

Renin inhibisyonunun geleceği

The future of renin inhibition

Dr. Ali Yağız Üresin, Dr. Elif Baran

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Kullanımda olan antihipertansif ilaçlar, kan basıncında etkili düşüşler sağladığı ve klinik sonuçları iyileştirdiği halde; kardiyovasküler morbidite ve mortalite yeteri kadar düşmemiş, bu nedenle hipertansiyon ve bağlantılı kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımlar önemini sürdürmeye devam etmiştir. Ancak yeni bir kan basıncı düşürücü tedavi ortaya çıktığı zaman, hipertansiyon hastalarında, diğer ilaç sınıflarının sağladığı avantajların üstüne çıkıp çıkamayacağı sorusu sıkça gündeme gelmiştir. 1898 yılında Tigerstedt ve Bergman, tavşan renal ekstrelerinin, tavşana enjekte edilmesiyle kan basıncının yükselmesi sonucu "renin"i keşfetmiş, ancak renin sistemi farmakolojisinin ilk üyesi olan ACE inhibitörleri 1970'lerde geliştirilebilmiştir. Bunu anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) geliştirilmesi izlemiş ve son 30 yılda renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) farmakolojik olarak bloke edilmesinin hipertansiyon hastalarında prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir. Hipertansiyon ve onunla ilişkili komorbiditelerin tedavisinde renin sisteminin kilit sistem olduğu ortaya çıkmış ve renin sistemini hedef alan ACE inhibitörleri ve ARB gibi ilaçların kardiyovasküler olayları büyük ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Buna karşın, anjiyotensin II (Ang II) üretiminin ve etkisinin inhibisyonunun, Ang II'nin böbrekten renin salınımını inhibe etmesine yardımcı olan negatif geri bildirim engel olması nedeniyle artan Ang II düzeyleri, renin sisteminin merkezi sayılabilecek renin enziminin inhibisyonunun tedavide optimal araç olabileceğini düşündürmüştür. Bu düşüncelerle geliştirilen ilk oral direkt renin inhibitörü olan aliskiren FDA tarafından Mart 2007'de onaylanmıştır. Bütün bu süreçte klinik çalışmalar aliskirenin diğer antihipertansifler kadar etkili olduğunu, prelinik çalışmalar ise genetik yapısı değiştirilmiş sıçanlarda, Ang II ile ilişkili kardiyovasküler hasarın geriletilmesinde aliskirenin etkili olduğunu göstermiştir. Diğer antihipertansif tedavilerle artan ve artmış kardiyovasküler komplikasyonla ilişkili olan plazma renin aktivitesinin (PRA) direkt renin inhibitörleriyle düşmesi; aliskirenin kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılmasında ek yarar sağlayıp sağlayamayacağı sorusunu akıllara getirmiştir. Bu soruya yanıt arayan ASPIRE HIGHER programı aliskirenin klinik sonuçları nasıl etkilediğini araştıran çalışmalar içermektedir. ASPIRE HIGHER programı çerçevesinde tamamlanmış olan çalışmalar, AVOID, ALOFT ve ALLAY, aliskirenin, kardiyovasküler ve renal hastalıkların temsilci ölçütlerine (surrogate marker) yönelik yararlı etkileri olduğunu; AGELESS ise sistolik hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda, ramipril (5 veya 10 mg) ile karşılaştırıldığında aliskirenin (150 veya 300 mg) çok daha iyi kan basıncı düşüşü sağladığını göstermiştir. Yine bu programa dahil olan birçok çalışma halen yürütülmektedir ve sonuçları direkt renin inhibisyonu hakkında daha çok bilgi edinmemizi sağlayacaktır. RAS'ın kognitif fonksiyonlardaki olası etkileri ve anjiyotensin, AT4 reseptörü gibi farklı komponentlerinin işlevleri gelecekte aydınlatılması beklenen konulardır.

