sisteminin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) blokajı mortalite ve morbiditeyi azaltmakta ve birçok klinik çalışma bu etkinin ilaçların sadece antihipertansif özelliklerine bağlı olmadığını göstermektedir.^[1,2]

Renin ilk kez 1898 yılında Tigerstedt ve öğrencisi tarafından tavşan böbreğinden izole edilmiş ve kan basıncını artırıcı etkisi İskandinav Fizioloji Dergisi'nde yayınlanmıştır. İzleyen 60 yıllık dönemde RAS'ın diğer parçaları ve genel olarak sistemin yüksek kan basıncı ile ilişkisi ortaya konmuştur. 1957'de bir klinik kimyacı olan Skeggs hipertansif hastalarda etkinliği artan sistemi baskılamanın üç yolu olduğunu söylemiştir: Birincisi anjiyotensin dönüştürücü enziminin inhibisyonu (ACE-i), ikincisi anjiyotensin II reseptörlerinin blokajı (ARB), üçüncüsü de reninin

The inhibition of renin-angiotensin system (RAS) has an effect beyond reducing blood pressure in the treatment of cardiovascular diseases; it also reduces mortality and morbidity. Although the classic RAS blockage is effective, due to blockage of *negative feedback* inhibition, it increases plasma renin activity and as a result generates a residual cardiovascular risk. Different from ACE-i and ARB treatments, aliskiren, a direct renin inhibitor, is the only pharmacologic agent that noticeably reduces the plasma renin activity, an independent cardiovascular risk factor. This creates a new option in RAS blockage. The efficacy and safety of aliskiren in the treatment of hypertension has been well established. The effect of aliskiren on cardiovascular mortality and morbidity is being researched. At this point there are many experimental and clinical studies to answer questions on this subject.

inhibisyonudur (DRI). Skeggs, renin bu sistemde başlangıç ve hız sınırlayıcı basamakta yer aldığı için, üçüncü seçeneğin muhtemelen en etkin ve başarılı yol olacağını savunmuştur.

Günümüzde ACE-i ve ARB'ler ile yapılan klasik RAS blokajının başarısına rağmen bu ajanlar *negatif feedback* inhibisyonunu engelleyerek plazma renin aktivitesinde (PRA) artışa neden olmakta ve bu da renin-anjiyotensin sisteminin blokaja rağmen aktivitesini sürdürmesine yol açmaktadır. PRA, RAS içerisinde anjiyotensinojenden anjiyotensin I oluşumunun göstergesi olarak tanımlanmaktadır ve kardiyovasküler riski öngördürmede bağımsız bir risk faktörüdür. Birçok klinik çalışma PRA artışının belirli hasta gruplarında miyokart enfarktüsü, konjestif kalp yetersizliği, sol ventrikül hipertrofisi ve hipertansiyon gelişimi ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (Tablo 1).^[3,4] PRA artışı kardiyovasküler sürecin her

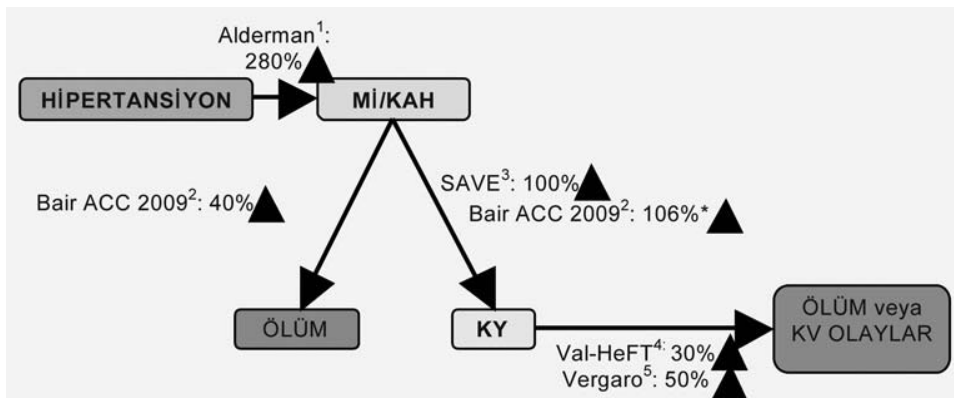
aşamasında yüksek kardiyovasküler olay insidansı ile ilişkilidir (Şekil 1). Hayvan çalışmalarında PRA inhibisyonu ile organ hasarının azaltılabileceği gösterilmiştir, fakat bu etki insanlar üzerinde henüz bilinmemektedir.^[5]

