

Hipertansiyon Tedavisinde Anjiyotensinojen İnhibitörü: Çalışmalar ve Kanıtlar

Uzm. Dr. Mehmet Şirin Yıldız

Uzm. Dr. Mehmet Şirin Yıldız
Tunceli Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

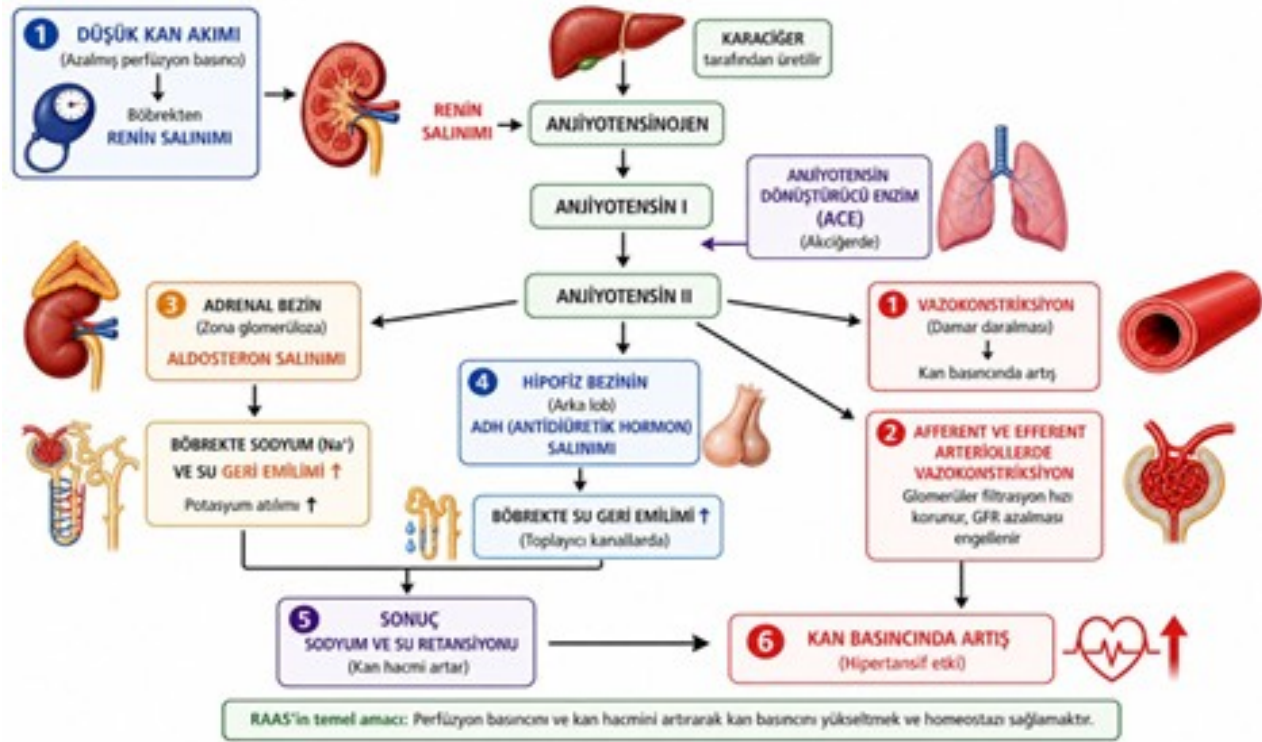
Hipertansiyon Tedavisinde Anjiyotensinojen İnhibitörü: Çalışmalar ve Kanıtlar

Zilebesiran, anjiyotensinojeni (AGT) hedef alan, sınıfının ilk örneği olan yenilikçi bir siRNA'dır. AGT genini etkili bir şekilde susturarak anjiyotensinojen sentezini azaltıp kan basıncını ve dolaşımdaki anjiyotensinojen seviyelerini düşürerek umut vadeden yeni bir antihipertansif tedavi yöntemi sunmaktadır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) erken aşamalarında hedeflemek, klasik RAAS inhibitörlerine kıyasla iki teorik avantaj sunmaktadır.