Although antihypertensive drugs which are currently used provide significant decreases in blood pressure and improve clinical results, cardiovascular morbidity and mortality was not sufficiently decreased; and therefore, there is still a need for new approaches to the treatment of hypertension and related cardiovascular diseases. However, when a new blood-pressure lowering therapy is introduced, the question of whether this will be superior over other drug classes in terms of its advantages in hypertensive patients was frequently asked. In 1898, Tigerstedt and Bergman discovered "renin" as a consequence of an observation of blood-pressure elevation following the injection of rabbit renal extracts to rabbits; however, the first member of the renin system pharmacology, ACE inhibitors, could be developed in 1970's. This was followed by the development of angiotensin-receptor blockers (ARB) and, during the last 30 years, it was shown that the pharmacologic blockage of renin-angiotensin system (RAS) improves the prognosis in hypertensive patients. It was revealed that renin system is the key system in the treatment of hypertension and related comorbidities and it was shown that the drugs which target renin system, such as ACE inhibitors and ARB, reduce the cardiovascular events at large extent. In contrast, as the inhibition of angiotensin II (Ang II) production and effect prevents the negative feedback which helps Ang II to inhibit the renin release from the kidney, elevated Ang II levels suggested that renin enzyme, which can be considered as the center of renin system, can be the optimal tool in the treatment. Aliskiren, which is the first oral direct renin inhibitor developed based on these ideas, was approved by FDA in March 2007. During all this period, clinical studies showed that aliskiren is as efficient as the other antihypertensive drugs, while preclinical studies showed that, in genetically modified rats, aliskiren is efficient in healing the cardiovascular damage associated with Ang II. The fact that the plasma renin activity (PRA) associated with cardiovascular complication increasing or increased with other antihypertensive therapies decrease with the use of direct renin inhibitors, revealed the question of whether aliskiren would provide additional benefit in reducing cardiovascular morbidity and mortality. The ASPIRE HIGHER program designed to find an answer to this question includes the studies which investigate how aliskiren impacts the clinical results. The studies AVOID, ALOFT and ALLAY, which were completed within ASPIRE HIGHER program, showed that aliskiren has beneficial effects for surrogate markers of cardiovascular and renal diseases, while AGELESS study showed that, in elderly with systolic hypertension, aliskiren (150 or 300 mg) provide a higher blood pressure lowering compared to ramipril (5 or 10 mg). In addition, many studies included in this program are ongoing and the results of these studies will provide us more information about the direct renin inhibition. Potential effects of RAS in cognitive functions and the functions of its different components such as angiotensin, AT4 receptor are the topics which are still waiting to be revealed.

Hipertansif hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların yeterince azaltılamaması, tedaviye uyum sorunları, hipertansiyona yol açabilecek başka fizyopatolojik durumlar gibi nedenlere bağlı olabilsede bir ölçüde RAS'nin yetersiz blokajına bağlıdır. ACE inhibitörleri, Ang II üretimini engeller, ARB'ler de onun aktivitesini bloke ederken; her iki ajan da plazma renin konsantrasyonunda (PRC) ve plazma renin aktivitesinde (PRA) reaktif bir artışa neden olur. Bunun nedeni Ang II'nin renin üzerindeki negatif geri bildirim etkisinin ortadan kalkmasıdır.^[1] Reninin bu reaktif artışının ACE inhibitörleri ve ARB'lerin etkililiğini azaltıyor olabileceği düşünülmektedir.^[2] Bazı klinik çalışmalarda, hipertansiyon hastalarındaki yüksek PRA düzeylerinin artan miyokart enfarktüsü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu etkilerin Ang II aracılığıyla mı gerçekleştiği değerlendirilmemiştir.^[3,4] Sonuçta yüksek renin aktivitesi, tedavi edilmeyen hipertansiyon hastalarında artan kardiyovasküler riskin ve renin sistemi aktivitesini inhibe edecek ilaç tedavisine duyulan ihtiyacın göstergesidir. İşte tam da bu nedenle, renini inhibe etmenin renin sistemini bloke etmek için en optimal araç olduğu ileri sürülmüştür.^[5] Bu amaçla geliştirilen direkt renin inhibitörü olan aliskiren, RAS'ı ilk ve hız kısıtlayıcı basamakta inhibe eder.

