

Představuje inhibitor reninu aliskiren nové výhledové možnosti v léčbě kardiovaskulárních onemocnění?

K. Horký

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Souhrn: Systém renin-angiotenzin-aldosteron (SRAA) se významně podílí na patogenezi arteriální hypertenze a jejích orgánových komplikacích (srdečních, cévních, mozkových, ledvinných), srdečním selháním a renálních onemocněních. Látky blokující uzlové stupně kaskády SRAA (ACE-inhibitory – ACEI, blokátory AT_1 -receptorů – AT_1R , blokátory aldosteronových receptorů) významně rozšířily naše možnosti léčby, primární a sekundární prevence kardiovaskulárních a renálních onemocnění. ACEI a blokátory AT_1R přerušují normální zpětnou vazbu výdeje reninu ledvinami do cirkulace. Po jejich aplikaci vede reaktivní vzestup cirkulujícího aktivního reninu ke zvýšení tvorby angiotenzinu I a angiotenzinu II s následným návratem sekrece aldosteronu k hodnotám před léčbou („escape“ fenomén). Možný nepříznivý vliv těchto intermediárních produktů neúplné blokády SRAA na orgánové komplikace vedl po více jak 30 letech ke snaze vyvinout látku, blokující již počáteční stupeň renin-angiotenzinové kaskády – tedy blokátor reninu. První pokusy s protilátkami proti reninu nebo peptidickými analogy prosegmentů reninu nesplňovaly základní požadavek pro dlouhodobou medikaci – účinnost při perorálním podávání. Teprve v posledních letech se podařilo vyvinout první nepeptidický, perorálně dlouhodobě účinný inhibitor reninu aliskiren fumarát. Aliskiren snižuje TK v závislosti na dávce (50–300 mg/den) v monoterapii nebo při kombinaci s hydrochlorothiazidem. Aliskiren redukuje plazmatickou reninovou aktivitu (PRA) a neutralizuje hydrochlorothiazidem vyvolanou aktivaci SRAA. Jak prokázalo ambulantní monitorování TK, podání léku 1krát za den má 24hodinové působení a jeho delší přetrvávání v ledvinách předpokládá renoprotektivní působení. Přípravek je ve III. fázi klinického zkoušení jako monoterapie nebo v kombinaci pro léčbu hypertenze, dále je sledován jeho vliv na regresi srdeční hypertrofie (Aliskiren in Left-Ventricular Hypertrophy trial – ALLAY), na léčbu srdečního selhání (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment trial – ALOFT) a u diabetické nefropatie (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes trial – AVOID). V dubnu roku 2006 bylo povoleno FDA užívání aliskirenu v USA pro léčbu vysokého TK a v současné době probíhá schvalovací proces v Evropě. Reninový inhibitor má minimální nežádoucí účinky podobně jako blokátory AT_1 -receptorů. Poněkud nižší účinnost aliskirenu na snižování TK než u blokátorů AT_1 -receptorů je dána tím, že neblokuje bradykinin. Pro klinické užití je doporučován jako monoterapie nebo v kombinaci s dalšími antihypertenzivy u stavů se zvýšenou PRA, včetně jejího vzestupu po diureticích, ACEI a blokátorech AT_1 -receptorů. Aliskiren by proto mohl být přednostně využíván u mladých pacientů, bělochů, u osob netolerujících ACEI, dále při onemocněních, u nichž angiotenzin II participuje na jejich patogenezi a pro sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Je bezpečný i pro osoby se současným renálním postižením, protože se převážně vylučuje játry bez velké interference s dalšími látkami. Podobně jako ACEI má reninový inhibitor vazodilatační účinek, který by potenciálně mohl zlepšovat elasticitu arterií. Lék má podobná omezení a kontraindikace jako ACEI a blokátory AT_1R , jako jsou těhotenství a bilaterální stenóza renálních tepen. K definitivnímu zhodnocení přínosu této nové třídy léčiv a její širokou aplikaci pro terapii kardiovaskulárních a dalších onemocnění bude třeba prokázat její dlouhodobý efekt na morbiditu a mortalitu, stejně jako srovnání s ostatními blokátory SRAA v dlouhodobých klinických studiích, což představuje výzkumné úsilí dalších 7 až 8 let.

