



12. ULUSAL
HİPERTANSİYON ve
BÖBREK HASTALIKLARI KONGRESİ
19-23 MAYIS 2010 - ANTALYA

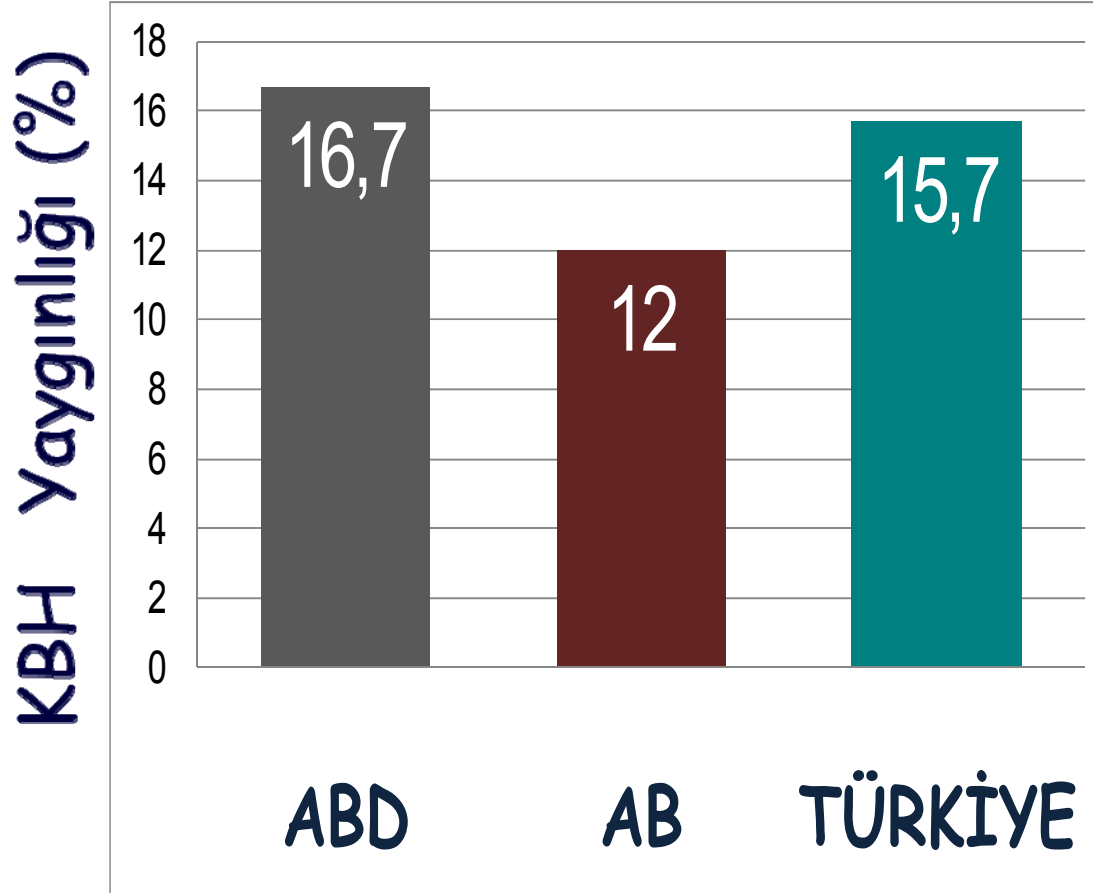
RAS blokajı kime? Ne zaman? Nereye kadar?

DÜŞÜK KREATİNİN KLİRENSLİ HASTA

Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji BD, Edirne

Kronik böbrek hastalığı yaygınlığı



Evre	%
1	5.43
2	5.50
3	4.67
4	0.27
5	0.15
	15.7



Kronik böbrek hastalığı SDBH gelişimi, mortalite

Evre	SDBH	Mortalite
2	%1.1	%19.5
3	%1.3	%24.3
4	%19.9	%45.7



Kronik böbrek hastalarında, hastalığın ilerlemesi, kardiovasküler risk artışında etkili faktörler

➔ **Hipertansiyon**

➔ **Proteinüri**

➔ **RAS aktivasyonu**

➔ Sempatik aktivasyon

➔ Anemi

➔ Diyabet varlığı

➔ Metabolik sendrom

➔ Dislipidemi

➔ Obesite

➔ Sigara kullanımı

➔ Oksidatif stres

➔ İnflamasyon artışı

➔ Nefrotoksinler

➔ ADMA

➔ FG23

➔ Fosfat

➔ PTH

➔ Adrenomedülin

➔ ANP

➔ NT-proBNP

➔ L-FABP

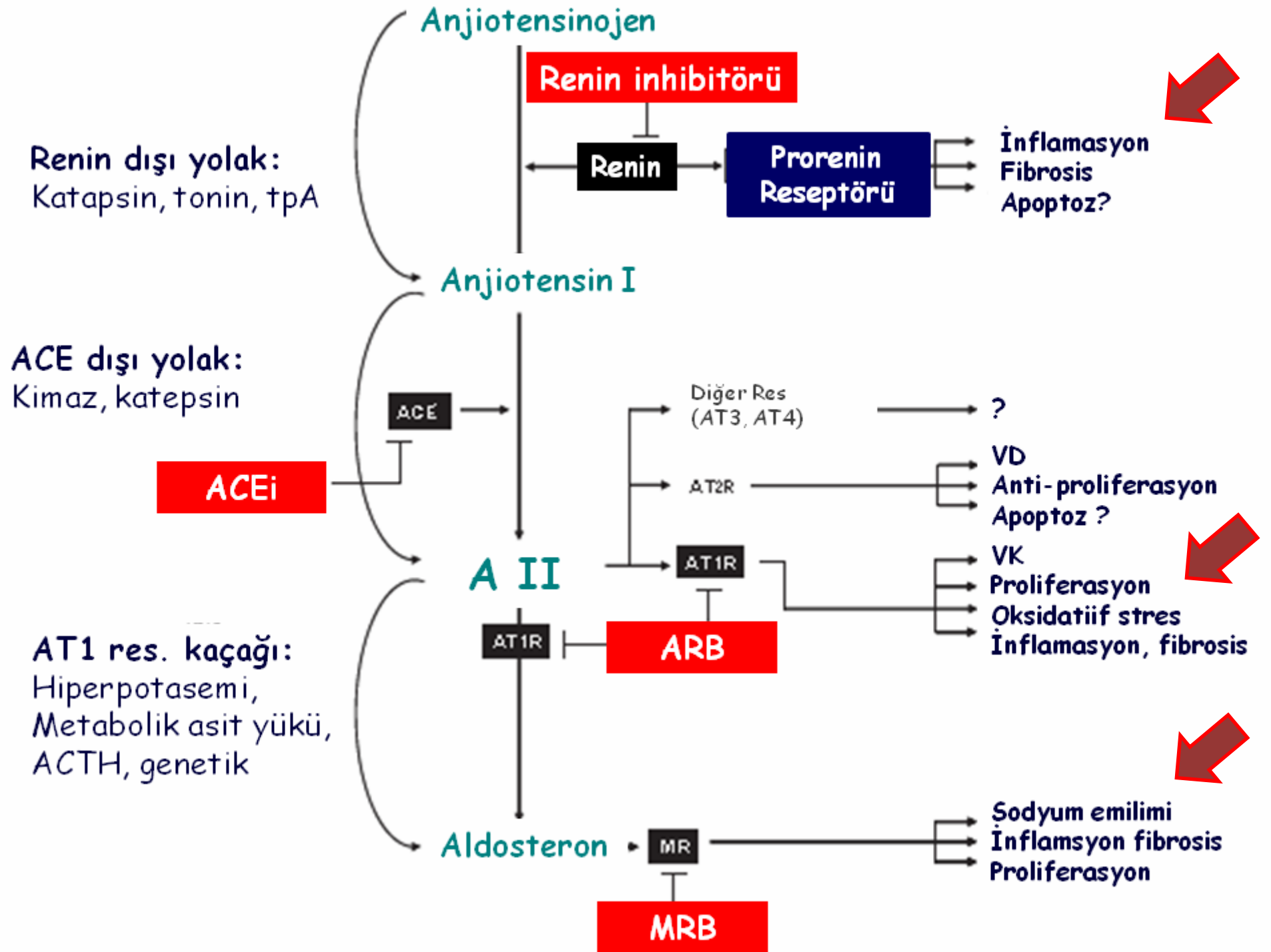
➔ KIM-1

➔ NGAL

➔ APA A-IV

➔ Adiponektin

➔ Genetik Yatkınlık





RAS blokerlerinin renal-sistemik vasküler koruyucu etkileri

1. Sistemik kan basıncını düşürücü etki,
2. Glomerül içi basıncı düşürücü etki,
3. Glomerül geçirgenliğini düzenleyici etki,
4. Anti-oksidan etki,
5. Anti-inflamatuar etki,
6. Anti-proliferatif etki,
7. Anti-koagulan etki,
8.