İlk olarak, anjiyotensinojen (AGT), anjiyotensin yolundaki tüm peptitlerin öncüsü olduğundan, ekspresyonunun baskılanması, RAAS aktivitesinin geniş çaplı inhibisyonuna yol açabilir ve böylece anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI'ler) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) ile ortaya çıkabilen "anjiyotensin II kaçıışı" fenomenini sınırlayabilir. Renin salgılanmasında artışlar olsa bile, substratın (AGT) yokluğu anjiyotensin I ve dolayısıyla anjiyotensin II oluşumunu engeller.

İkinci olarak, N-asetilgalaktozamin (GalNAc) ile konjuge edilmiş siRNA moleküllerinin kullanımı, karaciğere özgü hedeflemeyi mümkün kılarak böbrek veya yağ dokuları gibi karaciğer dışı anjiyotensinojen kaynakları üzerindeki etkiyi en aza indirir. Bu karaciğer özgüllüğü, böbrek etkileri de dahil olmak üzere sistemik yan etkileri azalttığı söylenmektedir.



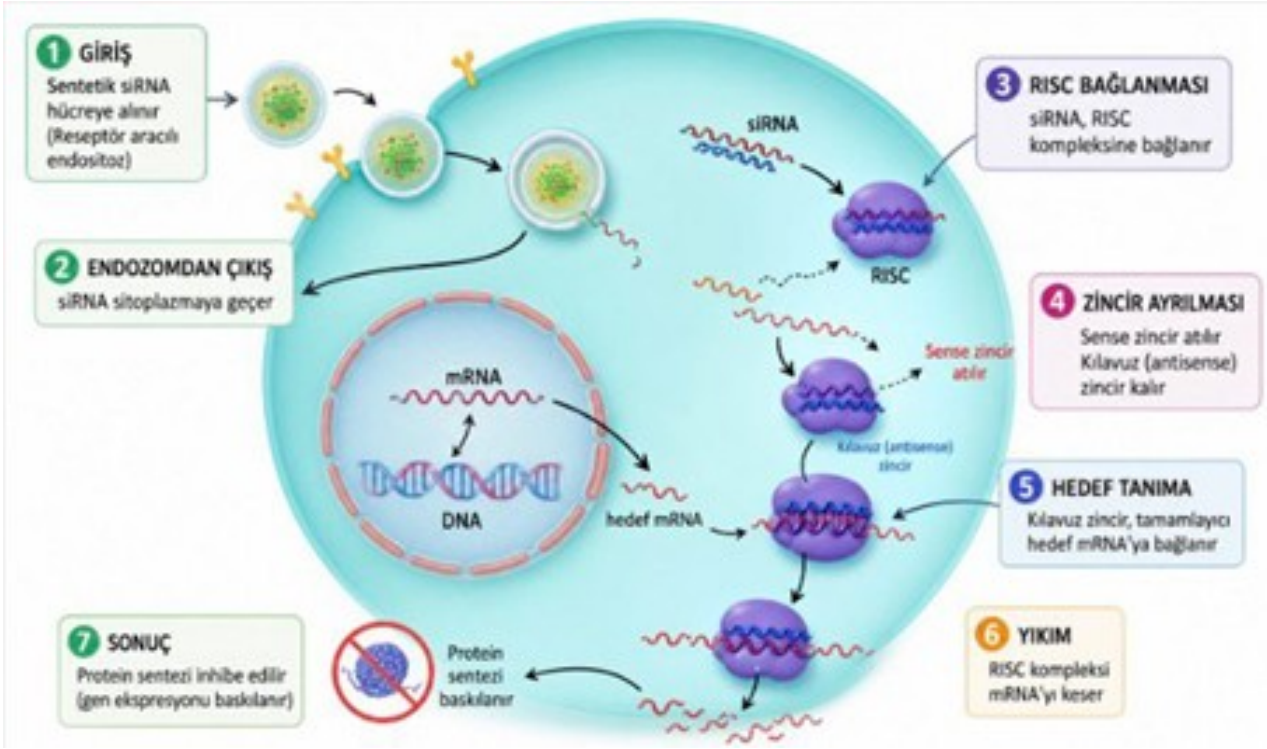
siRNA Etkisinin Genel Mekanizması

siRNA'lar, belirli genlerin ekspresyonunu baskılayan ve böylece hücrede karşılık gelen proteinin üretimini engelleyen küçük çift zincirli RNA molekülleridir. Etki mekanizmalarındaki temel adımlar aşağıdaki gibidir:

1. Hücre içine alım: siRNA'lar endositoz yoluyla hücreye girer.
2. Dicer tarafından işleme: Sitoplazmanın içine girdikten sonra, siRNA'lar endoribonükleaz Dicer tarafından tanınır ve kesilir.
3. RISC'ye bağlanması: Parçalanmış fragmanlar, RNA kaynaklı susturma kompleksi (RISC) olarak bilinen çoklu protein kompleksine dahil edilir.
4. Kılavuz iplik seçimi: RISC içinde, siRNA çiftinin bir ipliği (kılavuz iplik) seçici olarak tutularak kompleksin tamamlayıcı hedef mRNA'sına yönlendirilmesi sağlanır.

5. Hedef tanıma: Kılavuz iplik, hedef RNA (mRNA) üzerindeki tamamlayıcı diziyle baz eşleşmesi yapar.