Klíčová slova: inhibitory reninu – antihypertenzní účinek – organoprotektivní vlivy – výsledky předběžných studií – postavení v terapii hypertenze

Aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (SRAA) hraje významnou úlohu v etiopatogenezi arteriální hypertenze a jejích orgánových komplikací (srdečních, cévních, mozkových, ledvinných), stejně jako u srdečního selhání a ledvinných chorob. Proto blokáda tohoto systému představuje účinný způsob jak ovlivnit průběh a projevy kardiovaskulárních a renál-

ních onemocnění. Blokáda jednotlivých stupňů kaskády systému renin-angiotenzin – SRA (schéma) inhibitory angiotenzin I-konvertujícího enzymu (ACEI), blokátory AT_1 -receptorů angiotenzinu II (ARB), blokátory receptorů aldosteronu nebo jejich vzájemná kombinace se ukázala být jedním z nejúspěšnějších postupů v medikamentózní léčbě kardiovaskulárních chorob [1].

Řada rozsáhlých klinických studií prokázala, že tato léčba snižuje TK, vede k regresi hypertrofie levé komory srdeční (LK) a redukuje proteinurii. Blokáda SRAA snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u pacientů s chronickým srdečním selháním, se systolickou dysfunkcí LK a po akutním infarktu myokardu [2]. Blokátory SRAA zpomalují progresi renální

Does the rennin inhibitor aliskiren offer promising novel opportunities in the treatment of cardiovascular diseases?

Summary: The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays an important part in the pathogenesis of arterial hypertension and the complications it causes in organs (the heart, the circulatory system, the brain, the kidneys), heart failure and kidney diseases. Materials that block the most upstream point of the RAAS cascade (ACE inhibitors – ACEI, AT₁-receptor (AT₁R) blockers, aldosterone receptor blockers) have greatly expanded our options in the treatment and primary and secondary prevention of cardiovascular and renal diseases. ACEI and AT₁R blockers interrupt the normal feedback provided by the release of renin into the circulatory system from the kidneys. After they are applied the reactive increase in active circulating renin leads to increased creation of angiotensin I and angiotensin II and the subsequent return of aldosterone secretions to pre-treatment values ("escape" phenomenon). The possible negative effect of these intermediary products of an incomplete blockade of RAAS on organ complications lead to an effort to develop a material that could block the renin-angiotensin cascade at its first stage – i.e. a renin blocker. The first efforts with renin antibodies or peptide analogues of renin prosegments failed to satisfy the basic requirements for long term medication – effectiveness when used orally. In recent years the first non-peptidic, oral renin inhibitor providing sustained effects has been developed, aliskiren fumarate. Aliskiren reduces BP depending on the dose (50–300 mg/day) in monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide. Aliskiren lowers plasma renin activity (PRA) and neutralises the activation of the RAAS triggered by hydrochlorothiazide. Ambulatory BP monitoring has shown that taking the medicine once a day has a 24-hour effect and its continued residence in the kidneys suggests renoprotective effects. The compound is in the third stage of clinical tests as a monotherapy or in combination for the treatment of hypertension. It has also been shown to have an influence on the regression of cardiac hypertrophy (Aliskiren in Left-Ventricular Hypertrophy trial – ALLAY), the treatment of heart failure (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment trial – ALOFT) and diabetic (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes trial – AVOID). In April 2006, the FDA permitted the use of aliskiren in the USA for the treatment of high BP and it is currently undergoing testing in Europe. The renin inhibitor has minimal undesirable side effects, like AT₁-receptor blockers. The slightly lower effectiveness of aliskiren than AT₁-receptor blockers in reducing BP is caused by the fact that it does not block bradykinins. It is recommended as a monotherapy for clinical use or in combination with other antihypertensive medicines for conditions with high levels of PRA including its rise after diuretics, ACEI and AT₁-receptor blockers. Aliskiren could therefore be used primarily with young patients, Caucasians, persons with ACEI intolerance, and also in diseases where angiotensin II is involved in the pathogenesis and the secondary prevention of cardiovascular disease. It is also safe for persons with concurrent renal problems, because it is mainly removed by the liver without great interference with other materials. Like ACEI, the renin inhibitor has a vasodilatory effect which could potentially improve the elasticity of arteries. The medicine has the same limitations and contraindications as ACEI and AT₁R blockers, such as pregnancy and bilateral renal artery stenosis. A definitive assessment of the benefit of this new class of medicines and its broad application in the treatment of cardiovascular and other diseases will require demonstration of its long term effect on morbidity and mortality, as well as comparison with other RAAS blockers in long clinical studies, which represent research programmes lasting another 7 to 8 years.