Böbrek hastalığı ilerlemesinde RAS blokajı

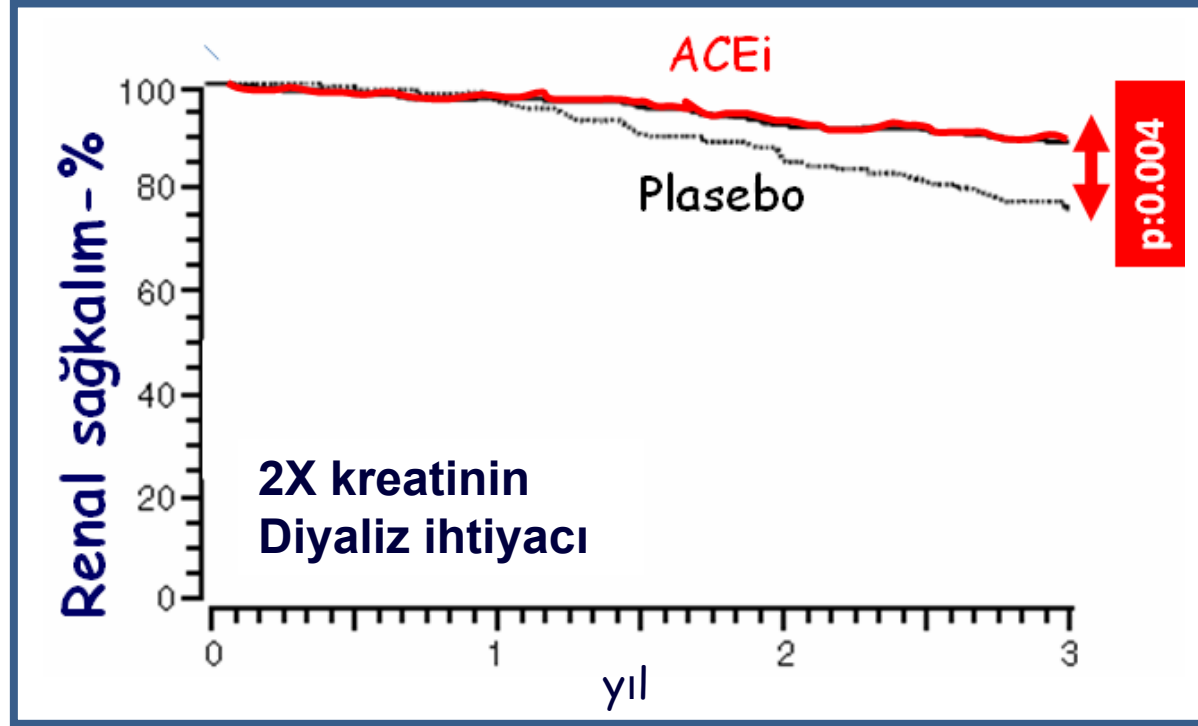
- RAS blokajı ile diyabetik olan/olmayan kronik böbrek hastalarında SDBH gelişim riskinde **%20-30** azalma,
- NKF-KDOQI kılavuzu ve JNC-VII raporunda proteinürisi olan hipertansiflerde, KBH olgularında RAS blokerleri ilk seçilecek ilaç olarak önerilmiştir,
- Ancak;** çalışmalar genellikle GFR hızı > 30 ml/dk olanlarda yoğunlaşmış, düşük klirensli hastalarda çalışmalar oldukça az sayıdadır,

EFFECT OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITOR BENAZEPRIL ON THE PROGRESSION OF CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY (AIPRI TRIAL)

GIUSEPPE MASCHIO, M.D., DANIELE ALBERTI, M.D., GÉRARD JANIN, M.D., FRANCESCO LOCATELLI, M.D., JOHANNES F.E. MANN, M.D., MARIO MOTOLESE, M.D., CLAUDIO PONTICELLI, M.D., EBERHARD RITZ, M.D., PIETRO ZUCHELLI, M.D., AND THE ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITION IN PROGRESSIVE RENAL INSUFFICIENCY STUDY GROUP* N Engl J Med 1996;334:939-45

- ➡ 18-70 yaş, 583 KBH olgusu (21 DNp)
- ➡ GFR 30-60 ml/dk 1.73 m² (sKr 1.5-4 mg/dl),
- ➡ DKB < 90 mmHg olacak şekilde **Benazepril** (10 mg) veya plasebo uygulaması,
- ➡ Ortalama takip süresi 3 yıl,

RAS blokajı renal sağkalıma etki



GFR ml/dk	ACEi	Pls.	p
60-45	%96	%86	0.01
45-30	%86	%76	0.01

➔ Proteinürisi > 3 gr/gün olan hastalarda olumlu etki daha belirgin,

RAS blokajı renal sağkalıma etki

- ➔ Dirençli ödem,
- ➔ >10 gr/gün proteinüri, < 2.5 g/dl albumin,
- ➔ Kalp yetmezlikli hastalar (NHY III-IV),
- ➔ Altı ay içinde MI veya SVO geçirenler,
- ➔ Renovasküler hastalığı olanlar,
- ➔ Malign hipertansiyon,
- ➔ Tip 1 DM olanlar,
- ➔ Obstruktif üropatisi olanlar,
- ➔ KS, NSAİ, İS kullananlar,
- ➔ Kronik kuru öksürüğü olanlar alınmamış,
- ➔ NaCl alımı 3 gr/gün, 0.8 gr/kg protein içeren diyet uygulanmış,

Yan etkiler	ACEi	Pls.
Death		
Sudden	3	1
From myocardial infarction	3	0
From pulmonary embolism	1	0
From rupture of esophageal varices	1	0
Nonfatal cardiovascular event		
Myocardial infarction	2	2
Stroke	2	3
Transient ischemic attack	1	1
Angina	1	1
Hypertensive crisis	0	4
Hypotension or dizziness	3	3
Other nonfatal event		
Worsening renal insufficiency (end point not reached)	3	6
Hyperkalemia	5	3*
Local or systemic allergic reaction	3	3
Cough	1	2
Other†	23‡	12*
Total adverse events	52‡	41‡
Lack of cooperation	13	15
Protocol violations	5	7
Reached end point	31	57

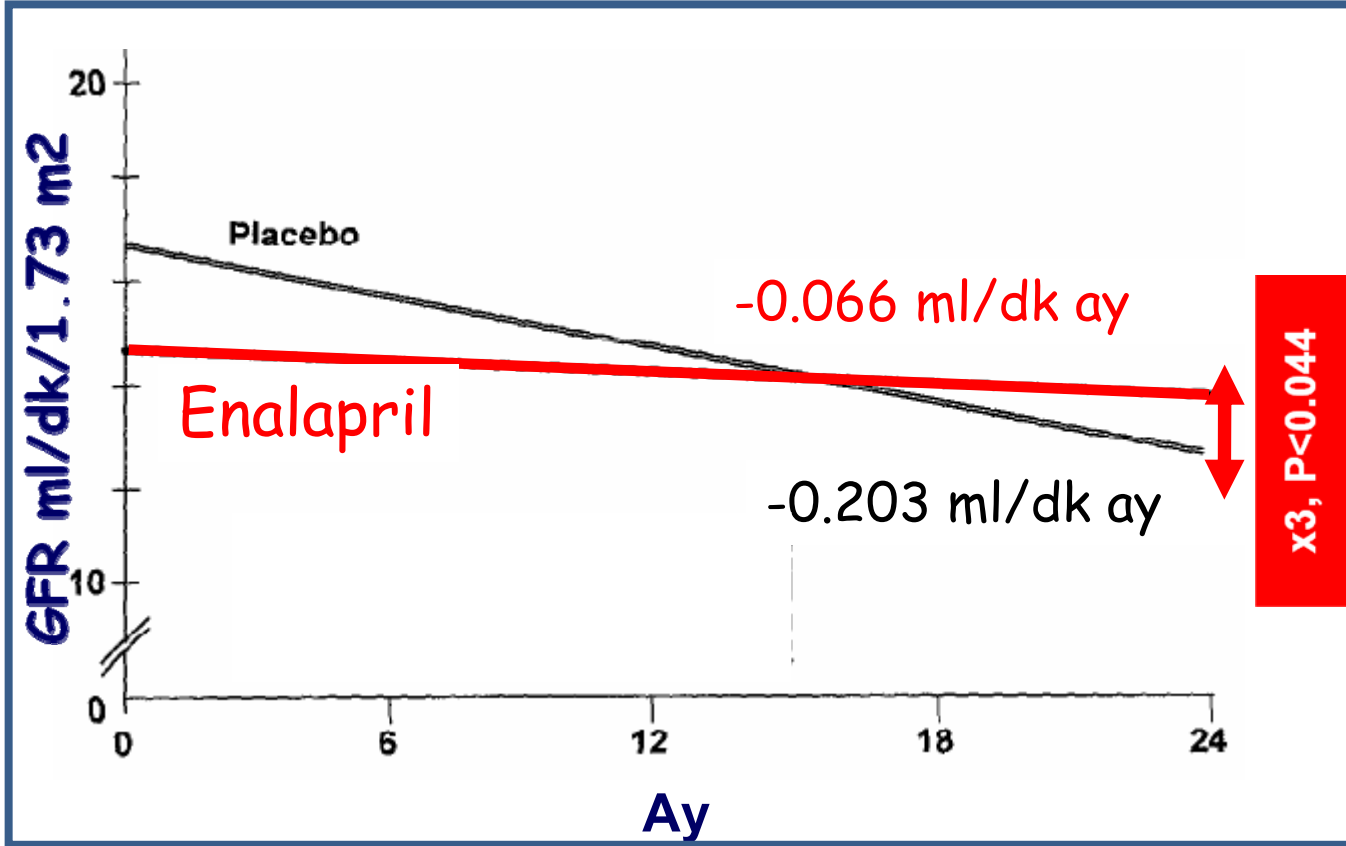
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Nondiabetic Progressive Renal Insufficiency: A Controlled Double-Blind Trial

B.U. Ihle, MB, BS, J.A. Whitworth, MD, PhD, S. Shahinfar, MD, A. Cnaan, PhD,
P.S. Kincaid-Smith, MD, DSc, and G.J. Becker, MD

AJKD 1996; 27 : 489-95

- ➡ 18-75 yaş, 70 hipertansif KBH olgusu,
- ➡ **Enalapril** (5 mg) veya plasebo uygulaması,
- ➡ GFR 6-43 ml/dk 1.73 m² Enalapril grubu,
- ➡ GFR 8.3-35 ml/dk 1.73 m² Plasebo grubu,
- ➡ Ortalama takip süresi 2 yıl,

RAS blokajı: renal sağkalıma etki



Sonlanımlar (%)