6. mRNA yıkımı: siRNA tarafından yönlendirilen RISC, hedef mRNA'yı keser ve bozar, böylece translasyonu engeller.



Klinik Çalışmalar

1.1 Faz 1 klinik çalışması; hipertansiyonu olan 84 hasta 2:1 oranında rastgele olarak tek bir subkutan zilebesiran dozu (10-800 mg, doz artırımı) veya plasebo alacak şekilde gruplandırılmış ve 24 hafta boyunca takip edilmiştir. Plaseboya kıyasla zilebesiran grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncında sırasıyla 10-22 mmHg, 5-8 mmHg düşüş izlenmiştir. (A grubu)

Düşük veya yüksek sodyumlu diyet altındaki hipertansiyonu olan 12 hastaya 800 mg'lık zilebesiran dozunun kan basıncı üzerindeki etkisi araştırılmış. Düşük sodyumlu diyet alan hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncında sırasıyla 9.1 mmHg ve 2.4 mmHg düşüş izlenmiştir. Yüksek sodyumlu diyet altındaki hastalarda başlangıç sistolik ve diyastolik kan basınçları ile sonuçlanmıştır. (B grubu)

16 hastanın dahil edildiği, 800 mg'lık zilebesiran dozunun irbesartan ile eş zamanlı uygulanmasının etkisini araştırılmış. Sadece 800 mg zilebesiran alan hastalarda ortalama sistolik kan basıncı düşüşü $21,8 \pm 2,9$ mmHg olarak gözlemlenmiştir. Ek olarak irbesartan alan ve sürekli olarak ayakta ölçülen sistolik kan basıncı ≥ 120 mmHg olan hastalarda ise sistolik kan basıncında $6,3 \pm 3,1$ mmHg ve diyastolik kan basıncında $3,0 \pm 1,9$ mmHg'lik ek düşüşler yaşanmıştır. (C grubu)

1.2 Faz II KARDIA-1 çalışması: Hafif ve orta dereceli hipertansiyonda zilebesiranın monoterapi olarak etkinliği ve güvenliği araştırılmış. Subkutan zilebesiran (6 ayda bir 150, 300 veya 600 mg veya 3 ayda bir 300 mg) veya plasebo almak üzere rastgele gruplara ayrılan 394 hastayı içermiştir. 6 ayda bir uygulanan 300 mg ve 600 mg dozları, plaseboya kıyasla 3 ayda sistolik kan basıncında 15 mmHg'nin üzerinde düşüşe neden olmuştur.