Plazma renin aktivitesi

Bazı çalışmalar, hipertansiyon hastalarında yüksek PRA düzeylerinin artan miyokart enfarktüsü riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^[3,4] Ang II'nin etki etmesini engelleyen ya da onun sentezini inhibe eden ilaçlar, ayrıca Ang II'nin renin üzerindeki negatif geri bildirimini de engellemiş olduklarından plazma renin konsantrasyonunda ve renin aktivitesinde artışa neden olurlar. Ancak ACE inhibitörleri ve ARB'lerin tersine direkt renin inhibitörleri plazma renin konsantrasyonunu artırdıkları halde, enzimin aktif bölgesine bağlandıklarından plazma renin aktivitesini azaltırlar.^[6] Çünkü plazma renin konsantrasyonu artsa bile, aliskiren, reninin enzim işlevi gören aktif kısmına bağlanır ve anjiyotensinojenin buraya bağlanıp anjiyotensin I'e dönüşmesini engeller. Yani reninin var olan konsantrasyonunu düşürmekten daha önemli olanı renin aktivitesini düşürmektir.

(Pro)renin reseptörü

Reninin inaktif öncülü olması dışında proreninin fonksiyonu kesin olarak belirlenememiştir.^[7] Proreninin aktivite gösterebilmesi için renine dönüşmesi gerekir ki prorenin proteolitik ve proteolitik olmayan biçimde aktive edilebilir. Proteolitik akti-

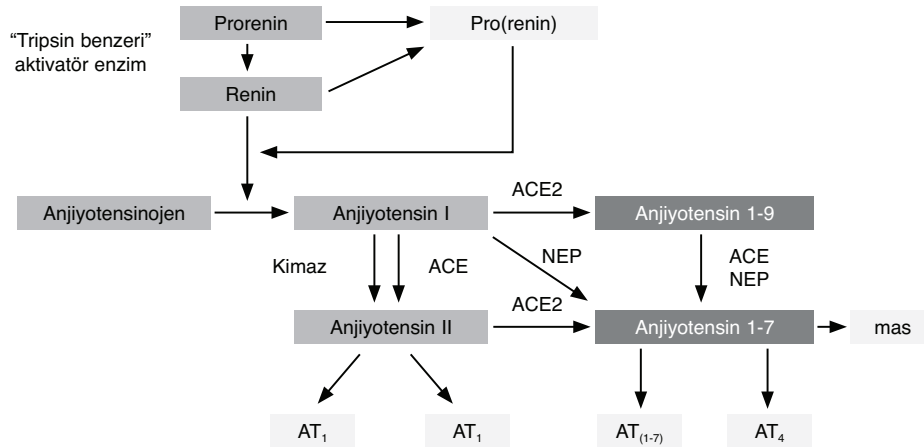
vasyon renin üretmek için prosegmentin kopmasını gerektirirken, proteolitik olmayan aktivasyonun da proreninin yeni keşfedilen (pro)renin reseptörüne ((P)RR) bağlanması yoluyla gerçekleştiği gösterilmiştir.

Mikrovasküler komplikasyonu olan diabetes mellitus hastalarında prorenin düzeyi çok daha fazladır. Bu artışın mikroalbuminürinin oluşmasından önce başladığı ve prorenin düzeyinin, glikolize hemoglobin düzeyi ile birlikte daha sonra gelişecek mikroalbuminüriyi öngörmek için kullanılabileceği gösterilmiştir.^[8,9] Bu bulgular, sonuç olarak proreninin bir işlevi olabileceğine işaret etmektedir, ancak bu durumda artış gösteren prorenin düzeylerinin nedeni bilinmemektedir.

Çalışmalar, artan prorenin düzeylerinin kalp yetersizliği, diyabetik nefropati ve retinopati gibi birçok patolojik durumun gelişimi ile ilişkili olabileceğini ve (pro)renin reseptörünün hipertansiyon ve uç organ hasarı gelişiminde rol oynadığını ortaya koymuştur.^[10,11] Bu nedenle (pro)renin reseptörünün ileriki yıllarda daha fazla klinik önem taşıması muhtemel görülmektedir. Eğer prorenin ile indüklenen (pro)renin reseptör aktivasyonu uç organ hasarına yol açıyorsa, bir sonraki adım olarak (pro)renin reseptör antagonistlerinin geliştirilmesi söz konusu olabilir.