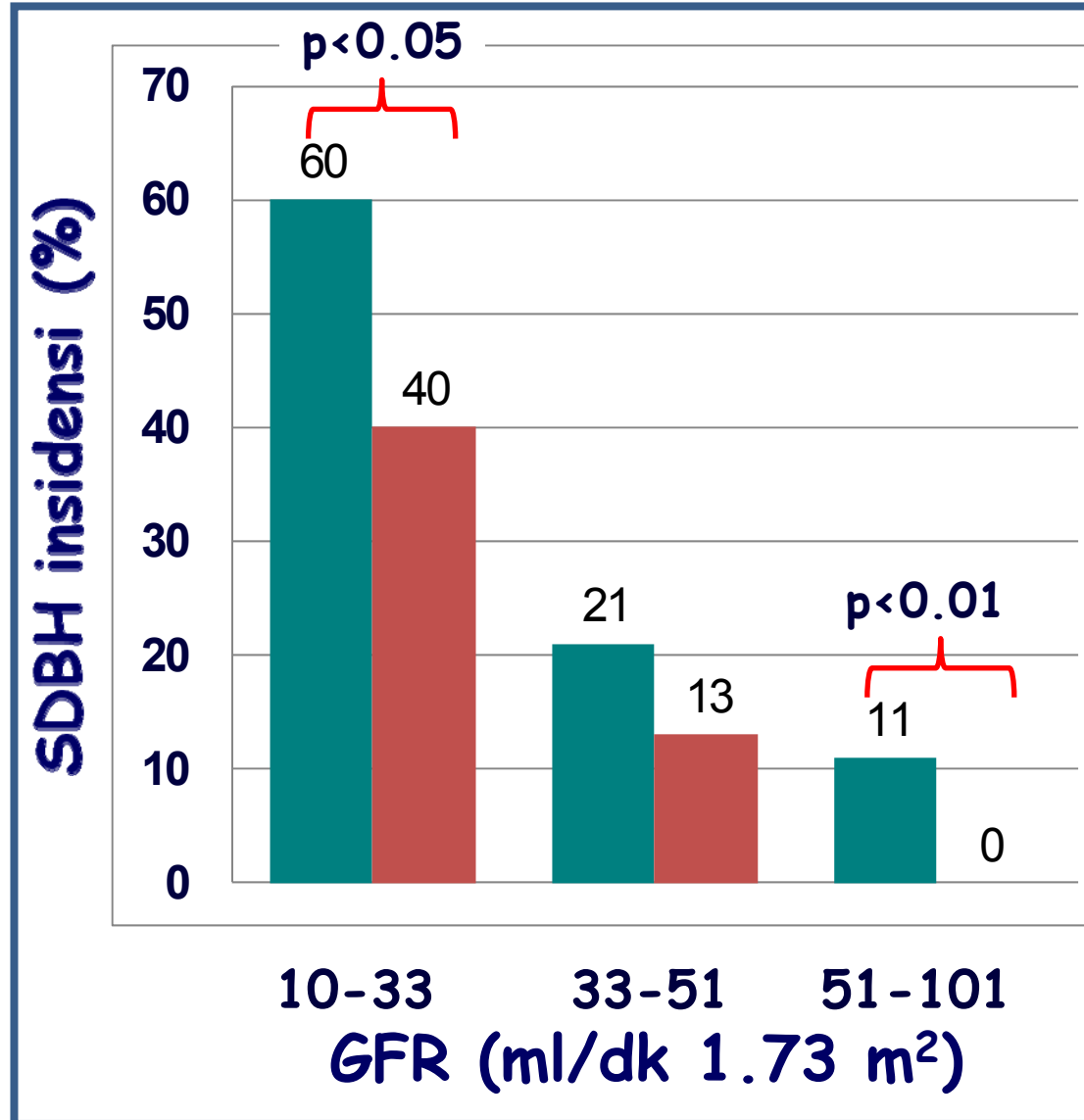
	ACEi	Pls
Ölüm	%3	%3
Diyaliz	%19	%26
Yan Etki	%14	%9
Uyumsuz	%25	%6
Protokol	%6	%0

ACE Inhibitors to Prevent End-Stage Renal Disease: When to Start and Why Possibly Never to Stop: A *Post Hoc* Analysis of the REIN Trial Results

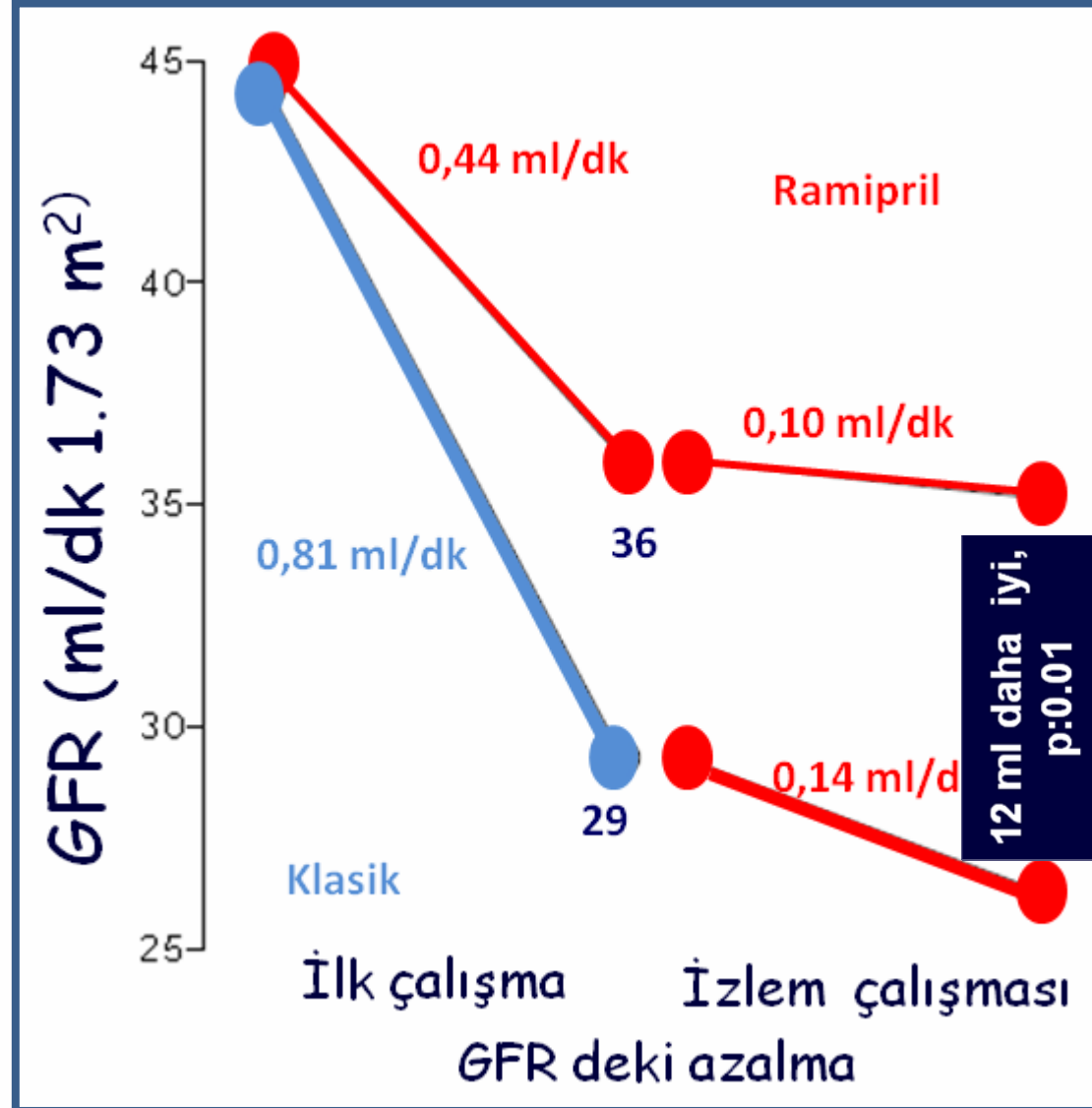
PIERO RUGGENENTI,*† ANNALISA PERNA,* and GIUSEPPE REMUZZI*†
on behalf of Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN)

- ➔ 18-70 yaş,
- ➔ GFR 10-100 ml/dk 1.73 m²,
- ➔ ≥ 1 gr/gün proteinürisi olan 322 DNp dışı KBH olgusu,
- ➔ DKB < 90 mmHg olacak şekilde **Ramipril** (1.25-5 mg)/ plasebo uygulaması,
- ➔ 31 (21-49) ay ortalama takip süresi ,

REIN çalışması: SDBH gelişimi



REIN izlem çalışması



REIN çalışması: yan etki gelişimi

- Düşük GFR grubu dahil, Ramipril grubunda renal fonksiyonda akut bozulma nedeni ile çalışmadan çıkarılan olmamış,
- Serum potasyum düzeyi Ramipril alanlarda daha yüksek seyretmiş (düşük GFR grubunda istatistiksel anlamlılığa ulaşmış, ancak hiçbir hastada K^+ artışı 0.5 mEq/L yi aşmamış),

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Benazepril for Advanced Chronic Renal Insufficiency

Fan Fan Hou, M.D., Ph.D., Xun Zhang, M.D., Guo Hua Zhang, M.D., Ph.D.,
Di Xie, M.D., Ping Yan Chen, M.D., Wei Ru Zhang, M.D., Ph.D.,
Jian Ping Jiang, M.D., Min Liang, M.D., Ph.D., Guo Bao Wang, M.D.,
Zheng Rong Liu, M.D., and Ren Wen Geng, M.D.

- ➡ 18-70 yaş,
- ➡ Serum kreatinin 1.5-5 (1.5-3.0; 3.1-5.0) mg/dl olan hastalar alınmış,
- ➡ ≥ 0.3 gr/gün proteinürisi olan 317 DNp dışı KBH olgusu,
- ➡ SKB ≤ 130 , DKB ≤ 80 mmHg olacak şekilde Benazepril veya plasebo,
- ➡ Ortalama takip süresi 3.4 yıl,

Ağır böbrek yetersizlikli hastalarda Benazepril

n:141 (sKr 1.5-3)

n:30; öksürük,
n:3; >%30 ↑ sKr,
n:1; hiperkalemi,
n:3; uyumsuz



n:104
Benazepril

n:2
kayıp



n:102

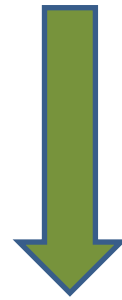
n:281 (sKr 3.1-5)