1.3 Faz II KARDIA-2 çalışması: Kontrol altına alınamayan hipertansiyonda ek tedavi olarak zilebesiranın etkinliği ve güvenliği araştırılmış. Çalışmaya, daha önce tedavi görmemiş veya en fazla iki ilaçla stabil antihipertansif tedavi gören, ortalama yaşı 58,5 olan hafif ila orta derecede hipertansiyonu olan yetişkinler dahil edildi. Önceki tedavinin kesilmesinden sonra, hastalar 10:7:4 oranında rastgele olarak aşağıdaki günde bir kez alınan oral antihipertansif rejimlerden birini almak üzere randomize edilmiş: olmesartan 40 mg, amlodipin 5 mg veya indapamid 2,5 mg. Protokole göre en az dört haftalık tedaviden sonra, 24 saatlik ortalama ambulatuvar sistolik kan basıncı (SBP) 130 ile 160 mmHg arasında olan hastalar, yardımcı tedavi olarak tek bir subkutanöz zilebesiran 600 mg dozu veya plasebo almak üzere çift kör, 1:1 oranında daha da randomize edilmiş. Zilebesiran standart antihipertansif tedaviye ek olarak kullanıldığında 3 ayda 12,1 mmHg'ye kadar ek bir düşüş göstermiştir.

1.4 Faz II KARDIA-3 çalışması: Yüksek kardiyovasküler riskli kontrol altına alınamayan hipertansiyonda ek tedavi olarak zilebesiranın etkinliği ve güvenliği araştırılmış. Kronik böbrek hastalığı (KBH) dahil olmak üzere çeşitli komorbiditeleri olan hastalara, kontrol edilmesi zor hipertansiyon riski yüksek olan bir popülasyon ele alınmış. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) en az 45 mL/min/1.73 m² olan Kohort A ve GFR'si 30 ile <45 mL/min/1.73 m² arasında olan Kohort B. Katılımcılar, tek bir subkutan zilebesiran dozu (150, 300 veya 600 mg) veya plasebo almak üzere randomize edilmiş. Analize toplam 270 hasta dahil edilmiş; ortalama yaş 67 ve bunların %45'i kadın hastalar; %23'ünde bilinen kardiyovasküler hastalık varmış ve %77'si yüksek kardiyovasküler risk altında kabul edilmiş. Başlangıç kan basıncı değerleri, ortalama olarak, muayenehanede

144/80 mmHg ve 24 saatlik ambulatuvar izlemede 142/79 mmHg ölçülmüş. A grubunda, tek bir subkutan zilebesiran dozunun uygulanmasından üç ay sonra, plasebo ile karşılaştırıldığında sistolik kan basıncındaki (SBP) azalma olsada istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiştir.

Zilebesiranın majör kardiyovasküler olayların önlenmesindeki etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek üzere tasarlanmış küresel Faz III ZENITH CVOT çalışmasını 2025 yılının sonuna kadar başlatması planlanmaktadır.

3-6 aylık aralıklarla subkutan uygulanması, kan basıncında sürekli düşüşler sağlayarak, ilaç kullanımına uyum sorunları yaşayan veya çoklu ilaç kullanan hastalar için umut vadeden bir seçenek sunmaktadır. KARDIA-1, KARDIA-2 ve KARDIA-3 klinik çalışmaları, zilebesiranın deri altı uygulamasının, olumlu bir güvenlik profili ve minimum yan etki ile kan basıncında ve anjiyotensinojen seviyelerinde kalıcı düşüşler sağlayabileceğini göstermiştir. Bu yaklaşım, özellikle günlük oral tedavilere uyumun zor olduğu durumlarda, dirençli veya kontrol altına alınamayan hipertansiyonu olan ve yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalar için önemli bir avantaj sağlayabilmektedir.