Ang II'nin etkilerini direkt ya da dolaylı olarak bloke eden her ilaç, Ang II'nin renin salınımını inhibe etmesine aracılık eden negatif geri bildirim döngüsünü bozarak prorenin düzeylerinde artışa yol açar; ancak bu durumun prorenin reseptörlerine bağlamayı artırarak zararlı etkilere yol açıp açmadığına dair herhangi bir çalışma henüz mevcut değildir. Diğerlerinin aksine direkt renin inhibitörleri enzimin aktif bölgesine bağlı olduğu için enzimi işlevsel olarak inhibe etmektedirler. Prorenin-(pro)renin reseptörü doku anjiyotensin üretimini anlamada ve alternatif tedaviler geliştirmede yeni ve heyecan yaratan bir alandır. Ayrıca, proreninin anjiyotensin oluşturmanın ötesinde bir rolü olabileceği düşünülmektedir.

Yakın zamanda (pro)renin reseptörü ile 'promyelocytic zinc finger protein' (PLZF) denilen transkripsiyon faktörünün direkt etkileştiği yeni bir (pro)renin reseptör yolağı bulunmuştur. (Pro)renin reseptörünün renin ile aktivasyonundan sonra PLZF nükleusa geçer ve (P)RR'nin sentezini inhibe eder. Ayrıca PLZF protein sentezinin stimülasyonunda ve kardiyak hipertrofiye rol alan fosfatidilinozitol-3-kinaz'ın p85α alt birimini aktive eder (Şekil 1).^[12]



Şekil 1. Renin-anjiyotensin sistemi. ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; AT-R: Anjiyotensin Tip reseptörü; NEP: Nötral endopeptidaz; masR: Mas reseptörü. Ferrario CM, Strawn W. Am J Cardiol 2006;98:121-8 ve Duprez DA. J Hypertens 2006;24:983-91'den uyarlanmıştır.

Anjiyotensin 1-7

Anjiyotensin 1-7 (Ang (1-7)) RAS'ın ana ürünlerinden biridir.^[13] Ang (1-7)'nin iskemi sonrası reperfüzyonda miyokart fonksiyonunu koruduğu, antiaritmik ve antihipertrofik etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur.^[14,15] Ayrıca koroner arterleri dilate edebildiği, koroner kan akımını artırabildiği, damar düzeyinde antiinflamatuvar etkileri olduğu düşünülmektedir.^[16] Yapılan son çalışmaya göre kalp üzerinde negatif inotropik etkileri olduğu saptanmıştır.^[17] Bu olumlu etkileri ışığında farklı ilaç gruplarının Ang (1-7) düzeyleri üzerine etkileri incelenmektedir. Ayrıca direkt olarak Ang (1-7)'ye yönelik tedaviler güncel araştırma konularının başında gelmektedir.

AT4 reseptörü

Son yıllarda antihipertansif ilaçların, özellikle de ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kognitif bozukluklar üzerinde yararlı etkileri olduğu saptanmıştır.^[18,19] Ancak bu etkilerin mekanizması henüz aydınlatılmamıştır. AT4 reseptörünün önemli davranışsal, öğrenme ve belleği de içeren fizyolojik etkileri olduğunun bulunması, bu reseptörün kognitif bozukluklarda bir rolü olup olmadığı sorusunu ve sonuçta bu reseptörün yeni bir tedavi hedefi olabileceğini akıllara getirmiştir.^[20] ACE inhibitörleri ve ARB'lerin kognitif bozukluklarda düzelmeyi sağlayıcı etkisinin; Ang II'nin reseptörüne bağlanmasının ya da sentezinin engellenerek ara yollara sapması sonucu, AT4 reseptörüne bağlanan ara ürünler ortaya çıkmasıyla meydana geldiği varsayımı ortaya atılmıştır. Renin inhibitörlerinin bu reseptör üzerindeki olası etkileri ve sonuçta kognitif fonksiyonlara etkisi yanıtlanması gereken sorular arasındadır.

