

Hipertansiyon ve Böbrek

Dr. Serhat Kesrikoğlu, Dr. M. Akif Düzenli

Hipertansiyon ve Böbrek

Dr. Serhat Kesrikoğlu, Dr. M. Akif Düzenli

Hipertansiyon (HT), kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişimi ve KBH'nin son dönem böbrek yetmezliği'ne (SDBY) ilerlemesi için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür. Bu konu Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) tarafından yayınlanan 2023 HT kılavuzundaki çok geniş olarak ele alınmıştır. Bu yazıda ESH 2023 kılavuzundaki HT ve Böbrek hastalıkları başlığını detaylı olarak sunacağız ve geçmiş kılavuz ile farklılıklarına değineceğiz.

Hipertansif böbrek hastalığı "kendi başına", diyabetik böbrek hastalığından sonra SDBY'nin bilinen en yaygın nedenidir. Hipertansiyonun neden olduğu böbrek fonksiyon bozukluğunun tanısı iki temele dayanmaktadır: 1) tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) hesaplanması yoluyla böbrek fonksiyonu seviyesinin değerlendirilmesi ve 2) spot idrar örneğinden (tercihen sabah idrarı) ölçülen idrar albümin/kreatinin oranının (UACR) kullanılmasıyla böbrek hasarının tespiti. eGFR ve UACR, artan KBH ilerlemesi riskinin ve artan KV riskin hem bağımsız hem de toplam belirleyicileridir. İlgili riski vurgulamak için albüminüri şu anda şu şekilde tariflenmektedir: (a) normal/hafif derecede artmış, UACR <30 mg/g (önceden normoalbüminüri olarak adlandırılıyordu); (b) orta derecede artmış, UACR 30-300 mg/g (önceden mikroalbüminüri olarak adlandırılıyordu); ve (c) ciddi şekilde artmış, UACR >300 mg/g (önceden makroalbüminüri olarak adlandırılıyordu). Herhangi bir albüminüri düzeyinde eGFR <60 ml/dak/1.73 m² olan veya 3 aydan uzun süre devam eden herhangi bir eGFR düzeyinde UACR >30 mg/g olan herhangi bir kişiye KBH tanısı konulur.

Tedavi Kan Basıncı Hedefleri

Yüksek kan basıncı (KB), KBH ilerlemesinde açık ara en yaygın değiştirilebilir risk faktörüdür. Gerçek dirençli hipertansiyon, yüksek gece kan basıncı ve maskeli hipertansiyon (MH), KBH hastalarında yaygındır ve daha düşük eGFR, daha yüksek albüminüri seviyeleri ve hipertansiyonun aracılık ettiği organ hasarı (HMOD) ile ilişkilidir.

Bu kılavuzdaki tedavi hedefleri ile ilgili mevcut kanıtlar; esas olarak diyabetik olmayan KBH'de hastaları farklı ortalama KB seviyelerine veya aralıklarına randomize eden ve böbrek sonuçlarını inceleyen iki çalışmadan kaynaklanmaktadır. MDRD çalışmasında, 3 yıl içinde öngörülen eGFR düşüşü ile SDBY ve ölüm riski; düşük ve normal KB hedefi olan gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı değildi. Bununla birlikte, başlangıçtaki proteinüri ile yapılan analizler, proteinürisi >1 g/gün olan hastalar arasında, düşük KB hedef grubundakilerin, normal KB hedef grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında protein atılımında bir azalma olduğunu ve zamanla GFR'de daha yavaş bir düşüş olduğunu gösterdi. Benzer şekilde, AASK çalışmasında, genel popülasyonda farklı KB hedef grupları arasında sonuçlar açısından hiçbir fark gözlenmedi; ancak düşük KB, proteinürisi >1 g/gün olan küçük bir hasta alt grubunda daha iyi böbrek sonuçlarıyla ilişkiliydi. Bu araştırmaları (1907 hasta ve ortalama 14,9 yıllık takip süresi) birleştiren yeni bir analiz, daha düşük hedef KB'nin, toplam popülasyondaki SDBY ve mortalite risklerinde önemli azalmalarla ilişkili olduğunu ve bu etkinin temel olarak idrar protein kreatinin oranı >0.44 g/g olan hastalarda izlendiğini gösterdi.