Key words: renin inhibitors – antihypertensive effect – organoprotective effects – results of preliminary studies – status in the treatment of hypertension

nedostatečnosti u diabetes mellitus 1. typu (ACEI), diabetes mellitus 2. typu a nediabetických chronických nefropatií (ARB) [3,4]. Vysoké dávky ACEI indikované ve večerních hodinách snižují úmrtnost, výskyt srdečních a mozkových příhod u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem [5].

Dosáhnout optimální suprese systému dosavadními blokátory SRAA je obtížné, protože odbrzdění zpětné vazby vede ke zvýšenému uvolňování reninu a vzestupu plazmatické reninové aktivity (PRA). Reaktivní vzestup cirkulujícího aktivního reninu vede k větší tvorbě angiotenzinu I a následně angiotenzinu II procesy závislými nebo nezávislými na ACE (schéma). Výsledkem je návrat původně snížené hladiny aldosteronu zpět na vyšší výchozí hladiny (escape phenomenon) se všemi patofyziologickými dopady na cílové

tkáně. Zde pak je místo pro indikaci blokátorů aldosteronových receptorů (spironolakton, eplerenon). Naproti tomu inhibitory reninu blokují celou kaskádu SRAA hned na jejím počátku a dále neutralizují jakýkoliv kompenzatorní vzestup PRA. Brání tak další nadprodukcí angiotenzinu I a II a vývoji „escape“ fenoménu [6,7].

Přesto, že byla vyvinuta řada peptidických i nepeptidických inhibitorů reninu (protilátky proti reninu, pepstatin, peptidická analoga reninu nebo reninového substrátu), klinické užití prvotních inhibitorů reninu bylo limitováno jejich malou specifivitou, nízkou účinností a nevhodným farmakologickým profilem [8,9]. Klinický vývoj prvních syntetických analogů schopných při perorálním podávání inhibovat renin (např. CGP 29287) byl spojen s řadou technických problémů.

Perorální podávání látek jako remikiren, enalkiren, zankiren nebo CGP32860A (obr) nesplnila kritéria (specifická, účinnost, farmakokinetika, cena vývoje) požadovaná pro jejich širší klinické využití [10,11].

Teprve aliskiren (obr) se stal prvním perorálně účinným inhibitorem reninu vhodným pro širší humánní užití, především pro léčbu hypertenze [12]. Je účinným a specifickým inhibitorem lidského reninu in vitro in vivo, který se pevně váže a má vysokou afinitu pro renin. Je vysoce specifický pro renin lidí a primátů, je méně aktivní u psů, králíků, prasat a koček. Tato druhová specifická ztěžovala preklinické studie. Proto byl v preklinické fázi aliskiren testován na primátech nebo na dvojité-transgenických krysách (double transgenic rats)