ASPIRE HIGHER programı

Hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği (KKY) ve nefropatinin tedavi seçenekleri içerisinde aliskirenin yeri, organ hasarını önleme ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltma yeteneğine göre şekillenecektir. Bu anlamda 35 000 hastanın dahil olduğu, 14 randomize, çift kör çalışmayı içeren ASPIRE HIGHER, kardiyovasküler alanda en büyük klinik araştırma programıdır. Bu programın önemi, aliskirenin klinik sonuçları nasıl etkilediğine dair çalışmalar içeriyor olmasıdır. Dahası hipertansiyon, kalp yetersizliği, renal disfonksiyon, diyabet veya geçirilmiş MI ve diğer daha önce incelenmemiş bazı grupları içeren çok geniş bir hasta popülasyonuna sahip bir programdır.

ASPIRE HIGHER programı çerçevesinde dört adet tamamlanmış çalışma mevcuttur. Bunlardan AVOID, ALOFT ve ALLAY, aliskirenin, kardiyovasküler ve renal hastalıkların temsilci ölçütlerine yönelik yararlı etkileri olduğunu; AGELESS ise sistolik hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda, ramipril (5 veya 10 mg) ile karşılaştırıldığında aliskirenin (150 veya 300 mg) çok daha iyi kan basıncı düşüşü sağladığını göstermiştir.

AVOID^[21] aliskiren ile yüksek doz (100 mg) losartan kombinasyonunun hipertansif, tip 2 diyabetli ve diyabetik nefropatili hastalarda kullanıldığı bir çalışmadır. RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) çalışmasında^[22] gösterilen renal koruyucu etkilerin, kombinasyonda da sağlanabilmesine yönelik olan bu çalışmanın sonucunda, 300 mg aliskirenin 100 mg

losartan ve optimal antihipertansif tedavi ile beraber verilmesinin, plaseboyla karşılaştırıldığında üriner albumin:kreatinin oranında %20 ek düşüş sağladığı gösterilmiştir. PRIME (PRogram for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation) gibi çalışmalar tip 2 diyabetle beraber nefropatisi olan hastalarda, albüminürideki azalmanın iyileşmiş renal verilerle ilişkili olduğunu göstermiştir.^[23,24] Ayrıca AVOID çalışmasında, her iki grupta da benzer kan basıncı düşüşleri sağlandığı için aliskirenle elde edilen renoprotektif etki kan basıncından bağımsızdır.

ALOFT^[25] çalışması, aliskirenin stabil kalp yetersizliği ve hipertansiyonu olan hastalarda standart tedaviye eklendiğinde, kalp yetersizliğinin önemli belirteçleri olan BNP, NT-proBNP ve üriner aldosteronda anlamlı düzelme sağlamıştır. Kalp yetersizliği olan hastalarda, diğer RAS inhibitörleriyle sağlanan BNP ve NT-proBNP düşüşleri düzelmiş kardiyovasküler verilerle ilişkilidir.^[26] Sonuç olarak ALOFT çalışmasının nörohormonal sonuçları, aliskirenin tedaviye eklenmesinin kalp yetersizliği olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltma potansiyeli olduğunu göstermiştir.

ALLAY^[27] (ALiskiren in Left VentriculAr HypertrophY) çalışmasında sol ventrikül hipertrofisi ve hipertansiyonu olan hastalarda aliskiren 300 mg ve losartan 100 mg'ın tek başlarına ve beraber, sol ventrikül hacmine olan etkileri karşılaştırılmıştır. Sol ventrikül hacminde, aliskiren ve losartan kombinasyonunun, tek başına losartan kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlandırılmayan bir düşüş sağladığı sonucu elde edilmiştir.^[27] Aliskiren monoterapisinin, losartan monoterapisi ile benzer tolerabilitede, benzer sol ventrikül hacim azalması sağladığı gösterilmiştir. Diğer önemli bir sonuç da aliskiren ve losartan kombinasyonunun diğer iki monoterapi grubuyla benzer bir güvenilirlik ve tolerabilite profili çizmiş olmasıdır.