Klasik RAS blokajı varlığında kardiyovasküler mortalite ve morbidite oranları hala çok yüksektir ve bu durum *rezidüel risk* kavramını ortaya atmaktadır. Yetersiz RAS blokajı veya organ hasarını artırıcı etkisi bulunan PRA rezidüel riskin nedeni olabilir.^[6] Direkt renin inhibitörleri ACE-i ve ARB'lerden farklı olarak anjiyotensin I, anjiyotensin II oluşumunu ve PRA artışını inhibe eder.^[7-9] Bu nedenle kardiyovasküler sürece etkileri klasik RAS blokajının ötesinde olabilir.

Hipertansif hastalarda PRA artmış kardiyovasküler riskle ilişkilendirilmiş olsa da, RAS blokeri tedavisi varlığında bu ilişkinin devam edip etmediği bilinmemektedir. Üresin ve ark.^[10] diyabetik ve hipertansif hastaların alındığı 837 kişilik çalışmalarında aliskiren, ramipril, aliskiren+ramipril kombinasyonunu karşılaştırmıştır. Sekizinci haftada kombinasyon tedavisi diyastolik kan basıncını diğer tedavilere göre daha iyi düşürmüştü, aliskiren diyastolik kan basıncını düşürmede ramiprilden daha etkili bulunmuştur. Her üç grupta da plazma renin konsantrasyonu artmıştır, ancak aliskiren PRA'yı ramipril ve kombinasyon grubuna göre belirgin olarak azaltmıştır. ALOFT çalışmasında da aliskiren kalp yetersizliği hastalarında PRA'yı %77 oranında düşürmüştür.^[11] Ancak PRA düşüşünün kardiyovasküler mortalite ve morbiditesi üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir. Bu nokta son yıllarda birçok çalışmaya öncülük etmektedir.

Direkt renin inhibisyonu ve ateroskleroz

Hipertansiyon açık bir şekilde artmış kardiyovasküler hastalık ve hızlanmış ateroskleroz ile ilişkilidir. Bu nedenle ilaçla antihipertansif tedavi ateroskleroz ile ilişkili kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde temel hedefdir. Hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar, RAS'ın farmakolojik inhibisyonunun ateroskleroz üzerindeki yararlı etkisinin kan basıncı düşüşünden bağımsız olduğunu göstermiştir.^[11,12-14] Aliskirenin ateroskleroz gelişimi üzerindeki etkileri hayvan modellerinde irbesartan, atenolol ve amlodipin ile karşılaştırılmıştır.^[15] ApoE^{-/-} farelerde, hassas (çift böbrekli, tek klempli renovasküler hipertansiyon modeli) veya kararlı (tek böbrekli, tek klempli renovasküler hipertansiyon modeli) aterosklerotik plaklar kullanılmıştır. Fareler, aliskiren, irbesartan, atenolol veya amlodipin ile tedavi edilerek aterosklerozun özellikleri değerlendirilmiştir. Hemodinamik ve hormonal parametreler ölçülmüştür. Çalışma sonucunda aliskiren ve irbesartan çift böbrekli tek klempli farelerde aterosklerozun ilerlemesini anlamlı derecede önlemiştir. Gerçekten de tedavi edilmemiş hayvanlarla karşılaştırıldığında plaklarda daha ince fibröz kapsül (p<0.05), daha küçük lipit çekirdek (p<0.05), media dejenerasyonunda tabakalanmada, makrofaj içeriğinde azalma (p<0.05) ve düz kas hücresi içeriğinde artma görülmüştür. İrbesartan ile karşılaştırıldığında aliskirenin düz kas hücresi içeriğini anlamlı şekilde arttırması ilginçtir. Kan basıncında benzer düşüşe rağmen atenolol ve amlodipin ile sadece kısmi plak stabilizasyonu elde edilebilmiştir. Amlodipin plak düz kas hücresi içeriğini artırırken (p<0.05), atenolol plak inflamasyonunu azaltmıştır (p<0.05). Bu farklı etki tek böbrekli, tek klempli farelerde de