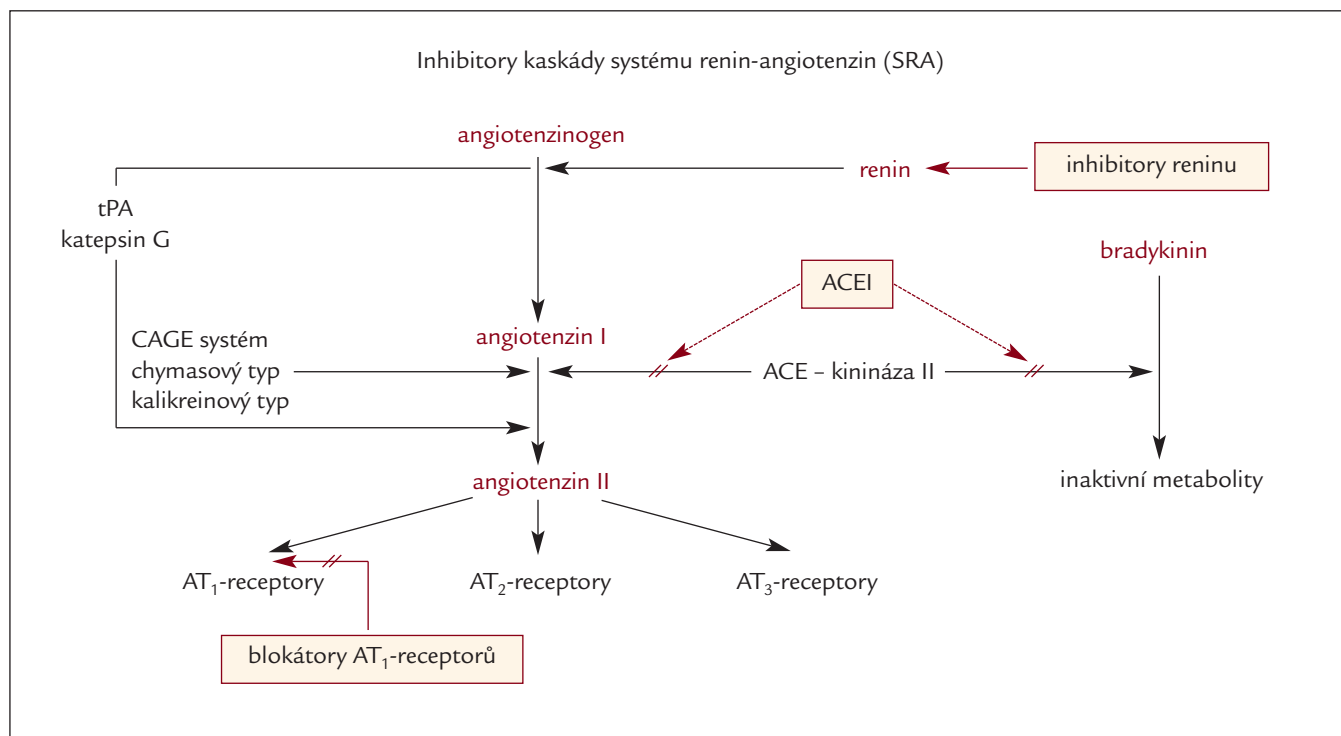
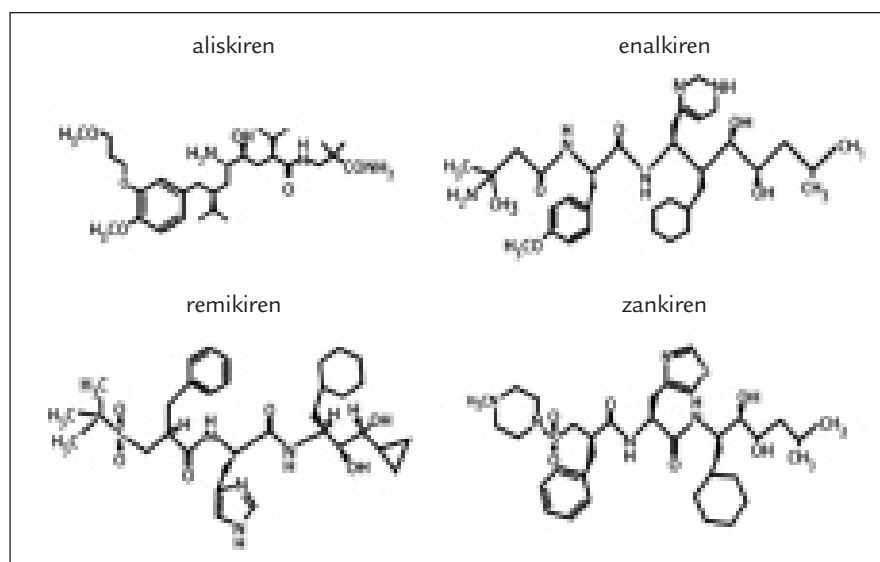


Schéma. Kaskáda systému renin-angiotenzin a místa účinku jednotlivých jejích blokátorů (v barevných rámečcích).

s geny jak pro lidský renin, tak lidský angiotenzinogen [13]. Tento genetický model je charakterizován těžkou hypertenzí a orgánovým postižením a sloužil jako náhrada pro studie na primátech. Reninový inhibitor neovlivňuje metabolismus substance P nebo kininů, a proto na rozdíl od ACEI nelze očekávat vznik dráždivého kašle nebo angioneurotického edému.