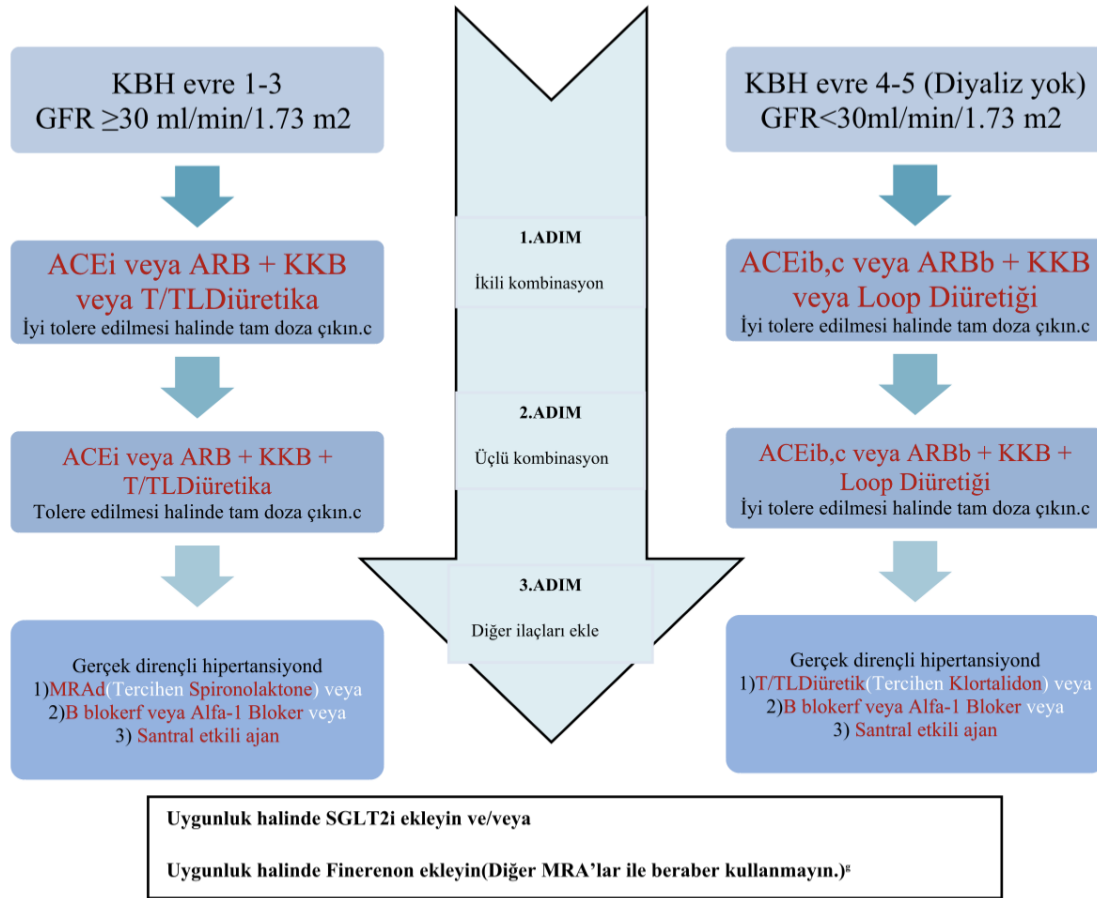
SPRINT çalışmasında ise yüksek KV risk altındaki 9361 hipertansif hasta, yoğun (SKB <120 mmHg) veya standart tedaviye (SKB <140 mmHg) randomize edildi. Yaklaşık %28'inde eGFR 20-60 ml/dk/1,73 m² olan KBH vardı, ancak proteinürisi >1 g/gün olan bireyler hariç tutulduğundan çok az hastada proteinüri vardı. Diabetes Mellitus (DM) veya geçirilmiş felç de dışlama kriterleriydi. Araştırmanın genelinde, birincil bileşik sonuç (KV olaylar ve toplam mortalite) yoğun tedavi grubunda anlamlı derecede düşüktü, ancak böbrek sonuçları iki hedef grup arasında farklılık göstermedi. Fakat bu çalışmanın sonuçları dikkatli yorumlanmalıdır, çünkü SPRINT çalışması böbrek sonuçlarını incelemek için tasarlanmamıştı ve bu grup da hasta sayısı çok azdı. Bu bulgular ışığında KBH hastalarında SKB'nin <120 mmHg'ye hedeflenmesi önerisi yapılmamaktadır.

Kronik böbrek hastalığı ve tip 2 diyabetli hastalarda optimal hedef KB sorusuna cevap verecek doğrudan bir kanıt mevcut değildir. ACCORD-BP çalışması tip 2 diyabetli yüksek riskli hastaları SKB <120 veya <140 mmHg olacak şekilde randomize etmiştir. Çalışma da birincil sonuçlar açısından fark görülmedi fakat bu çalışmada serum kreatinin düzeyi >1,5 mg/dl olan hastalar hariç tutuldu dolayısıyla ACCORD-BP çalışması, KBH ve diyabetli hastalarda optimal KB hedefine ilişkin çok az bilgi sağladı. RENAAL çalışmasının post-hoc analizi, 140-159 mmHg'lik bir başlangıç SKB'sinin, SKB <130 mmHg'ye kıyasla SDBY veya ölüm riskini %38 artırdığını gösterdi. IDNT'den yapılan bir post-hoc analiz ise SKB'nin >149 mmHg'nin, SKB <134 mmHg ile karşılaştırıldığında SCr veya SDBY'nin iki katına çıkma riskinde 2,2 kat artışla ilişkili olduğunu gösterdi. Dahası, SKB'nin aşamalı olarak 120 mmHg'ye düşürülmesi böbrek ve hasta sağkalımını iyileştirirken, 120 mmHg'nin altında tüm nedenlere bağlı ölümler arttı. Son olarak, dahil edilen çalışmaların heterojenliği nedeniyle sınırlı olmalarına rağmen, evre 3-5 KBH hastalarında yapılan çalışmaların yeni meta-analizi, SKB'de 16 mmHg'lik bir azalma ve 132 mmHg'lik mutlak SKB ile mortalitede fayda sağlandığını, <125 mmHg'lik elde edilen SKB değerlerinde anlamlı olmayan bir fayda olduğunu bildirmiştir.

Dört RKÇ'nin (AASK, ACCORD, MDRD ve SPRINT) yeni bir analizinde, tüm nedenlere bağlı ölümler yoğun tedavilerle (KB <130 mmHg) azalma eğilimi gösterdi, ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte, yüksek GFR'li ve yoğun glisemik kontrol uygulanan hastalar hariç tutulduktan sonra, kan basıncının <130 mmHg'ye düşürülmesi, <140 mmHg'lik standart hedefle karşılaştırdığında tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttı. Elde edilen bütün veriler birlikte düşünüldüğünde, en azından proteinüri geliştikten sonra böbrek hasarının ilerleyişi farklı durumlarda benzerlik göstermektedir. Bu nedenle kılavuz; diyabeti olmayan proteinürik KBH hastaları ile proteinürik diyabetik böbrek hastalığı olanlarda (günlük 30 mg üzerinde albuminüri olan hastalarda) KBH progresyonuna karşı koruyucu olması sebebi iyi tolere edilmesi halinde SKB <130 mmHg ve DKB <80 mmHg hedef değerlerini önermiştir. İlgili kanıtların bulunmaması nedeniyle SKB <120 mmHg ve DKB <70 mmHg olan bir ofis KB önerilemez.