AGELESS^[28] (Aliskiren for GEriatric LowEring of SyStolic Hypertension) çalışmasında sistolik hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda aliskiren ve/veya ramipril ile 36 hafta tedavi edilen hastalarda bu iki ilacın antihipertansif etkililiği, güvenliliği ve tolerabilitesi karşılaştırılmıştır. 12. haftanın sonunda aliskiren monoterapisi (150 veya 300 mg), ramipril monoterapisine (5 veya 10 mg) göre çok daha fazla kan basıncı düşüşü sağlamıştır. Aliskiren içeren tedavi yaşlı hastalarda iyi tolere edilmiş, ramipril ile aliskiren arasında istenmeyen etkilerin sıklığı benzer bulunmuştur.

Yaşlı hastalarda aliskiren içeren tedavinin morbidite ve mortalite üzerine etkisi, APOLLO (Aliskiren in Prevention Of Later Life Outcomes) çalışması ile ortaya konacaktır.

ALTITUDE (ALiskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Disease Endpoints), hipertansiyon tedavilerinde ACE inhibitörü veya ARB kullanan hastalara aliskiren tedavisi eklenmesinin yararlarını ortaya koymak üzere dizayn edilmiş, dört yıl sürmesi beklenen, yüksek kardiyovasküler ve renal olay riskli tip 2 diyabetli 8600 hastada yapılması planlanan bir çalışmadır.

ALTITUDE aliskirenin, kardiyovasküler (kardiyovasküler ölüm, resüsite edilmiş ani ölüm, non-fatal MI, non-fatal inme, kalp yetersizliğine bağlı planlanmamış hastaneye yatış) ve renal verileri (son dönem böbrek yetersizliğini veya renal ölümün meydana gelmesini ve serum kreatininin son bir ayda ikiye katlanmasını) kapsayan özgün bir primer son noktaya etkilerini inceleyecektir.

Klinik veri çalışmalarından, ATMOSPHERE (Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart FailuRE) çalışması kalp yetersizliği hastalarında aliskirenin kardiyovasküler nedenli ölüm veya hastaneye yatışları geciktirip geciktirmediğini aydınlatacak, ASTRONAUT (AliSkiren TRial ON Acute Heart Failure OUTcomes) çalışması aliskiren tedavisinin akut dekompanse kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatırılan hastaların kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliğine bağlı yeniden hastaneye yatışlarını azaltmadaki potansiyel yararlarını araştıracaktır. Üçüncü çalışma olan APOLLO, ek risk faktörleri olan, önceden kardiyovasküler olay geçirmiş veya geçirmemiş yaşlı hastalarda aliskiren temelli tedavinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye yönelik primer ve sekonder korumadaki etkililiğini araştırarak uzun dönemli bir araştırmadır. Bu çalışma dizaynı halen gelişim aşamasındadır.

AVOID, ALOFT ve ALLAY'e ek olarak, aliskirenin potansiyel organ yararlarını saptamaya yönelik iki temsilci ölçüt çalışması ASPIRE HIGHER programına dahil edilmiştir. Bunlardan biri, şu an yürütülmekte olan AVANT-GARDE (Aliskiren and VAlsartan to Reduce NT-proBNP via Renin-AnGiotensin-AldosteRone System BlockaDE) çalışmasıdır. Bu çalışma, akut koroner sendrom sonrası stabilize edilen ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş hastalarda, direkt renin inhibisyonunun etkilerini aydınlatmaya yöneliktir. 1100 hastanın dahil olacağı çalışma tek başına veya valsartan ile

kombinasyonda aliskirenin ventriküler hemodinamiği iyileştirip iyileştirmediğini değerlendirecektir. Aynı çalışmada ayrıca çalışma ilaçlarının majör kardiyak olayların (ölüm, tekrarlayan MI veya KKY'ye bağlı hastaneye yatış) insidansına etkisi araştırılacaktır. Çalışmanın 2009'da sonuçlanması beklenmektedir.