Hemodynamický a endokrinní účinek reninových inhibitorů

U normotenzních osob nebo primátů reninové inhibitory podané i.v. nebo perorálně vedou k akutnímu a na dávce závislému potlačení PRA, plazmatické koncentrace angiotenzinu I a angiotenzinu II, paralelnímu poklesu TK bez vzniku reflexní tachykardie. Obecně byl vliv prvotních reninových inhibitorů na pokles TK malý. Za příčinu se považuje oslabení zpětnovazebné fyziologické inhibice SRA. Poklesu plazmatické koncentrace angiotenzinu II má za následek vzestup cirkulujícího aktivního reninu. Tento „escape“ proces také nastává při léčbě ACEI a ARB a vysvětluje, proč se tyto 3 třídy antihypertenziv



Obr. Strukturální vzorce aliskirenu a dalších nepeptidických inhibitorů reninu.

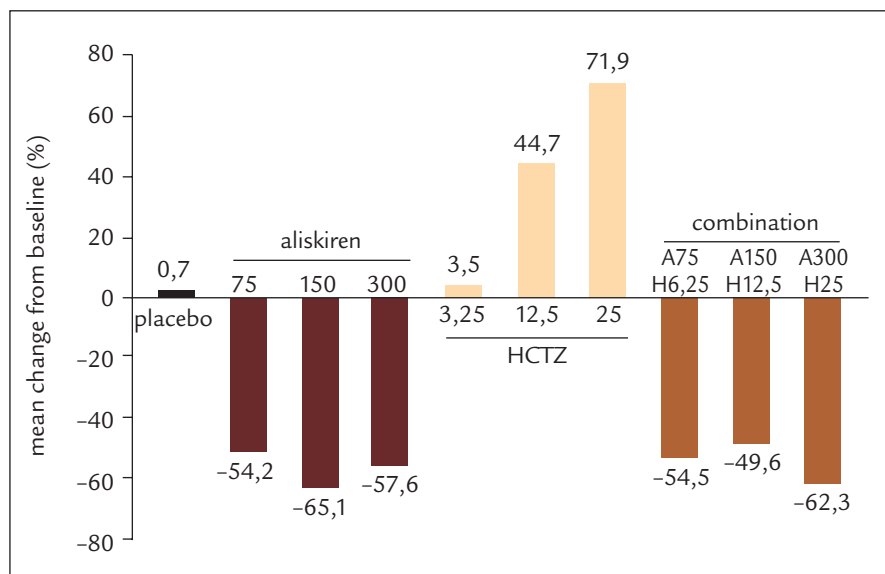
(včetně prvotních reninových inhibitorů) chovají jako nekompletní blokátory SRAA.

Mimo kardiovaskulární systém a ledviny jsou AT₁-receptory přítomné v ženských i mužských pohlavních orgánech a angiotenzin II stimuluje motilitu spermií [14]. Reninové inhibitory pravděpodobně přestupují cévně-tenetikulární bariéru, a i když krátkodobé

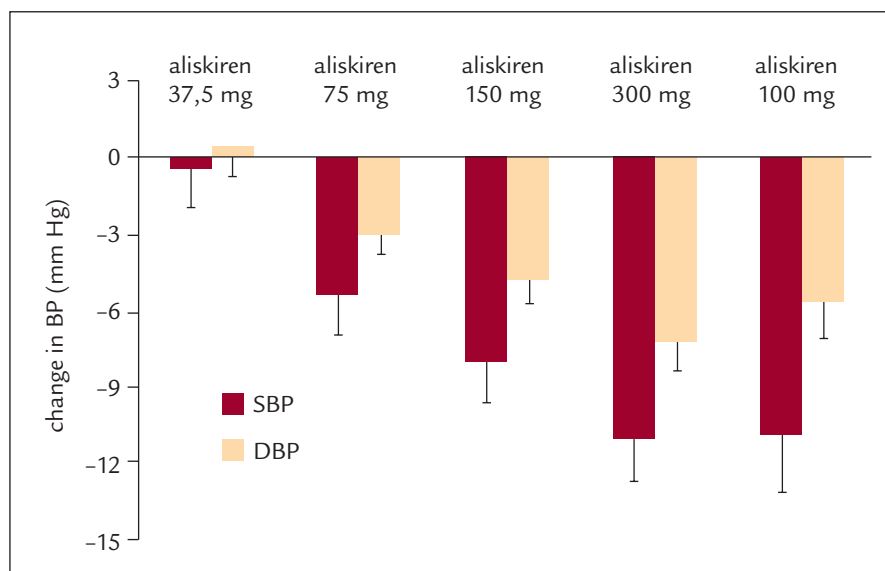
studie neprokázaly žádnou toxicitu, bude třeba dále sledovat dlouhodobý vliv inhibice reninu na reprodukci.