n:42; öksürük,
n:6; >%30 ↑ sKr,
n:4; hiperkalemi,
n:5; uyumsuz



n:224
112 Benazepril, 112 Plasebo

n:5
kayıp



n:107

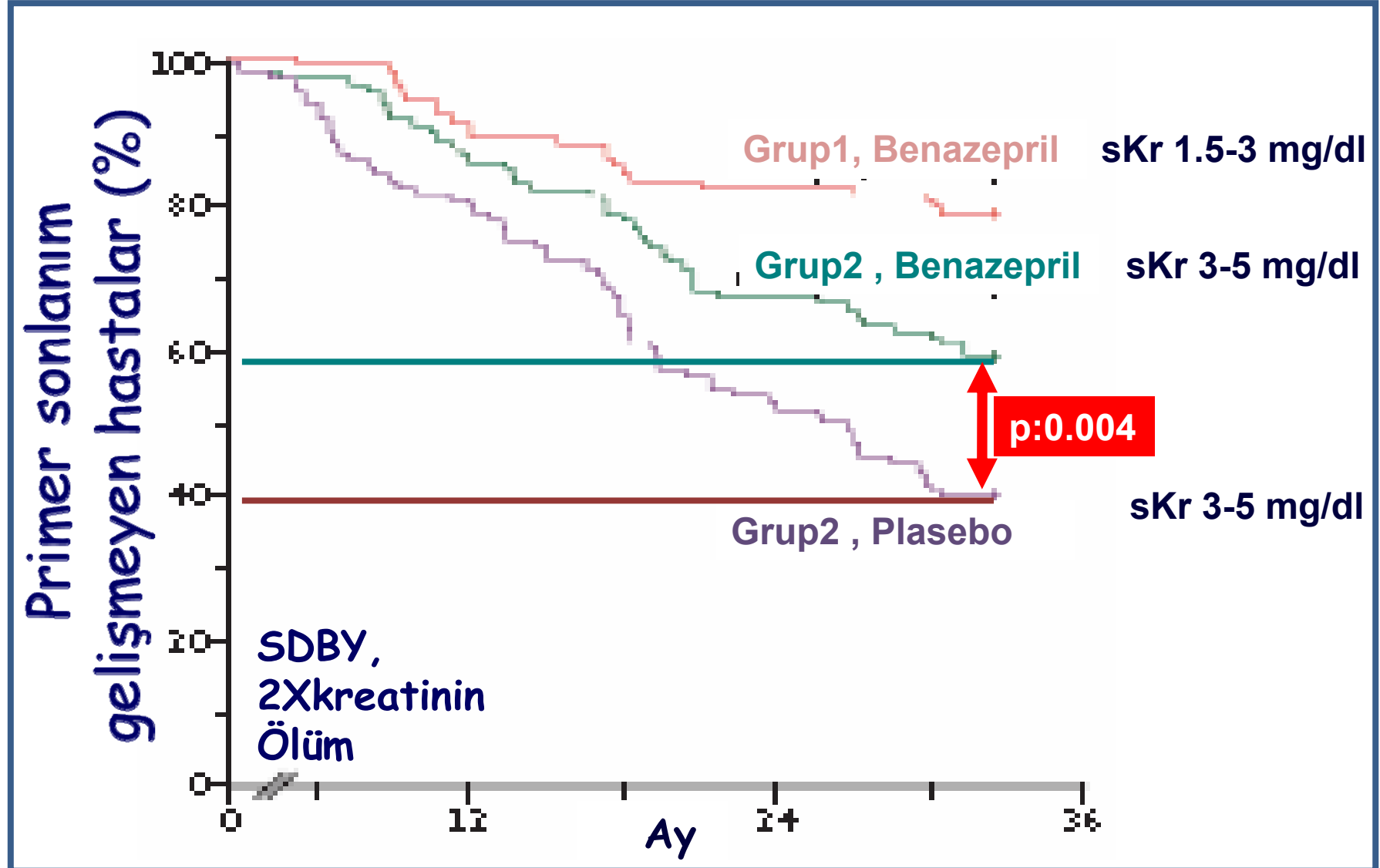
n:4
kayıp



n:108

Diyetle potasyum alımı
kısıtlanmış,

Ağır böbrek yetersizlikli hastalarda Benazepril

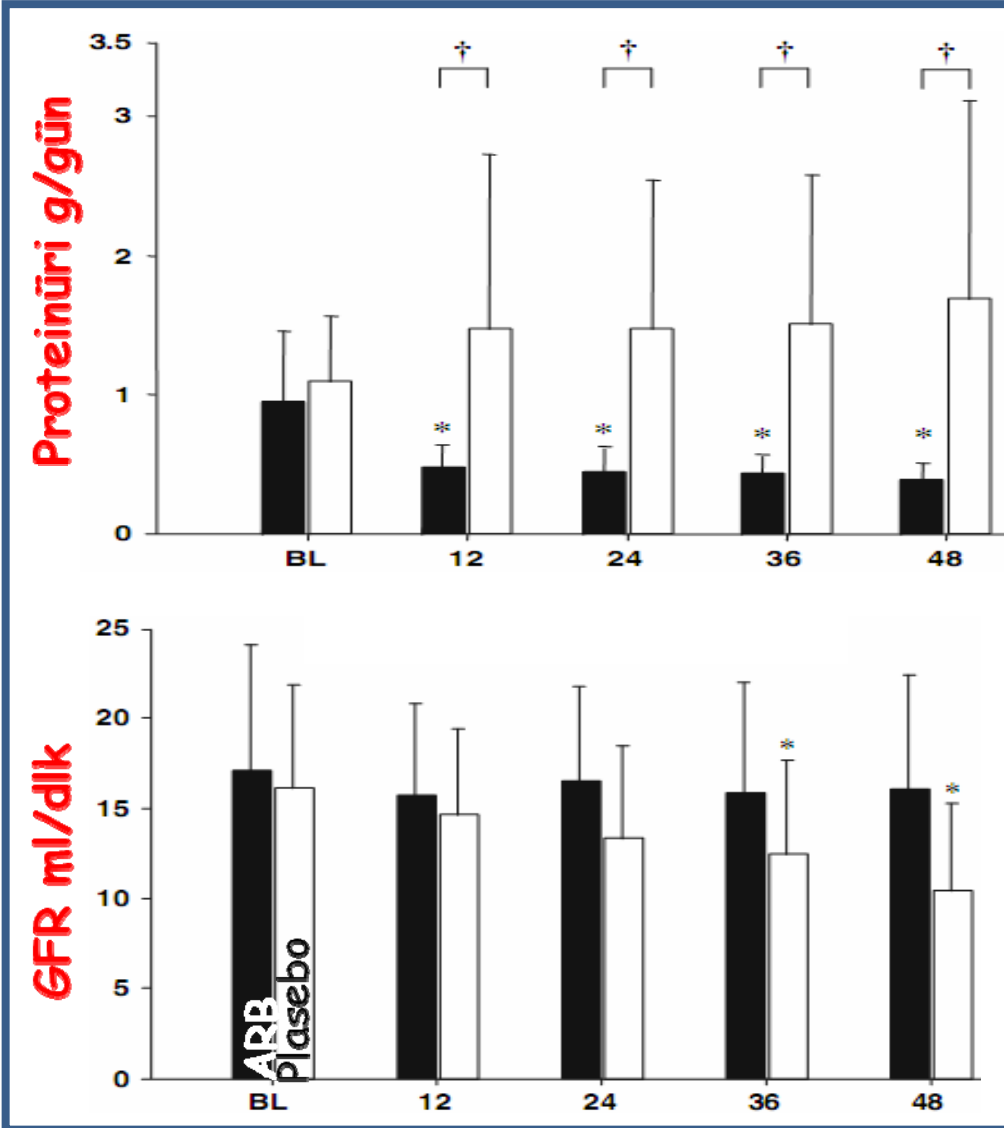


Renoprotective effects of angiotensin II receptor blocker, candesartan cilexetil, in patients with stage 4–5 chronic kidney disease

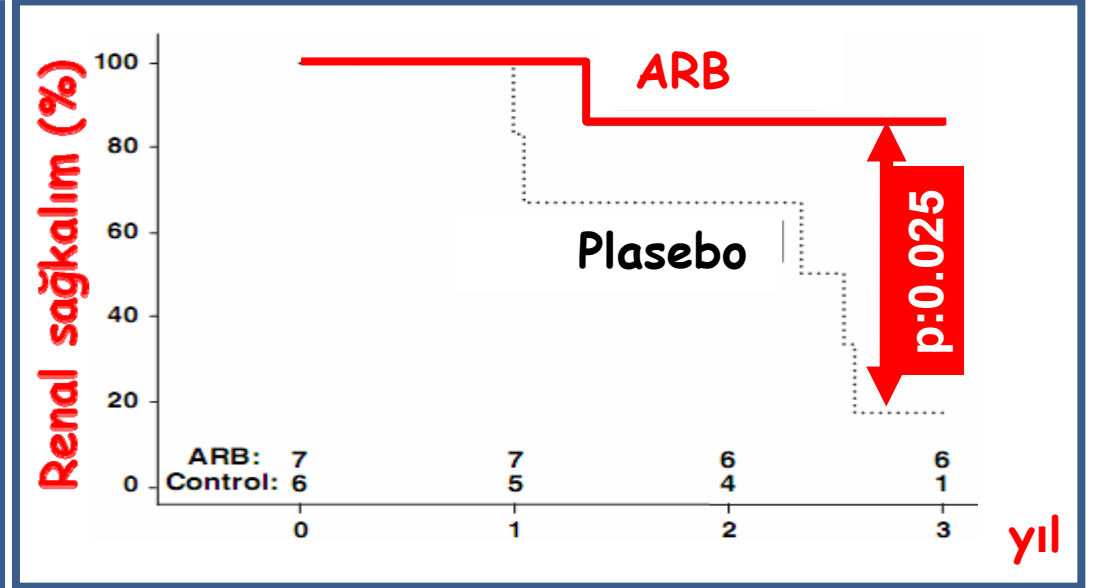
Yoshifuru Tamura · Masahiro Kosuga · Masahiro Yamashita · Satoru Tomioka · Michiko Sasaki · Tomoyuki Hikita · Hideaki Nakajima · Kenichiro Kojima · Shunya Uchida

- ➡ GFR 8.2–28.7 ml/dk (sKr 2.5–6) olan,
- ➡ 18–70 yaş, DNP dahil 13 (7/6) KBH olgusuna,
- ➡ SKB \leq 130, DKB \leq 80 mmHg olacak şekilde Kandesartan (4–12 mg) veya plasebo verilerek,
- ➡ Ort. 48 hafta takip edilmiş, renal sağ kalım 3. yılda değerlendirilmiş,

Kandesartan renal sağkalıma etki



Hf



- ➡ Yan etki profili benzer,
- ➡ ARB grubunda hiperpotasemi (0.5 mEq/L, p=0.02) daha fazla, ancak 6 mEq/L yi aşan olgu yok,