Şekil 1. Kardiyovasküler süreç ve yüksek plazma renin aktivitesi (PRA) ile düşük PRA'ya göre olay riski oranında artış (%). MI/KAH: miyokart enfarktüsü/koroner arter hastalığı; KY: kalp yetersizliği, KV: kardiyovasküler. ¹Alderman ve ark. Am J Hypertens 1997;10:1-8, ²Bair ve ark. J Am Coll Cardiol 2009;53:A383 [Abstract], ³Rouleau ve ark. J Am Coll Cardiol 1994;24:583-91, ⁴Latini ve ark. Eur Heart J 2004;25:292-9, ⁵Vergaro ve ark. Eur Heart J 2008;29(Suppl):393 [Abstract].

Tablo 1. Plazma renin aktivitesi ve kardiyovasküler olay (KV) gelişimi ile ilgili temel çalışmalar

	Çalışma grubu	İzlem	Sonuç
Rouleau JL, ve ark. (SAVE)	Post-MI hastalar	38 ay	PRA artmış KV morbidite ve mortalite ile ilişkili idi
Latini R, ve ark. (Val-HeFT)	Orta-ciddi kalp yetersizliği	23 ay	PRA artmış KV morbidite ve mortalite ile ilişkili idi
Vergaro G, ve ark.	Kalp yetersizliği için optimal tedavi alan hastalar	22.6 ay	PRA artmış KV olay insidansı ile ilişkili idi
Bair TL, ve ark. (Intermountain Heart Registry)	Önceden var olan koroner arter hastalığı	60 ay	PRA artmış KV olay insidansı ile ilişkili idi

gözlenmiştir. Kan basıncının irbesartan ile normal sınırlara çekilmesi (saat başına 5932 ± 1512 ng/ml), aliskiren ile normal sınırlara çekilmesine göre (saat başına 16085 ± 5828 ng/ml) plazma renin konsantrasyonunda daha fazla artış oluşturmuştur. Spesifik renin anjiyotensin sistem blokajı ateroskleroz progresyonunu önler. Anjiyotensin II kararlı bir biçimde plak hassasiyetine aracılık eder. Bu çalışma ile RAS inhibisyonunun aterosklerozun ilerlemesini durdurduğu gösterilmiştir ve direkt renin inhibisyonunun aterosklerotik plak stabilizasyonunu sağladığına dair kanıtlar elde edilmiştir.

Klasik RAS blokajı enflamatuvar uyarılara karşı endotel hücre aktivasyonunu azaltmaktadır. Bu etkiler büyük oranda anjiyotensin II'nin biyoetkinliğinin inhibe edilmesi ile ilişkilendirilmiştir, fakat klasik tedaviler aynı zamanda bradikinin ve/veya anjiyotensin II'nin tip 2 sinyalizasyonunda artışa neden olur ve buna bağlı olarak nitrik oksit salınımı artar.^[16] Klasik RAS blokajının değişik deneysel modellerde aterosklerozu sınırladığı gösterilmiştir. Bu etki pleiotropik yapı, endotelial ve düz kas hücrelerinin homeostazisini düzenleyici etki, endotel-lökosit etkileşimini sınırlandırıcı etki ve kan basıncı düşürücü etki ile oluşmuş olabilir.^[17]