ASPIRE (Aliskiren Study in Post-MI Patients to Reduce REmodelling) aliskirenin, akut MI'yı takiben oluşan sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan 800 hastanın var olan optimal tedavisine (ACE inhibitörü veya ARB, beta-bloker, statin ve antiplatelet + ilaç) eklenmesinin etkilerini inceleyecek, yürütülmekte olan bir çalışmadır. Ayrıca tedavinin, bazı klinik son noktalara, sol ventrikül diyastol sonu hacmine ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna etkilerini ortaya çıkaracaktır. Bu çalışmanın 2010'da sonlanması beklenmektedir.

Koroner arter hastalığı olan hastalarda mevcut aterosklerotik plağın, aliskiren tarafından gelişiminin yavaşlatılıp yavaşlatılamayacağı ya da gerilemesinin indüklenip indüklenemeyeceğinin araştırılması üzerine bir çalışma dizayn edilmiştir. Hayvan çalışmalarına göre, aterosklerotik plaklarda RAS aktiftir ve aliskiren aşık bir biçimde aterosklerotik plak formasyonunu inhibe etmektedir.^[29,30] Dahası, başka bir çalışmada apoE mutasyonu bulunan farelerde aliskirenin anti-aterojenik etkilerinin kan basıncı düşürücü etkisinden bağımsız olarak ortaya çıktığı ileri sürülmektedir.^[31] AQUARIUS (Aliskiren QUantitative Atherosclerosis Regression Intravascular Ultrasound Study) koroner arter hastalarında aliskirenin plaseboyla karşılaştırıldığı, intravasküler ultrasonografi kullanarak aterosklerotik yükteki değişimi araştırarak, görüntüleme temelli bir çalışmadır. Çalışma dizaynı şu an gelişim aşamasındadır.

ASPIRE HIGHER ayrıca aliskireni standart antihipertansif tedavilerle kıyaslayacaktır. TARGET HIGHER aliskiren ve valsartan kombinasyonunun, diyabetli ve/veya mikroalbuminüri hipertansiyon hastalarındaki antihipertansif etkililiğini araştırarak; ACCELERATE (Aliskiren and the Calcium Channel BlockER Amlodipine Combination as Initial Treatment Strategy in Stage I and II Hypertension) çalışması aliskiren ve amlodipin kombinasyonu kullanan hastalarda, bu ilaçları aynı anda başlayanlar ile bu ilaçları sırayla alanları karşılaştırarak, kan basıncı seviyelerinin 32 hafta sonunda düşük kalıp kalmadığını araştıracaktır.^[32]

Sonuç

Birçok çalışmanın klinik sonuçları, aliskirenin tek başına veya diğer antihipertansiflerle kombinasyonda uygulandığında iyi tolerabiliteyle beraber etkili kan basıncı düşüşü sağladığını göstermiştir. Aliskirenin, özellikle diyabet hastaları ile kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda kardiyovasküler risk ve nefropatinin tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu düşünce daha sonra ASPIRE HIGHER programının ilk üç çalışmasının sonuçlarıyla desteklenmiştir. Yine bu programa dahil diğer klinik çalışmalarla da renin inhibisyonunun potansiyel yararları ortaya konmaya çalışılacaktır. Hem ACE inhibitörlerinin hem de ARB'lerin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye olan faydaları, temsilci son noktalara olan etkileri gösterildikten sonra saptanabilmiştir. Direkt renin inhibitörlerinin de temsilci son noktalar olan BNP ve mikroalbuminüriye olan olumlu etkileri çalışmalarla kanıtlanmıştır. Sert son noktalara olan etkileri de yürütülmekte olan klinik çalışmaların sonlanmasıyla gösterilecektir. ASPIRE HIGHER programındaki çalışmaların tamamlanması ve gelecekte tasarlanacak araştırmalar renin inhibisyonu ve diğer RAS bileşenleri konusunda daha fazla klinik kanıt sağlayacak ve RAS inhibisyonu konusu daha da aydınlatılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Azizi M, Ménard J, Bissery A, Guyenne TT, Bura-Rivière A, Vaidyanathan S, et al. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II-renin feedback interruption. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3126-33.
2. Weber MA, Giles TD. Inhibiting the renin-angiotensin system to prevent cardiovascular diseases: do we need a more comprehensive strategy? *Rev Cardiovasc Med* 2006;7:45-54.
3. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991;324:1098-104.
4. 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.
5. Skeggs LT Jr, Kahn JR, Lentz K, Shumway NP. The preparation, purification, and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate. *J Exp Med* 1957;106:439-53.
6. Ménard J, Azizi M. The difficult conception, birth and delivery of a renin inhibitor: controversies around aliskiren. *J Hypertens* 2007;25:1775-82.
7. Berka JL, Stubbs AJ, Wang DZ, DiNicolantonio R,