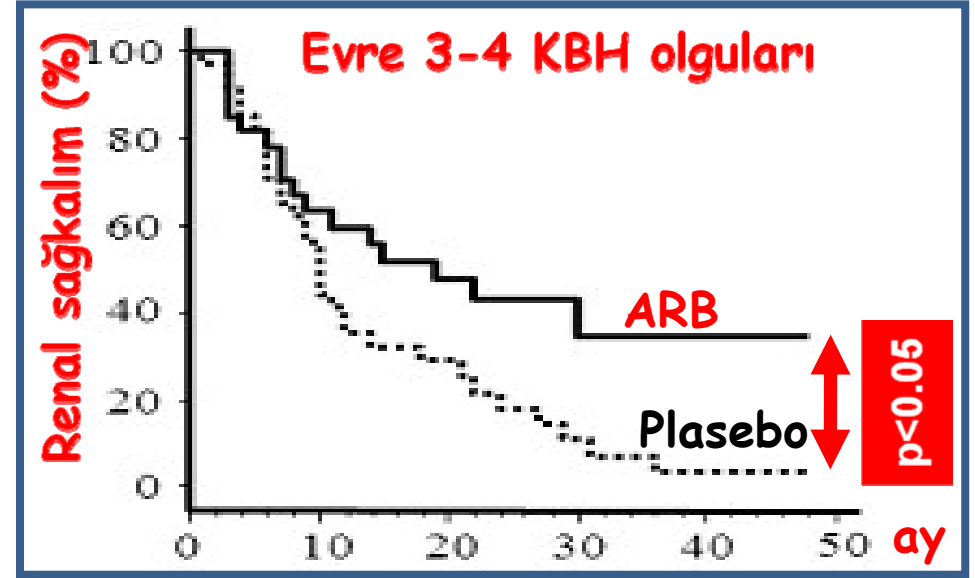
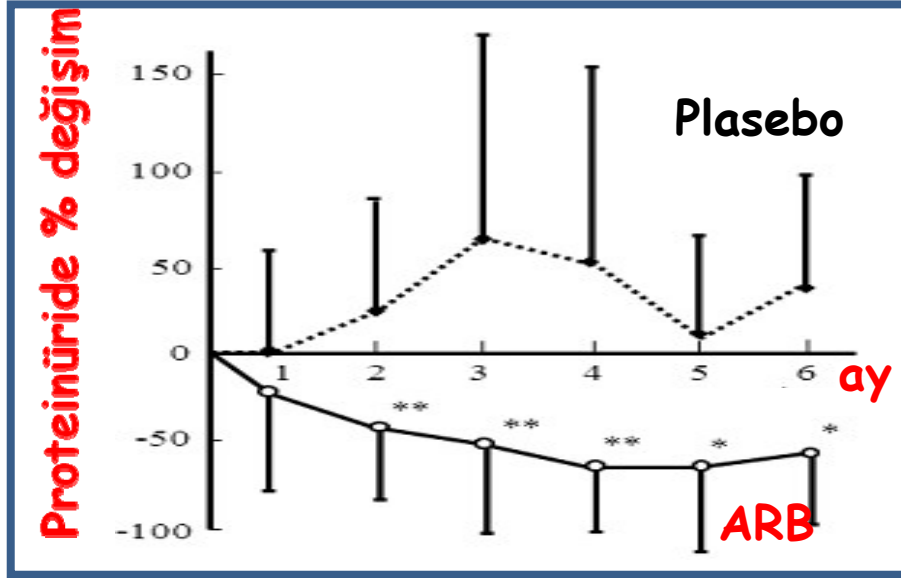
Renoprotective effects of telmisartan in patients with advanced chronic kidney disease

M. Tokunaga¹, N. Kabashima¹, R. Serino², T. Shibata¹, M. Matsumoto²,
T. Miyamoto², M. Miyazaki², Y. Furuno², J. Nakamata², Y. Fujimoto²,
M. Takeuchi³, H. Abe³, M. Okazaki³, Y. Otsuji^{2,3} and M. Tamura^{1,2}

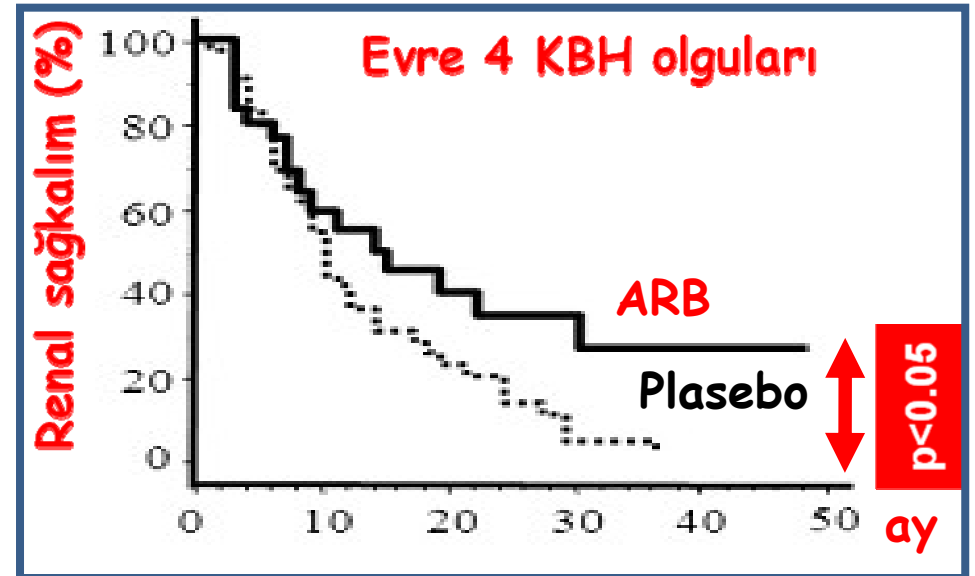
¹Kidney Center, ²Department of Nephrology, and ³Department of Cardiology,
University of Occupational and Environmental Health University Hospital,
Kitakyushu, Japan

- ➡ GFR 15-60 ml/dk, yaş ort 63 (kontrol 65) yıl, DNp dahil 76 (36/36) KBH olgusuna,
- ➡ SKB \leq 140, DKB \leq 90 mmHg olacak şekilde Telmisartan (20-80 mg) veya plasebo verilerek,
- ➡ 5-7gr NaCl, 0.5-0.7gr/kg protein, potasyum kısıtlı diyet altında
- ➡ 48 ay takip edilmiş, UPE, GFR, diyaliz gereksinimi, hiperkalemi ve mortalite değerlendirilmiş,

Telmisartan renal sağkalıma etki



- ➡ ARB ile GFR de -0.35 , plasebo ile -1 ml/dk \downarrow ($p < 0.05$)
- ➡ Yan etki profili benzer,
- ➡ K^+ anlamlı değişiklik yok,



Yan etkileri nasıl azaltabiliriz?

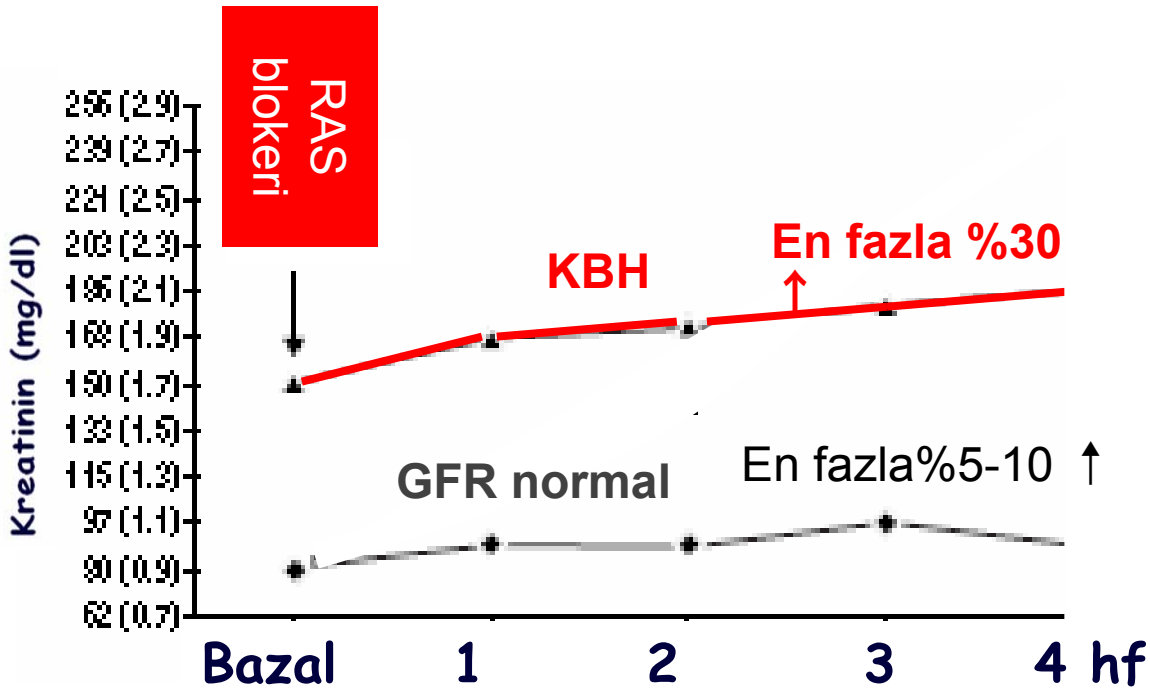
Volüm durumunu
kontrol et,
Hipovolemiyi düzelt



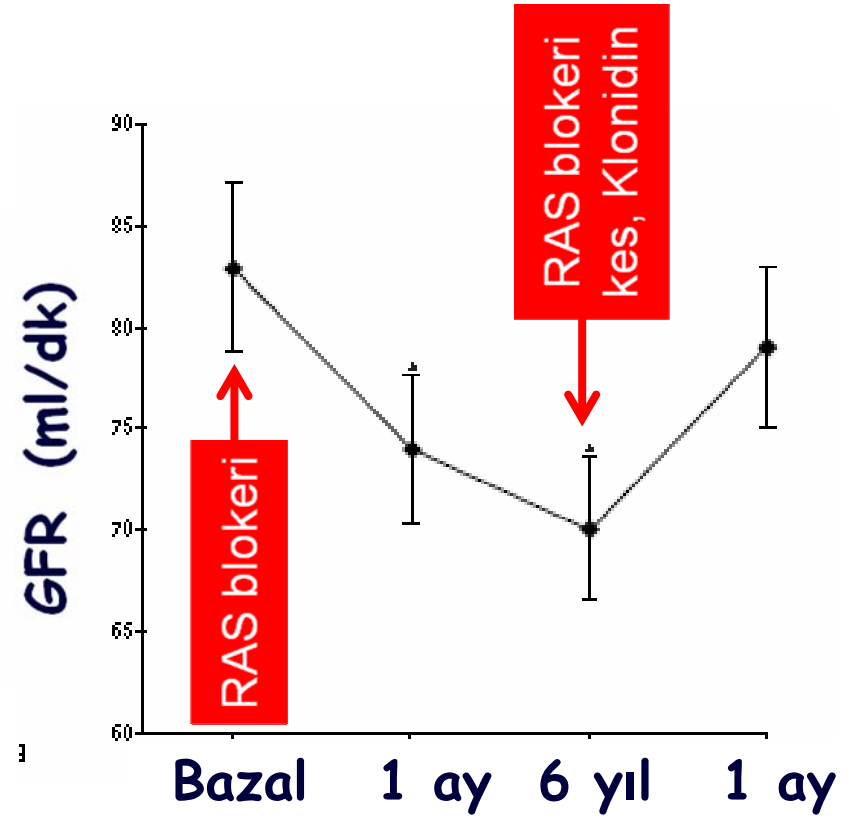
Potasyumu kısıtla
Potasyumu tutucu
ilaçları gözden geçir