>>>> 2018 kılavuzuna benzer şekilde öncelikle ofis kan basıncının 140/90 mmHg altına düşürülmesi önerilmektedir. Ayrıca eski kılavuzda tedavinin bireyselleştirilmesi ve SKB 130-139 mmHg aralığına düşürülmeye çalışılması önerilmekteydi. Güncel kılavuzda yine tedavinin bireyselleştirilmesi ve seçilmiş hastalarda tolere edilmesi halinde Sınıf II öneri ile <130/80 mmHg kan basıncı hedef olarak gösterilmiş. >>>> 2018 kılavuzunda da günlük albuminüri düzeyleri çok yüksek olan bireylerde düşük KB hedefinin KBH progresyonunu yavaşlattığına değinilmişti. Güncel kılavuzda da özetle albuminüri düzeyi belirgin olan hasta grubunda daha düşük KB hedeflerinin olumlu etkileri olduğunu tekrar vurgulamış, SKB <120 mmHg ve DKB <70 mmHg altında bir ofis KB hedefini önermemiştir.

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon Tedavisi



ŞEKİL 20 Hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kan basıncını düşürücü tedavi. (a) T/TL Diüretiğinden Loop diüretiğine geçiş, eGFR < 45 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda bireyselleştirilmelidir. (b) Düşük dozla dikkatli başlangıç. (c) İlgili böbrek atılım hızına sahip ilaçlar için böbrek yetmezliğine göre doz ayarlamasını kontrol edin. (d) SKB 140 mmHg veya DKB 90 mmHg olduğunda, aşağıdaki koşulların sağlanması koşuluyla: bir RAS blokeri (bir ACEi veya bir ARB), bir KKB ve bir T/TL Diüretik içeren üç ilaç kombinasyonunun maksimum önerilen ve tolere edilen dozlarının kullanılmışsa, yeterli KB kontrolünün ambulator ölçümle veya mümkün değilse evde KB ölçümü ile doğrulanmışsa, yalancı dirençli hipertansiyonun çeşitli nedenleri (özellikle ilaç uyumu) ve sekonder hipertansiyon dışlanmışsa (e) eGFR <45 ml/dak/1,73 m² veya serum potasyumu >4,5 mmol/l ise dikkatli olun. (f) İlgili endikasyonlarda kılavuza yönelik tıbbi tedavi olarak herhangi bir aşamada kullanılmalı (g) SGLT2is ve Finerenone, KBH tedavisi için onaylarına göre kullanılmalıdır.

Düşük sodyumlu diyet, proteinürik KBH'de protein atılımını azalttığı için, sodyum kısıtlamasına özellikle dikkat edilerek, KBH'li hastalara yaşam tarzı müdahaleleri yapılmalıdır. KBH'de önerilen KB hedeflerine ulaşmak genellikle, eğer eGFR seviyeleri 45 ml/dak/1,73 m² ise (KBH evre 3a) bir KKB ile bir RAS blokerinden veya bir tiyazid/tiyazid benzeri diüretikten oluşan kombinasyon tedavisini önerilir. eGFR'si 30 ml/dak/1,73 m² 'nin altında olan hastalarda tiyazid/tiyazid benzeri diüretikler genellikle kıvrım diüretikleri ile değiştirilmelidir; ayrıca tiyazid/tiyazid benzeri bir tedaviden kıvrım diüretiğine geçiş, eGFR değerleri 30 ila 45 ml/dak/1,73 m² arasında olan hastalarda da bireyselleştirilmelidir. Diyabetik ve diyabetik olmayan KBH'li hastalarda yapılan klinik araştırmalar, hipertansif KBH hastalarında, özellikle orta veya şiddetli albuminüri olanlarda;

proteinüriyi, GFR düşüş hızını, serum kreatinin düzeyinin iki katına çıkmasını veya SDBY'ye ilerleme riskini azalttığını gösterdiği için ilk tedavi seçeneği olarak ACEi veya ARB'lerin kullanımı önerilmektedir. Optimum korumayı sağlamak için ACE'ler veya ARB'ler tolere edilen maksimum dozlarda verilmelidir. RAS blokerlerinin ikili kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Hipertansiyonu olan normoalbuminürik bireylerde, ACE'ler veya ARB'ler, plaseboyla karşılaştırıldığında ciddi derecede artmış albuminüriye doğru ilerlemeyi geciktirebilir, ancak bu ilaçların, normoalbuminürik popülasyonda diğer ana antihipertansif ilaç sınıflarıyla karşılaştırıldığında böbrek fonksiyonunun daha iyi korunmasına yol açıp açmadığına dair hiçbir kanıt yoktur.

>>>>>Önceki kılavuza benzer şekilde albuminüri olan orta ve şiddetli KBH'li hastalarda ACE inh. veya ARB'lerin tercih edilmesi güncel kılavuzda da önerilmektedir.. Bununla birlikte 2018 kılavuzunda da GFR değeri 30'un altında olduğunda tiyazid diüretiklerinden loop diüretikine geçiş önerilmişti. Güncel kılavuzda ayrıca GFR değeri 30 ila 45 aralığında olan hastalar için ilaç değişiminde bireysel değerlendirme vurgulanmaktadır.