Önemli bir soru direkt renin inhibitörlerinin endotel fonksiyonlarını ve nitrik oksit (NO) biyo-etkinliğini iyileştirip iyileştirmediğidir. NO anjiyotensin II ve

endotelin I'in aksine vasküler düz kas hücreleri üzerine vazokonstriktör etkili değildir, trombosit ve lökosit aktivasyonunu ihibe eder ve vasküler düz kas hücrelerinin non-proliferatif safhada kalmasını sağlar. Imanishi ve ark.^[18] aliskirenin, kalıtsal hiperlipidemili tavşanlarda endotel fonksiyonunu iyileştirerek spontan ateroskleroz oluşumuna karşı koruyucu etkiye sahip olduğuna dair kanıtlar saptamıştır. Tavşanlar aliskiren, valsartan, aliskiren+valsartan ile sekiz hafta süresince tedavi edilmiştir. Çalışmanın sonunda NO'nun biyoetkinliği ve aortadaki aterosklerotik plak alanı değerlendirilmiştir. Endotelial korumanın göstergesi olan asetilkolin-bağlantılı NO üretimi, aliskiren+valsartan tedavisi alan grupta diğer monoterapi gruplarına göre belirgin derecede daha fazla gözlenmiştir. Bu veri endotel fonksiyonlarının iyileştirilmesinde kombinasyon tedavisini ön plana çıkarmıştır. Benzer şekilde aorttaki plak alanı, kombinasyon tedavisi alan grupta diğer gruplara göre belirgin derecede azalmıştır. Bu çalışma ilk kez aliskirenin bazal ve asetilkolin bağlantılı NO sentezini artırdığını kanıtlamış, fakat direkt renin inhibisyonunun klasik RAS blokajına göre aterosklerotik plak hacmi, plak hassasiyeti veya endotelial NO salınımı üzerine daha etkin olduğunu göstermemiştir.

Kardiyoprotektif etki

Direkt renin inhibisyonu hayvan modellerinde kardiyak disfonksiyonu azaltmaktadır. Aliskiren teda-

Tablo 2. Aliskirenin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye etkisini araştıran çalışmalar

ALTITUDE	ALiskiren Trial In Type 2 diabetes Using cardio-renal Disease Endpoints	Tip II diyabeti olan hastalarda aliskirenin 4 yıllık dönemde KV ve renal morbidite ve mortaliteye etkisi
ATMOSPHERE	Aliskiren Trial to Mediate OutcomeS Prevention in HEart failuRE	Optimal medikal tedavi alan kalp yetersizliği hastalarında aliskiren, enalapril veya kombinasyonlarının 2-4 yıllık dönemde ölüm ve kalp yetersizliği nedeni ile hastaneye yatış üzerine etkisi
ASTRONAUT	Aliskiren TRial ON AcUTE heart failure outcomes	Akut kalp yetersizliği ile hastaneye yatan hastalarda erken dönemde başlanan aliskirenin 6 aylık dönemde ölüm ve kalp yetersizliği nedeni ile hastaneye yatış üzerine etkisi
ASPIRE	Aliskiren Study in Post-mI patients to reduce REmodeling	Optimal medikal tedavi alan post-MI hastalarda aliskirenin sol ventrikül yeniden şekillenmesi ve 2 yıllık dönemde KV olaylara etkisi
APOLLO	Aliskiren in the Prevention Of Later Life Outcomes	Yaşlılarda aliskirenin morbidite ve mortaliteye etkisi

visinin kardiyak yeniden şekillenme, apoptoz ve sol ventrikül fonksiyonları üzerindeki etkisi koroner arter ligasyonu yapılarak oluşturulan miyokart enfarktüsü sonrasında farelerde araştırılmıştır.^[19] Aliskiren tedavisi diyastolik ve sistolik sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirmiş ve enfarktüs sonrası hipertrofi, apoptozis ve matriks metalloproteinaz aktivitesini kan basıncının da değişiklik yapmaksızın azaltmıştır.