ACEi veya ARB başla

Erken dönem: renal fonksiyonlar



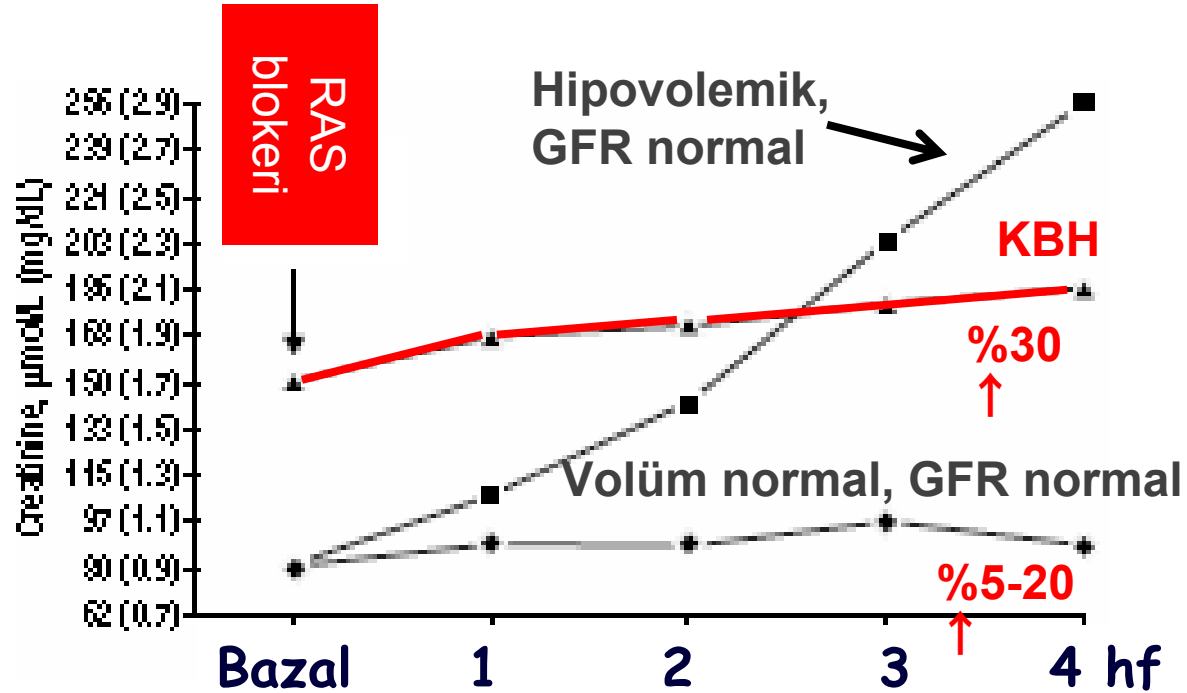
Arch Intern Med 2000; 685-693



AJKD 1999; 33: 1004-10

Erken dönem: renal fonksiyonlar

1. Hipovolemi-efektif renal kan akımı azalması (özellikle yoğun diüretik tedavi uygulananlarda),
2. Renal vasküler hastalığı olanlarda erken dönemdeki renal fonksiyon bozukluğu daha belirgindir,





Geç dönemde renal fonksiyonlarda bozulma

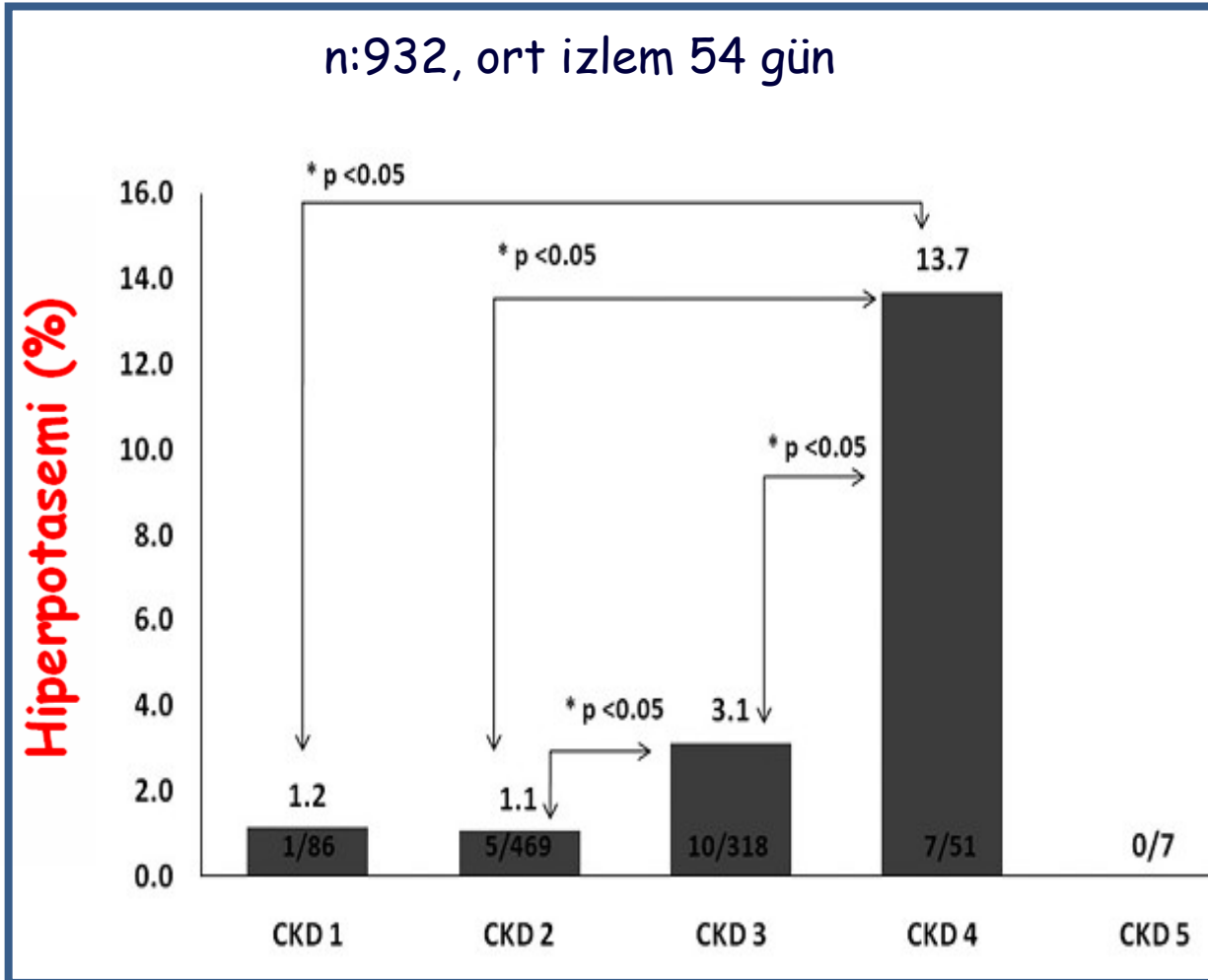
1. Diüretik dozunun artırılması,
2. NSAİ ilaç başlanması,
3. Gastroenterit gibi diüretik dışı hipovolemik nedenler,



RAS blokajı: hiperpotasemi

1. NSAİ kullanımları,
2. K⁺ içeren ilaç kullanımları,
3. Diyabetikler,
4. > 60 yaşlı olanlar,
5. Yüksek potasyumlu diyet alanlar,
6. GFR düşük olanlarda hiperpotasemi daha belirgin ,

RAS blokajı: hiperpotasemi



- ➡ K⁺ değeri 0.21 ± 0.02 (p=0.001) ↑ ,
- ➡ Bazal GFR düşüklüğü hiperpotasemi gelişiminin en önemli belirleyicisi,
- ➡ Bazal K⁺ değeri < 5 mEq/L olanlarda %2.5, >5 mEq/L olanlarda %7.5,

Düşük klirensli hastalarda RAS Blokeri kullanımı: **hiperpotasemi !**

Tedavi öncesinde, en az 2 kez
24 saatlik idrar toplanarak
potasyum alımı
değerlendirilmeli,

≥ 40 mEq/L
potasyum alımı
kısıtlanmalıdır

< 40 mEq/L
diüretik
kullanımı

Hiperkalemi gelişim riskini azaltmak, gece K^+
atılımını sağlamak için **sabah tek doz**
uygulanmalıdır

RAS blokajı: hiperpotasemi

Besin	mmol
Avakado (orta)	38
Enginar (orta)	27
Sığır eti (1 porsiyon)	23
Patates (orta)	22
Domates suyu (120 cc)	13
Portakal suyu	12
Muz (orta)	12
Greyfurt suyu (120 cc)	10
Süt (120 cc)	10