Terapötik Zorluklar

KBH, birkaç tedavi problemini de beraberinde getirir. İlk olarak, ACE'lerin veya ARB'lerin efferent arteriyol üzerindeki vazodilatör etkisi intraglomerüler basıncı azaltır. Bunu sıklıkla tedavinin ilk haftalarında eGFR'de ortalama %10-15'lik azalmalar izler. Benzer bir etki, herhangi bir antihipertansif ajanın KB'yi büyük oranda düşürmesinde de görülebilir. Bu nedenle, tedavinin ilk 4-8 haftasında (başlangıçtaki böbrek fonksiyonuna bağlı olarak) eGFR'nin (serum elektrolitlerinin yanı sıra) tekrar tekrar izlenmesi, tedavi başlatıldığında önemlidir. Klinisyenler GFR'deki bu erken düşüş nedeniyle paniğe kapılmamalı, ancak GFR'deki düşüş devam ederse veya daha şiddetli hale gelirse (>%30), RAS blokeri durdurulmalı ve hasta renovasküler hastalık varlığı açısından araştırılmalıdır. İkinci olarak, KBH'de RAS blokerlerinin kullanımı hiperkalemi riskini daha da artırır. Hiperkalemi, artan mortaliteyle ilişkilidir ve KBH'de dozun azaltılmasının, veya ACEi veya ARB uygulamasının kesilmesinin en sık nedenidir. Bununla birlikte, büyük araştırmalarda dozun azaltılması veya RAS blokerlerine son verilmesi, KV olay riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir ve bundan kaçınılmalıdır.

Yeni potasyum bağlayıcıların (patiomer ve sodyum zirkonyum siklosilikat), iyi bir tolere edilebilirlik ile ACE'ler, ARB'ler veya spironolakton ile tedavi edilen KBH hastalarında yüksek serum potasyumunu normalleştirdiği ve normal serum potasyum seviyelerini kronik olarak koruduğu gösterilmiştir. Bu ajanlar, KBH hastalarında serum potasyumunu 5,5 mmol/l'nin altında tutmak için kullanılabilir. KBH'li hastaların çoğu, ACEi veya ARB monoterapisi ile hedef kan basıncı kontrolüne ulaşamaz bu hastalarda tedavi rejimine DHP-KKB veya bir diüretik, çoğunlukla da her iki ilaç da dahil edilmelidir. DHP-KKB'ler, proteinürik KBH'li hastalarda RAS blokerinin yokluğunda kullanıldığında proteinüriyi arttırabilir. Bununla birlikte albuminüri olmadığında veya hafif albuminüri olduğu genel hipertansif popülasyonda, DHP-KKB'lerin böbrek sonuçları üzerinde RAS blokerleri veya diüretikler ile benzer etkileri vardır. Ek olarak, başlangıçta %19'unda orta dereceli ve yalnızca %5'inde şiddetli albuminüri olduğu hipertansif hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, bir RAS blokerinin bir DHP-KKB ile kombinasyonu, böbrek sonuçlarını azaltmada, bir RAS blokerinin bir tiyazid ile kombinasyonuna kıyasla daha üstün olmuştur. Diüretikler KBH hastalarında özellikle faydalıdır çünkü bu hastalar çoğunlukla sodyuma duyarlıdır (özellikle yaşlı, diyabetik veya obez) ve gerçek dirençli hipertansiyon prevalansı yüksektir. Ayrıca diüretikler, proteinürik KBH'de RAS blokerlerine eklendiğinde proteinüriyi etkili bir şekilde azaltabilir. GFR 45 ml/dak/1.73 m²'nin altına düştüğünde, tiyazid diüretikleri daha az etkili hale gelir çünkü KBH'de biriken diğer maddelerle tübüler sekresyon için yarıştığı için tübüler etki bölgelerine ulaşamazlar. Bu aynı zamanda tiyazid benzeri diüretikler için de geçerlidir. Ancak evre 4 KBH'li 160 hastayı içeren yeni bir RCT, klortalidona (günlük ortalama doz 23 mg) randomize edilen hastalarda 24 saatte 10.5 mmHg SKB düşüşü bildirmiştir. Genel olarak, evre 3b, eGFR 30-44 ml/dak/1.73 m² olan KBH hastalarında diüretik tedavisi modifiye edilmeli ve dozlama bireyselleştirilmelidir; eGFR <30 ml/dak/1.73 m² olan evre 4 KBH hastalarında ise tiyazid loop diüretik ile değiştirilmelidir. Bu sınıf içinde torasemid, daha uzun yarı ömrü nedeniyle furosemid'e tercih edilebilir, bu da daha az sıklıkta doz düzenlenmesine ve tedaviye daha iyi uyum sağlanmasına olanak tanır. Son olarak üçlü antihipertansif ilaç tedavisi bazı KBH hastalarında kan basıncını kontrol edemeyebilir. Bu durumlarda, KBH'de sempatik aktivite arttığı için B blokerler (BB) ve alfa 1 blokerler önemli fayda sağlayabilir. Ancak bunların KBH'deki etkileri böbrek sonuç çalışmalarında test edilmemiştir. DHP olmayan KKB'leri (RAS blokerleri ile birlikte kullanıldığında), proteinürik KBH'da proteinüri ve böbrek fonksiyonundaki bozulmada azalma ile ilişkilendirilmiştir, ancak normoalbuminürik hipertansif hastalarda bir RAS blokerine eklendiklerinde, ek nefroprotektif fayda sağlamamaktadırlar. PATHWAY-2'de spironolaktonun standart üçlü ilaç tedavisine eklendiğinde kan basıncını düşürmede özellikle etkili olduğu gösterilmiştir, ancak eGFR <45 ml/dak/1.73 m² veya potasyumu 4,5 mmol/l'nin üzerinde olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Tedaviye dirençli hipertansiyonu ve eGFR değerleri 25 ila 45 ml/dk/1.73 m² arasında olan hastalarda spironolaktonun plasebo veya patiomer eklenmesiyle kullanıldığı AMBER çalışmasında, kan basıncı her iki grupta da etkili bir şekilde azaldı, ancak hiperkalemi oranları (potasyum 5,5 mmol/l) 12 haftada sırasıyla %60 ve %35 civarındaydı [740]. Dolayısıyla Evre 3b veya daha yüksek KBH hastalarında dördüncü antihipertansif ajan olarak spironolaktonun kullanılması, düşük potasyum seviyeleri gibi özel durumlar veya başka ajanların eklenmesiyle KB kontrolü sağlanmadığı durumlar dışında genellikle tavsiye edilmez. Ayrıca serum potasyumunu 5,5 mmol/l'nin altında tutmak için yeni potasyum bağlayıcıların kullanılması tavsiye edilir.