Aliskirenin sol ventrikül hipertrofini ARB'ler kadar etkin bir şekilde geriletmediğini gösteren kanıtlar mevcuttur. ALLAY (Aliskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy) çalışmasında^[20] sol ventrikül hipertrofisi olan 460 hasta dokuz ay süresince aliskiren, losartan, aliskiren+losartan tedavisi ile takip edildi. Diğer antihipertansif ajanlar gerek duyulduğunda tedaviye eklendi. Aliskirenin losartana göre sol ventrikül hipertrofini geriletmede daha az etkin (noninferior) olmadığı kombinasyon tedavisinin de tek başına losartana göre üstün olmadığı saptandı. Bu çalışma aliskirenin sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda iyi tolere edilen ve etkin bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir. Kronik ACE-i tedavisiyle renin salınımının negatif feedback inhibisyonu ortadan kalkmakta ve kompensatuvar olarak renin salgılanmasında artış olmaktadır. Bu da büyük olasılıkla tedavinin yararlılığını azaltmaktadır. Bu hipoteze dayanarak uzun süreli ACE-i tedavisine direkt renin inhibitörü eklenmesinin kalp yetersizliği hastalarındaki yararları araştırılmıştır. ALOFT (The Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment) çalışmasında^[11] BNP değeri 100 pg/ml'den büyük, beta bloker ve ACE-i/ARB tedavisi alan, klinik durumu stabil NYHA sınıf II-IV kalp yetersizliği olan 302 hasta üç aylık aliskiren ve plasebo tedavisine randomize edilmiştir. Üç aylık tedavi sonunda aliskiren plaseboya göre PRA, NT-proBNP, BNP ve idrar aldosteron seviyelerini anlamlı düzeyde azaltmıştır. Belirgin bir yan etki izlenmemiştir. Bu çalışmada ilacın klinik sonuçlara etkisi değerlendirilmemiştir. ALOFT çalışması kalp yetersizliği hastalarında aliskirenin alternatif veya kombinasyon tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

Günümüzde aliskirenin kardiyovasküler süreçte mortalite ve morbidite üzerindeki etkilerini araştırılan çalışmaları devam etmekte ve sonuçları merakla beklenmektedir (Tablo 2).

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. Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation* 2000;101:1586-93.
3. Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, Madhavan S, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997;10:1-8.
4. Meade TW, Cooper JA, Peart WS. Plasma renin activity and ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1993;329:616-9.
5. Volpe M, Camargo MJ, Mueller FB, Campbell WG Jr, Sealey JE, Pecker MS, et al. Relation of plasma renin to end organ damage and to protection of K⁺ feeding in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1990;15:318-26.
6. Campbell DJ. Interpretation of plasma renin concentration in patients receiving aliskiren therapy. *Hypertension* 2008;51:15-8.
7. Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1157-63.
8. Kushiro T, Itakura H, Abo Y, Gotou H, Terao S, Keefe DL. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res* 2006;29:997-1005.
9. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent anti-hypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012-8.
10. 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.
11. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, et al; Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008;1:17-24.
12. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, Drago R. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990;15:327-31.
13. Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation* 2000;101:1586-93.

14. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, Pouleur H, Salem D, Kostis J, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992;340:1173-8.
15. Nussberger J, Aubert JF, Bouzourene K, Pellegrin M, Hayoz D, Mazzolai L. Renin inhibition by aliskiren prevents atherosclerosis progression: comparison with irbesartan, atenolol, and amlodipine. *Hypertension* 2008;51:1306-11.
16. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258-65.
17. Verma S, Gupta MK. Aliskiren improves nitric oxide bioavailability and limits atherosclerosis. *Hypertension* 2008;52:467-9.
18. Imanishi T, Tsujioka H, Ikejima H, Kuroi A, Takarada S, Kitabata H, et al. Renin inhibitor aliskiren improves impaired nitric oxide bioavailability and protects against atherosclerotic changes. *Hypertension* 2008;52:563-72.
19. Westermann D, Riad A, Lettau O, Roks A, Savvatis K, Becher PM, et al. Renin inhibition improves cardiac function and remodeling after myocardial infarction independent of blood pressure. *Hypertension* 2008;52:1068-75.
20. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, et al; Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. 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.