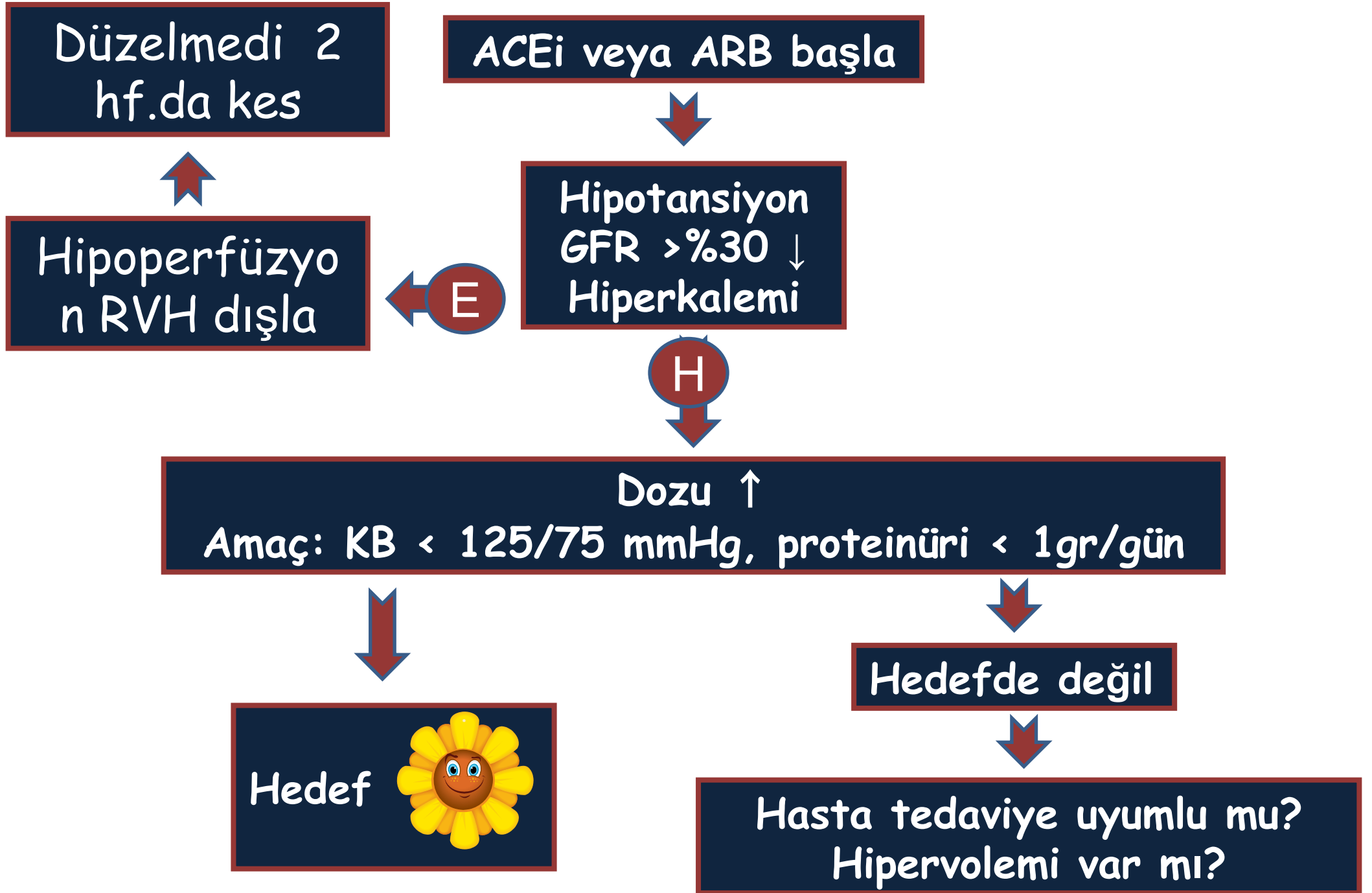
Düşük klirensli hastalarda RAS Blokeri kullanımı: **hiperpotasemi !**

Tedavi öncesinde, en az 2 kez
24 saatlik idrar toplanarak
potasyum alımı
değerlendirilmeli,

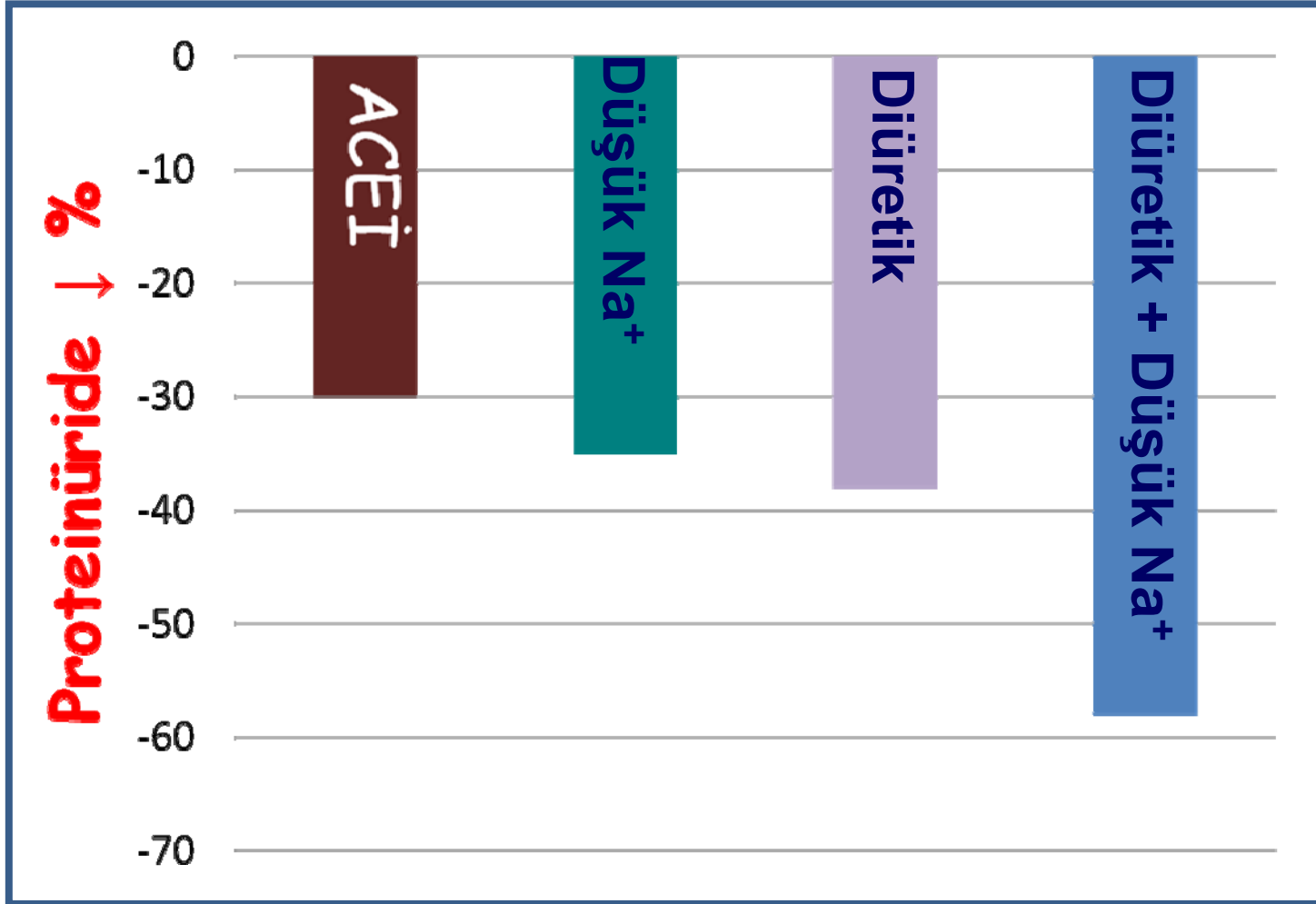
≥ 40 mEq/L
potasyum alımı
kısıtlanmalıdır

< 40 mEq/L
diüretik
kullanımı

Hiperkalemi gelişim riskini azaltmak, gece K^+
atılımını sağlamak için **sabah tek doz**
kullanılmalıdır



KBH da ARB ye ek girişimlerin proteinüriye etkisi



Hedefde deęil

Proteinüri hedefte KB

Proteinüri yüksek KB yüksek

Proteinüri hedefte KB

ARB/ACEi

+ MRB

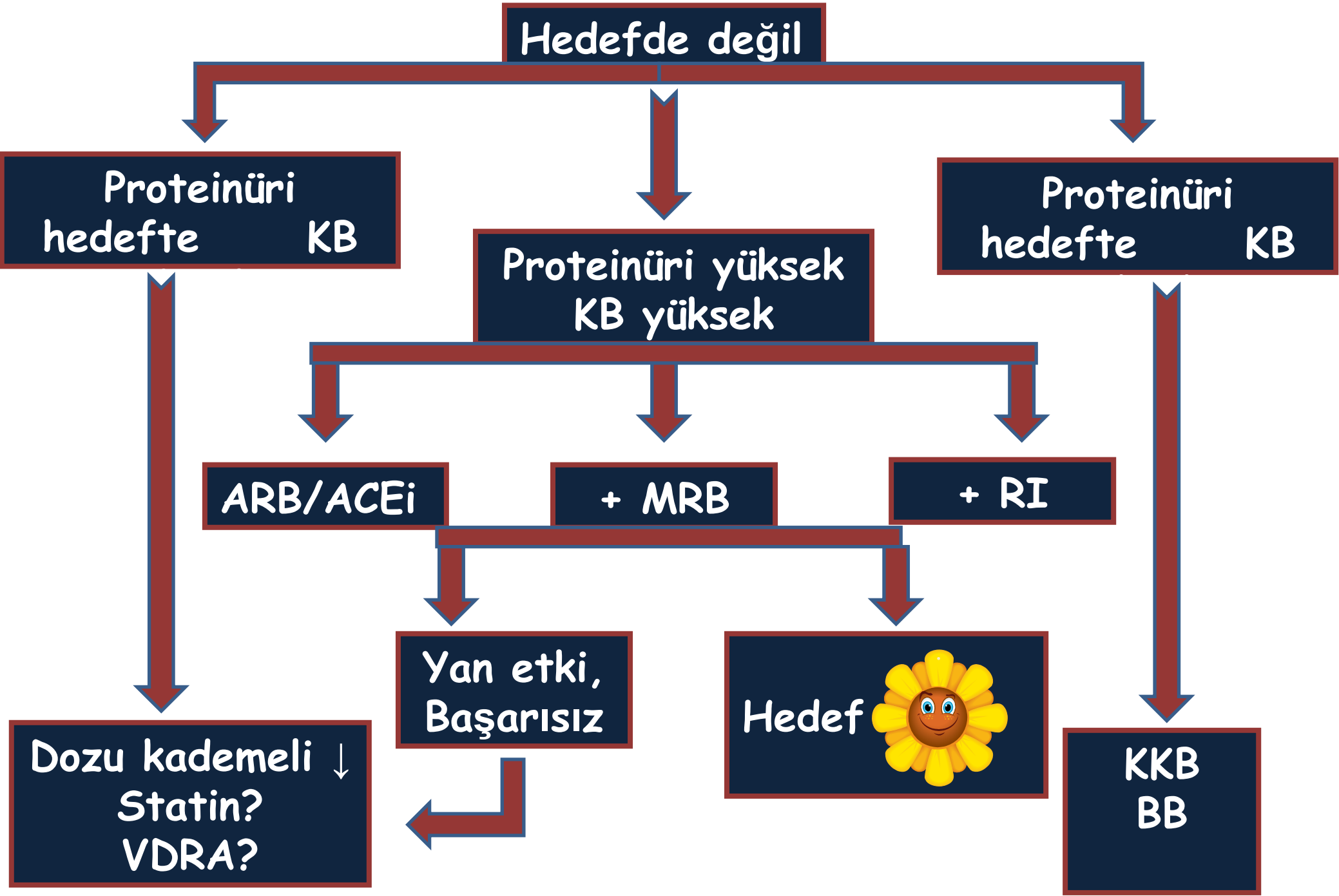
+ RI

Dozu kademeli ↓
Statin?
VDRA?