>>>>> 2018 kılavuzunda yeni potasyum bağlayıcılarının KBH hastalarında kullanımına dair net öneri bulunmamakta iken güncel kılavuzda Sınıf II öneri ile vurgulanmıştır. Her iki kılavuzda da benzer uyarı olarak iki RAS blokerinin(ACE inh ve ARB) kombine kullanımı Sınıf III ile önerilmemektedir.

KBH'de Kardiyovasküler- ve Nefroprotektif Etki için Ek İlaçların Kullanımı

Antihipertansif ajanlar olarak onaylanmasalar da bazı KB düşürücü etkilere sahip olan iki yeni ilaç sınıfı ile KBH hastalarında KBH'nin ilerlemesi, KV olaylar ve mortalite riski azaltılabilir. SGLT2 inhibitörleri ilk olarak proksimal kıvrımlı tübülde bulunan SGLT-2 taşıyıcıları yoluyla renal glukoz yeniden emilimini inhibe ederek plazma glukoz seviyelerini azaltan oral hipoglisemik ajanlar olarak tanıtıldı. Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan ilk klinik çalışmalar, bu ajanların hipertansif hastalarda ofis

SBP/DKB'ını 3–5/1–2 mmHg kadar azaltabileceğini öne sürdü. Bu aynı zamanda ambulatuvar ölçüm değerlerinde de gözlenmiştir ve KBH Evre 4 (yaklaşık 7 mmHg SKB) olan hastalarda daha büyük azalmalar tanımlanmıştır. Bu ajanların aynı zamanda başlangıçtaki albüminürik seviyelere bağlı olarak idrar albümin atılımını %25-40 oranında azalttığı ve KBH hastalarında önemli olan plazma ürik asit seviyelerini de düşürdüğü gösterilmiştir.

Tip 2 diyabetli hastalarda SGLT2 inhibitörleri ile yapılan KV sonuç çalışmaları, KBH'li hastaların büyük bir kısmını kapsamış ve bileşik böbrek son noktalarında etkileyici ve homojen azalmalar (yaklaşık %40) göstermiştir. Koruyucu böbrek etkileri, diyabetik ve diyabetik olmayan KBH üzerinde, maksimum tolere edilen dozlarda bir ACEi veya ARB dahil olmak üzere standart tedaviye ek olarak SGLT2 inhibitörlerinin kullanıldığı üç büyük çalışmada gösterilmiştir. CREDENCE çalışması (ciddi derecede artan albuminüri olan tip 2 diyabetli ve KBH'li 4401 hasta); DAPA-CKD çalışması (diyabetik veya diyabetik olmayan KBH ve UACR ≥ 200 mg/g olan 4304 hasta); ve EMPA-KIDNEY çalışması (diyabetik veya diyabetik olmayan KBH'si olan, eGFR'si 20 ila <45 ml/dak/1,73 m² arasında olan ve herhangi bir düzeyde albuminüri, veya eGFR'si 45 ila <90 ml/dak/1,73 m² olan ve UACR'si ≥ 200 mg/g olan 6609 hasta). Her üç çalışma da plaseboya kıyasla bileşik ve bireysel böbrek sonuçlarında (SCr ve SDBY'nin iki katına çıkması) önemli azalmalar nedeniyle zamanından önce sonlandırıldı. EMPAKIDNEY'de azalma tüm eGFR aralığında belirgindi ve albüminüri ciddi düzeyde artan hastalarda en dikkat çekiciydi. eGFR kaybı oranı, tüm UACR alt gruplarında empagliflozin ile daha düşüktü. En azından diyabetli hastalarda bu faydalar, intraglomerüler basınçta azalma ve glikozun düşürülmesinden bağımsız antifibrotik etkiler de dahil olmak üzere doğrudan böbrek etkilerine atfedilmiştir. Tedavinin ilk haftalarında hafif bir eGFR düşüşü mevcut olup bu durum, RAS blokerlerinde olduğu gibi yönetildi.