- Alcorn D, Campbell DJ, et al. Renin-containing Müller cells of the retina display endocrine features. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1450-8.
8. Danser AH, van den Dorpel MA, Deinum J, Derkx FH, Franken AA, Peperkamp E, et al. Renin, prorenin, and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:160-7.
 9. Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM, Schwartz HC, Bryer-Ash M. Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *N Engl J Med* 1985;312:1412-7.
 10. Saris JJ, 't Hoen PA, Garrelds IM, Dekkers DH, den Dunnen JT, Lamers JM, et al. Prorenin induces intracellular signaling in cardiomyocytes independently of angiotensin II. *Hypertension* 2006;48:564-71.
 11. Véniant M, Ménard J, Bruneval P, Morley S, Gonzales MF, Mullins J. Vascular damage without hypertension in transgenic rats expressing prorenin exclusively in the liver. *J Clin Invest* 1996;98:1966-70.
 12. Schefe JH, Menk M, Reinemund J, Effertz K, Hobbs RM, Pandolfi PP, et al. A novel signal transduction cascade involving direct physical interaction of the renin/prorenin receptor with the transcription factor promyelocytic zinc finger protein. *Circ Res* 2006;99:1355-66.
 13. Santos RA, Ferreira AJ, Simões E Silva AC. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis. *Exp Physiol* 2008;93:519-27.
 14. Ferrario CM, Trask AJ, Jessup JA. Advances in biochemical and functional roles of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7) in regulation of cardiovascular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H2281-90.
 15. Mercure C, Yogi A, Callera GE, Aranha AB, Bader M, Ferreira AJ, et al. Angiotensin(1-7) blunts hypertensive cardiac remodeling by a direct effect on the heart. *Circ Res* 2008;103:1319-26.
 16. Santos RA, Ferreira AJ. Angiotensin-(1-7) and the renin-angiotensin system. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:122-8.
 17. Castro-Chaves P, Pinalhao M, Fontes-Carvalho R, Cerqueira R, Leite-Moreira AF. Acute modulation of myocardial function by angiotensin 1-7. *Peptides* 2009;30:1714-9.
 18. Rozzini L, Chilovi BV, Bertolotti E, Conti M, Del Rio I, Trabucchi M, et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors modulate the rate of progression of amnesic mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:550-5.
 19. Fogari R, Preti P, Mugellini A, Derosa G, Poletti L, Banderali A, et al. Influence of losartan and atenolol on cognitive function in very elderly hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2002;15:36A.
 20. Wright JW, Stublely L, Pederson ES, Kramár EA, Hanesworth JM, Harding JW. Contributions of the brain angiotensin IV-AT4 receptor subtype system to spatial learning. *J Neurosci* 1999;19:3952-61.
 21. 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.
 22. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
 23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
 24. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
 25. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL; 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.
 26. Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang YT; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002;106:2454-8.
 27. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V; 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.
 28. Duprez DA, Davis P, Botha J. The AGELESS Study: the effect of aliskiren vs ramipril alone or in combination with hydrochlorothiazide and amlodipine in patients ≥ 65 years of age with systolic hypertension. *Circulation* 2008;118:S886-7.
 29. Lu H, Rateri DL, Feldman DL, Jr RJ, Fukamizu A, Ishida J, et al. Renin inhibition reduces hypercholesterolemia-induced atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 2008;118:984-93.
 30. 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.

31. 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.
32. Brown MJ. Aliskiren. Circulation 2008;118:773-84.

İlgi çakışması bildirimini

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.