Yan etki,
Başarısız

Hedef 

KKB
BB



RAS blokajı kime? Düşük kreatinin klirensli hastada RAS blokajı yararlı mı?

Evet,

- ➔ Bazal GFR düzeyinden bağımsız olarak böbrek hastalığı progresyonunu yavaşlatır,
- ➔ Bazal proteinürisi fazla olan hastalarda böbrek koruyucu etkiler daha belirgin,
- ➔ Kardiyovasküler koruyucu etkiler,

- ➔ Volüm dengesini sağlamalı,
- ➔ Potasyumu kısıtlamalı,
- ➔ İlk iki ay sıkı takip etmeli,
- ➔ Blokajın tipi ve ilaç dozunu hastamıza özel düzenlemeliyiz (mucize doz yok !),

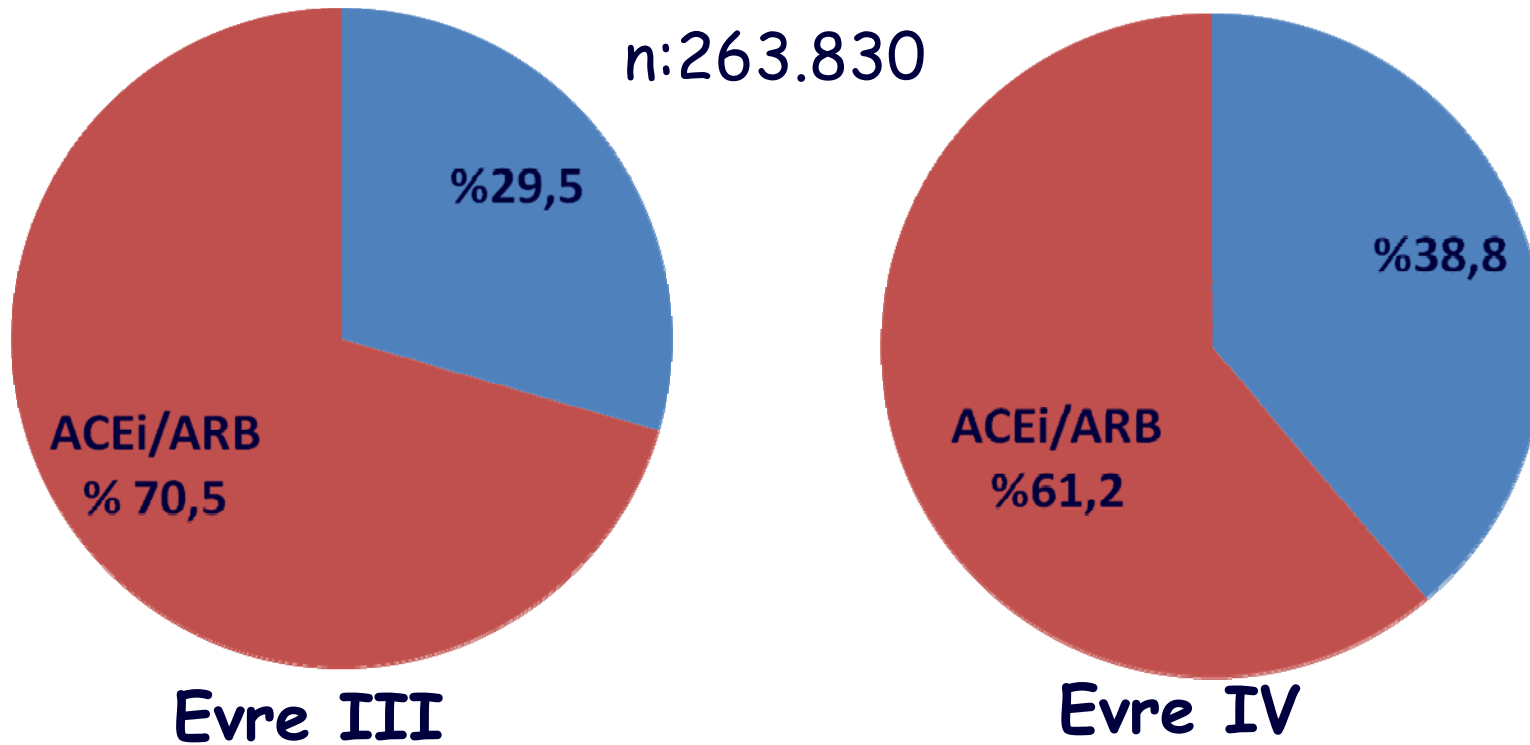
RAS blokajı ne zaman?

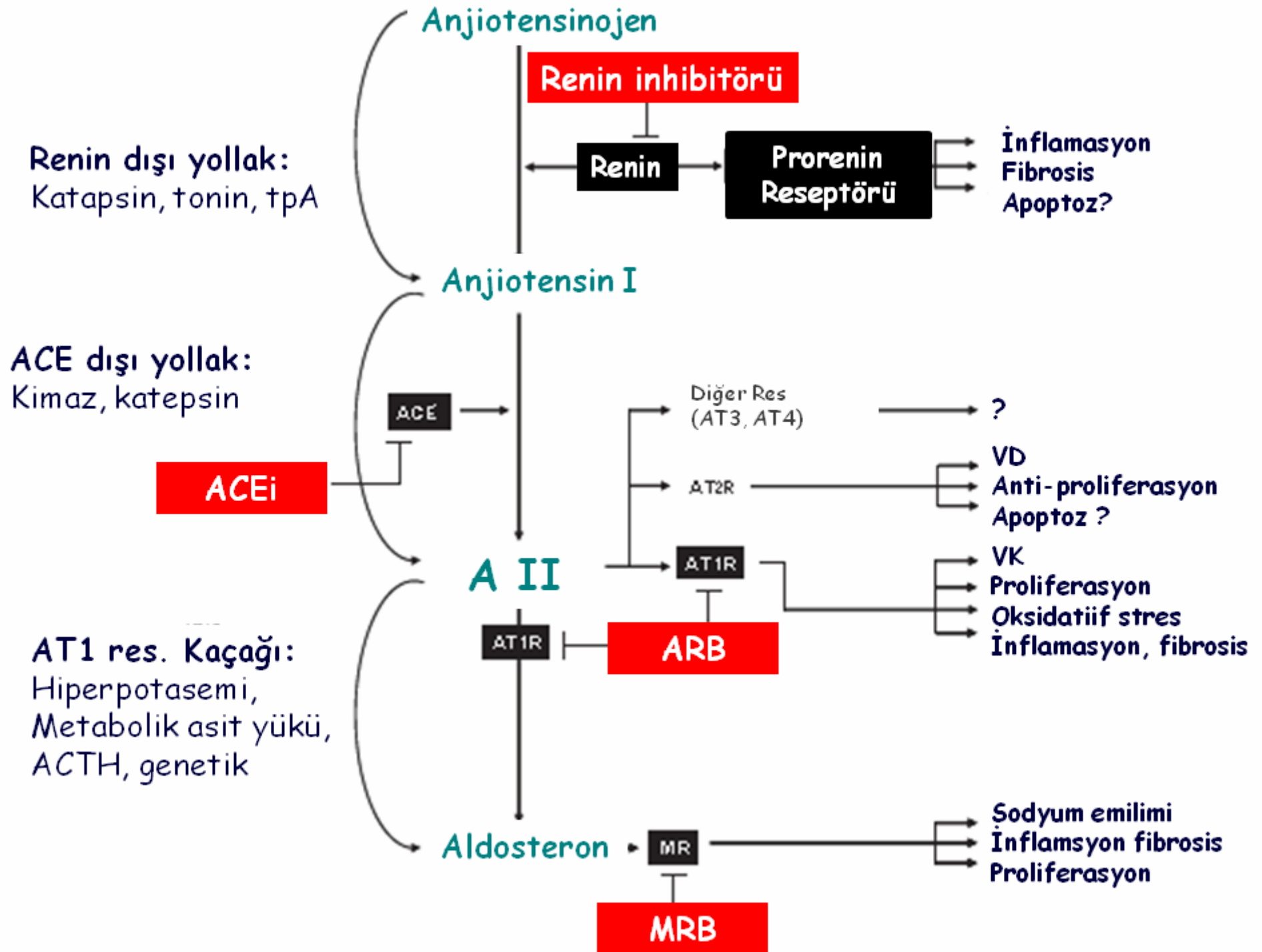
- ➔ En erken dönemde,
- ➔ Koruyucu etki tedavi süresi ile doğru orantılıdır

RAS blokajı nereye kadar?

- ➔ Hasta tolare ettiği sürece,
- ➔ Diyaliz tedavisi başlanması gereken ancak fistülü hazır olamayan hastalarda geçici olarak kesilmesi düşünülebilir,

TEŞEKKÜR EDERİM





2- Kombine ACEi-ARB kullanımı

n	GFR ml/dk/1.73m ²	Uygulama mg	Süre ay	sonuç	Lit.
47	13-50	Enalapril 20 Kandesartan 16 Kombine	16 16 + 8	%45'inde kombine tolare edilememiş, %40'ında doz ↓, %5'i çalışmadan çıkarılmış	NDT 2010; 25: 842-7
108	20-45	Valsartan 160 + Benazepril 5-10 V 80 + B 5-10	5 5 5	Proteinüride belirgin azalma Yan etkilerde anlamlı fark yok	J Hypertens 2000; 18:89-95
90	38 skr (1.2-5)	ACEi Kandesartan 2-12	36 36	GFR azalma hızı kombinasyon grubunda anlamlı düşük Yan etkilerde anlamlı fark yok	Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1: 730-737
26 3	20-70 (38)	Trandolapril 3 Losartan 100 Kombinasyon	86 89 88	Kombinasyon grubu daha anlamlı renal koruma Hiperkalemi %7, trandolapril ve kombinasyon grubunda belirgin % 3'ü çalışmadan çıkarılmış	Lancet; 2002: 117- 24