Önceki birkaç çalışma, proteinürik diyabetik KBH hastalarında ACEi veya ARB'nin üstüne steroidal MRA'nın (spironolakton veya eplerenon) eklenmesini değerlendirmiş ve kan basıncını düşürücü etkiden bağımsız olarak idrar albümin veya protein atılımında önemli azalmalar göstermiştir. Bu antiptotenürik etki, böbrek dokusu enflamasyonu ve mineralokortikoid reseptör ekseni aşırı aktivasyonunun aracılık ettiği fibrozis dahil olmak üzere, aldosteronun çeşitli zararlı genomik ve genomik olmayan etkilerinin inhibisyonuna atfedilir. Bununla birlikte, klinik uygulamada, steroidal MRA'nın KBH'de kullanımı, böbrek çalışmalarından elde edilen kanıtların bulunmaması ve hiperkalemi riskinin artması nedeniyle kısıtlanmıştır. Finerenon, farklı düzenleyici moleküllerin mineralokortikoid reseptörlerine bağlanmasını engelleyen, steroidal MRA'lardan farklı etki süresi ve doku dağılımına sahip yeni, steroidal olmayan bir MRA'dır. Bu, distal tübüldeki mineralokortikoid aracılı eylemlere daha az müdahale ile inflamatuvar ve fibrotik süreçlerin azaltılmasına olanak tanır; steroidal MRA'lara göre daha az KB düşüşü ve daha az potasyum artışı sağlar. Finerenon ile ilişkili KB azalmasının, spironolakton ile ilişkili olandan daha az olduğu görülmektedir ve ilacın organ koruyucu etkilerine önemli ölçüde katkıda bulunduğu görülmemektedir. Son zamanlarda, finerenonun albüminüriyi doza bağımlı olarak azalttığına dair kanıtlar iki sonuca dayalı RKÇ'de gösterilmiştir. FIDELIO-DKD çalışmasında (tip 2 diyabet, KBH ve orta veya şiddetli albüminüri olan 5734 katılımcı), ACEi veya ARB tedavisine ek olarak finerenon, böbrek yetmezliği riskinde, eGFR düşüşünde (>%40), böbrek ölümünde ve KV sonuçlarında önemli azalmalar ile ilişkilendirilmiştir. SBP/DBP farkı, tüm farklı başlangıç KB gruplarında tutarlı olarak finerenon lehine (2,7/1,0 mmHg) idi. Çalışmanın kesilmesine yol açan hiperkalemi finerenon ile %2,3 ve plasebo ile %0,9 idi ve ölümcül hiperkalemi ile ilişkili hiçbir yan etki bildirilmedi. Ancak bu bulgu bir RKÇ'den geliyor ve benzer rakamların gerçek dünya ortamında elde edilip edilmeyeceği henüz kanıtlanmayı bekliyor. FIDELIO-DKD çalışmasına benzer özelliklere sahip FIGARO-DKD çalışmasında (7437 katılımcı) finerenon, KV ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan felç veya KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskinde %13 oranında anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiş (birincil sonuç), böbrek sonuçları üzerinde tutarlı yararlı etkileri ve plasebo ile benzer tolerabilite profiline sahip bulunmuştur. Her iki çalışmanın hasta popülasyonunu birleştiren bir tedavi analizinde finerenon, plaseboya kıyasla mortaliteyi %18 azaltmıştır. Diğer nonsteroidal MRA'ların (esaksereon ve apararenon) da faz 2 klinik çalışmalarda KBH hastalarında albüminüriyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir, ancak bunlar henüz renal sonuç odaklı çalışmalarında test edilmemiştir.

Yukarıdaki kanıtlar ışığında, KBH hastalarında yaşam tarzı müdahaleleri ve antihipertansif ilaç tedavisine ek olarak SGLT2 inhibitörleri ve finerenon kullanılması önerilmektedir. Orta veya şiddetli albüminüri artışı olan diyabetik hastalarda ve diyabetik olmayan KBH hastalarında SGLT2 inhibitörleri kullanımı düşünülmelidir; diyabetik nefropati ve orta veya şiddetli albüminüri olan hastalarda ise finerenon kullanımı tavsiye edilir. SGLT2 inhibitörleri veya finerenonun eklenme sırası klinik çalışmalarda test edilmemiştir ve glisemik kontrolün iyileştirilmesi ihtiyacı, potasyum seviyeleri veya kalıcı albüminüri dahil olmak üzere bireysel hasta özelliklerine dayanabilir.

>>>>> SGLT-2 inhibitörlerinin KB düşürücü etkileri de göze önünde bulundurularak Sınıf IA öneri ile hem diyabetik hem de diyabetik olmayan KBH hastaları için güncel kılavuzda yerini almıştır.

>>>>> Non-steroidal MRA olan Finerenone'un da eGFR, serum potasyum düzeyi ve klinik uygun olması halinde ve başka bir MRA ile beraber kullanılmaması şartıyla tedaviye eklenebileceği söylenmektedir (Sınıf IA)

Renovasküler Hastalıklar

Renovasküler hipertansiyon, tüm hipertansif bireylerde yaklaşık %2-5 ve sekonder hipertansiyonlu hastalarda %30'a kadar rapor edilen prevalansı ile sekonder hipertansiyonun en yaygın biçimlerinden birini temsil eder. Geleneksel olarak aterosklerotik renovasküler hastalığın ve FMD'nin bu vakaların sırasıyla %90 ve %10'undan sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte, renovasküler hipertansiyonun gerçek prevalansı, dirençli hipertansiyonu olanlar gibi seçilmiş hasta gruplarında önemli ölçüde daha yüksek olabilir. Aterosklerotik renal vasküler hastalık 65 yaş üstü bireylerin %6,8'inde, SDBY'li hastaların %10-12'sinde, KAH'lı hastaların %15-30'unda ve KY hastalarının %50'ye kadarında rapor edilmiştir. Renal FMD, gözlemsel çalışmalarda bireylerin <%1 ila %6'sı arasında değişmektedir. Aterosklerotik renal vasküler hastalığın genel prognozu olumsuzdur çünkü aterosklerotik renal vasküler hastalık tanısını takiben KV olay oranı genel popülasyonunkini 3-6 kat aşabilir. Ek olarak, diyaliz almayan aterosklerotik renal vasküler hastalığı olan KBH hastalarında mortalite oranı, KBH'nin diğer nedenlerine sahip hastalara göre 1,5 kat daha fazladır; diyalize girenlerin mortalitesi ise üç kat

daha yüksektir.

Stentsiz balon anjiyoplasti ile revaskülarizasyon FMD ve hemodinamik olarak önemli renal arter stenozu olan hastalar için tercih edilen tedavi olsa da, aterosklerotik renovasküler hastalığın optimal tedavisi birkaç yıldır önemli bir tartışma konusu olmuştur. İyi belgelenmiş şiddetli aterosklerotik renovasküler hastalığı (%70 darlık) ve yüksek riskli klinik profilleri olan hastalarda yapılan birçok gözlemsel çalışma revaskülarizasyonun; KB kontrolü, böbrek fonksiyonunun korunması, KV olaylar ve ölüm riskinde azalma açısından önemli faydalar sağladığını belgelemektedir. Bu nedenle, mevcut fikir birliği, aterosklerotik renovasküler hastalık veya yüksek riskli klinik profilleri ve belgelenmiş yüksek dereceli stenozu (%70) nedeniyle sekonder hipertansiyonu olan hastalarda tıbbi tedaviye ek olarak revaskülarizasyon önerilmesi yönündedir. Tek başına tıbbi tedavi; <%70 stenozu olan asemptomatik aterosklerotik böbrek damar hastalığı olan bireylerde, antihipertansif ilaçlarla kolayca kontrol edilen hafif veya orta dereceli hipertansiyonu olan ve düşük dereceli stenozu olan hastalarda veya revaskülarizasyonun çok az fayda sağladığı canlı doku bulunmayan böbrek parankimi olan hastalarda kullanılabilir. Tıbbi olarak tedavi edilen hastalarda, ACEi veya ARB ile tedaviye başlanması eGFR'de %30 azalma ile sonuçlanırsa, hastanın dikkatli bir şekilde yeniden değerlendirilmesi gerekir.

>>>>>2018 kılavuzunda da medikal tedavide ACEi ve ARB başlanan hastalarda eGFR'de başlangıçtaki %10- 15'lik düşüşün tahmin edilenden uzun sürmesi veya %30'un üzerinde şiddetli bir düşüş görülmesi halinde hastaların renovasküler hastalık açısından araştırılması önerilmektedir. Güncel kılavuzda da benzer bir hatırlatma görülmekle birlikte şiddetli renovasküler hastalığı olan uygun bireylerde medikal tedavinin revaskülarizasyon ile desteklenmesine dair önerilerde bulunmaktadır.

Böbrek Nakli Yapılan Hastalarda Hipertansiyon

Böbrek nakli, diyalizle karşılaştırıldığında daha iyi sağkalım ve yaşam kalitesi nedeniyle, SDBY hastalarında böbrek replasman tedavisi için en uygun seçenek olarak kabul edilmektedir. Bu sağ kalım faydası, böbrek fonksiyonundaki iyileşmeye ve KV hastalığın gecikmiş ilerlemesine bağlanmıştır. Bununla birlikte, böbrek nakli alıcılarında rezidüel KV risk, genel popülasyona göre önemli ölçüde daha yüksek olmaya devam etmektedir ve KVH bu hastalarda nakilden sonraki 10 yıl boyunca önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Böbrek nakli 'kendi başına', nakil sonrası kısa vadeli ve orta vadeli dönemlerde önemli KB düşüşleriyle (24 saatlik KB -8/ -5 mmHg) ve ayrıca antihipertansif ajanların kullanımındaki azalmayla ilişkilidir. Nakil olan hastalarda ambulatuvar KB (AKBM) değerleri, eşleştirilmiş hemodiyaliz hastalarından önemli ölçüde daha düşüktür ve KBH hastalarıyla benzerdir. Böbrek naklindeki gelişmelere rağmen, hipertansiyon en yaygın nakil sonrası komorbiditeyi temsil etmektedir; AKBM çalışmaları böbrek nakilli hastaların >%95'inde hipertansiyonun varlığını tahmin etmektedir. Yüksek KB; böbrek fonksiyonunda azalma, organ hasarı, KV olaylar ve azalmış greft ve hasta sağ kalımı ile ilişkilidir. Birkaç çalışmada, ofis KB'ye göre yanlış hipertansiyon sınıflandırılmasına bu hastalarda sıklıkla rastlandığını göstermiştir. Bunun nedeni çoğunlukla maskeli hipertansiyonun yüksek oranda (%20-40) görülmesi, sıklıkla bozulmuş dipping durumu (%50 civarında) ve yüksek gece hipertansiyonu oranları (%70-80'e kadar) görülmesine bağlıdır. Ambulatuvar KB, böbrek nakli yapılmış hastalarda ofis KB'ye göre böbrek fonksiyonundaki azalma ve organ hasarının çok daha güçlü bir göstergesidir ve dolayısıyla bu durumda hipertansiyonun tedavisi için AKBM'nin kullanılması tavsiye edilir.

Böbrek nakli yapılmış hastalarda hipertansiyonun patogenezi çok faktörlüdür; geleneksel risk faktörlerini, KBH ile ilgili faktörleri (en yaygın olarak bozulmuş sodyum kullanımı ile RAS ve sempatik sinir sistem aktivasyonu), nakil ve tedavisiyle ilgili faktörleri içerir. İmmünoşüpresif ajanlar arasında pürin yolu inhibitörleri (mikofenolat mofetil veya azatiyoprin) ve mTOR inhibitörleri (everolimus veya sirolimus) KB kontrolünü etkilemez. Glukokortikoid tedavisinin kan basıncını artırdığı bilinmektedir ve böbrek nakli yapılmış hastalarda kaçınmak veya dikkatli geri çekme protokolleri daha iyi bir kan basıncı profili ile ilişkilidir. Kalsinörin inhibitörleri (siklosporin veya takrolimus); distal kıvrımlı tübülde tiyazide duyarlı sodyum klorür yardımcı taşıyıcısı aracılığıyla artan sodyum yeniden emilimi, toplam periferik direncin ve preglomerüler bölgede afferent arteriyolün vazokonstriksiyonuna yol açan vazokonstriktif maddelerin artması yoluyla KB artışlarıyla ilişkilidir. Siklosporin sempatik sinir uyarılmasında belirgin bir aktivasyona sahiptir. Takrolimusun kan basıncı üzerindeki etkileri siklosporine kıyasla daha az belirgin görünmektedir.

Böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda hipertansiyon yönetimine yönelik KB hedefleri, KBH popülasyonlarındaki verilerden tahmin edilmiştir; çünkü majör klinik son noktalarda farklı KB hedeflerini test eden spesifik bir RKC yoktur. Ancak böbrek nakli hastaları için SKB'nin <130 mmHg olması makul bir hedef olarak kabul edilmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri, KBH için genel öneriler temel alınarak benimsenmeli ve çoğu hastada majör antihipertansif ajanlar arasındaki ilaç kombinasyonları kullanılmalıdır. ACEi'ler/ARB'lerin özel yararları açıkça belirlenmemiştir, çünkü mevcut çalışmalar çelişkili sonuçlar sunmaktadır, ancak yakın zamanda yapılan bir meta-analizde greft kaybı riski ACEi/ARB'ler ile %38 oranında azalmıştır (9 çalışma, 1246 katılımcı). Ancak ölümcül olmayan KV sonuçlar veya ölüm üzerinde herhangi bir anlamlı etki görülmedi ve hiperkalemi insidansında artış görüldü. Böbrek nakli yapılan hastalarda, DHP-KKB sürekli olarak greftin hayatta kalma oranının artması ve kalsinörin inhibitörlerinin preglomerüler bölgedeki vazokonstriktif etkilerinin en aza indirilmesi gibi faydalarla ilişkilendirilmiştir. Bahsi geçen meta-analizde, KKB'leri greft kaybı riskini %42 oranında azaltırken (16 çalışma, 1327 katılımcı), ACEi/ARB'lerle yapılan birebir karşılaştırmalarda ise KKB'leri GFR'yi 11,11 ml/dakika kadar önemli ölçüde artırdı. Bu nedenle KKB'leri tercihen nakil sonrası erken dönemde kullanılabilir. Tiyazid/tiyazid benzeri diüretikler böbrek transplantasyonu olan hastalarda da etkili ve faydalıdır çünkü siklosporin aracılı sodyum tutulumunu bloke ederler. Şu anda antihipertansif ilaçların uzun süreli greft kaybı üzerindeki etkisine ilişkin hiçbir veri mevcut değildir. Böbrek transplantasyonu olan hastalarda transplant renal arter stenozu nadir değildir ve kontrolsüz veya ani başlangıçlı hipertansiyon vakalarında etkili bir şekilde araştırılmalıdır; perkütanöz transluminal renal anjiyoplasti ile bu hastalarda yüksek başarı oranları vardır.

Böbrek Hastalarında Tedavi stratejileri

Öneri	Sınıfı	Kanıt Düzeyi
Hipertansiyon son dönem böbrek hastalığı (SDBH) için en önemli risk faktörü olduğundan KBH'nin tüm aşamalarında KB izlenmelidir.	I	A
Non-dipper veya yüksek gece kan basıncı KBH hastalarında sık görülür ve AKBM veya evde KB monitörizasyonu ile izlenmelidir.	I	B
KBH ve hipertansiyonda (hem diyabetik hem de diyabetik olmayan), kan basıncını düşürücü tedavi, böbrek fonksiyonundaki azalmayı yavaşlatır ve SDBY ve KV sonuçlarının riskini azaltır.	I	A
SKB $\geq$ 140 mmHg veya DKB $\geq$ 90 mmHg ise, KBH evresinden bağımsız olarak çoğu KBH hastası için acil yaşam tarzı müdahaleleri ve antihipertansif ilaç tedavisi önerilmektedir.	I	C
KBH'lı tüm hastalarda birincil amaç ofis kan basıncını sistolik <140 mmHg ve diyastolik <90 mmHg'ye düşürmektir.	I	A
Çoğu KBH hastasında (genç hastalar, albümin/kreatinin oranı $\geq$ 300 mg/g olan hastalar, yüksek KV risk taşıyan hastalar) tolere edildiği takdirde ofis kan basıncı <130/80 mmHg'ye düşürülebilir.	II	B
Hipertansiyonu olan böbrek nakli hastalarında ofis kan basıncı sistolik <130 mmHg ve diyastolik <80 mmHg'ye düşürülebilir.	II	B
KBH hastalarında 120/70 mmHg'nin altındaki bir KB hedefi önerilmemektedir.	III	C
KBH ve orta (UACR 30 ila 300 mg/g) veya şiddetli (UACR > 300 mg/g) albüminürisi olan hastalar için tolere edilen maksimum dozlara titre edilen bir ACEi veya ARB önerilir.	I	A
Bir ACEi'nin bir ARB ile ikili kombinasyonu önerilmez.	III	A
eGFR en az 20 ml/dak/1,73 m ² ise diyabetik ve diyabetik olmayan nefropatisi (KBH) olan hastalar için SGLT2 inhibitörleri önerilir.	I	A
Steroid olmayan MRA finerenon, KBH ve tip 2 diyabetle ilişkili albüminürisi olan hastalarda eGFR en az 25 ml/dak/1,73 m ² ve serum potasyumu <5,0 mmo/L ise önerilir.	I	A
Hiperkalemi KBH hastalarında, bir RAS blokeri veya bir MRA ile optimal tedavinin devam etmesine izin vermek amacıyla normal veya normale yakın serum potasyum seviyelerini (<5,5 mmol/L) korumak için bir potasyum bağlayıcı kullanılabilir.	II	B

Kendi onaylarına göre farklı SGLT2'lerle tedaviye başlanması için ek eGFR ve albüminüri kriterleri geçerlidir.