Cévní účinky

Většina reninu v cévní stěně pochází z vychytaného reninu z plazmy. Experimentální studie prokázaly, že inhibitory reninu, podobně jako ACEI, potlačují množství angiotenzinu II v cévách,



Graf 1. Změny plazmatické reninové aktivity (PRA) při léčbě aliskirenem, hydrochlorothiazidem a jejich kombinací (Villamil et al, 2006 [20]).



Graf 2. Na dávce aliskirenu závislý pokles systolického a diastolického TK v porovnání se 100 mg losartanu/den (Stanton et al, 2003 [18]).

sníží tvorbu neointimy po cévním poranění. Na rozdíl od známých výsledků vlivu ACEI na progresi ztlustění intimy a medie karotid nejsou dosud přesvědčivé výsledky o vlivu inhibitorů reninu na aterosklerózu.

Ledvinné účinky

Intrarenální SRAA hraje klíčovou úlohu v regulaci krevního průtoku v ledvinách. Reninové inhibitory ciprokiren (RO 449375) u psů zabraňuje poklesu průtoku krve ledvinami a zvýšení ledvinné cévní rezistence v odezvu na po-

kles perfuzního tlaku v ledvinách. Enal-kiren a remikiren zřetelně redukuje renální cévní rezistenci a zvyšují průtok krve ledvinami, bez jednoznačné změny glomerulární filtrace (GF) a frakční exkrece sodíku. U 6 nemocných s renální dysfunkcí remikiren snižoval proteinurii o 27 %. Tento zřetelný renoprotektivní účinek 8denního podávání remikirenu kontrastuje s jen slabým efektem na snížení TK a odráží pravděpodobně specifické vychytávání těchto látek ledvinami a lokální intrarenální blokádu reninu [15].

Srdeční účinky

V experimentu na psech, ovcích a kry-sách s levostrannou srdeční slabostí měly inhibitory reninu příznivé hemodynamické účinky. Snižovaly end-dia-stolický tlak v levé komoře a systolické přetížení. U spontánně hypertenzních potkanů snižovaly specifické inhibitory krysího reninu TK a vyvolávaly obdobnou regresi hypertrofie LK srdeční jako ACEI nebo ARB [16].

Ve studii s 36 nemocnými s chronickým srdečním selháním Kiowski randomizoval pacienty pro léčbu i.v. remikirenem, enalaprilátem nebo jejich kombinací. Remikiren a enalaprilát vyvolávaly podobný pokles systémové cévní rezistence a TK, proporcionální k výchozí PRA. Obě látky stejně snižovaly tlak v pravé síni a plicní arterii, stejně jako tlak v plicnici v zaklínění a to i během zátěže fyzické a zvyšovaly systolický volem.

Limitace prvotních perorálních reninových inhibitorů

Tato limitace spočívala především v nízké biologické dostupnosti, přičítané špatné absorpci z gastrointestinálního traktu s velkou variabilitou mezi jednotlivci a výrazným „first-pass“ metabolismem. Dalšími omezeními byla krátkodobá účinnost, slabý TK snižující účinek. A tak úspěšný marketing ACEI a ARB v 90. letech 20. století vytlačil zájem o reninové inhibitory na okraj výzkumného zájmu. Žádný ze jmenovaných prvotních inhibitorů nedospěl do fáze kompletace klinického testování. Jediným inhibitorem reninu, který dospěl až do III. fáze klinických zkoušek, byl aliskiren [17].

Farmakokinetické vlastnosti aliskirenu

U zdravých dobrovolníků při perorálním podávání 40–640 mg/den se plazmatická koncentrace aliskirenu zvyšovala v závislosti na dávce a dosáhla nejvyšší hladiny mezi 3.–6. hodinou. Plazmatický poločas byl v průměru 23,7 hodin, což činilo látku vhodnou pro podávání jednou denně.

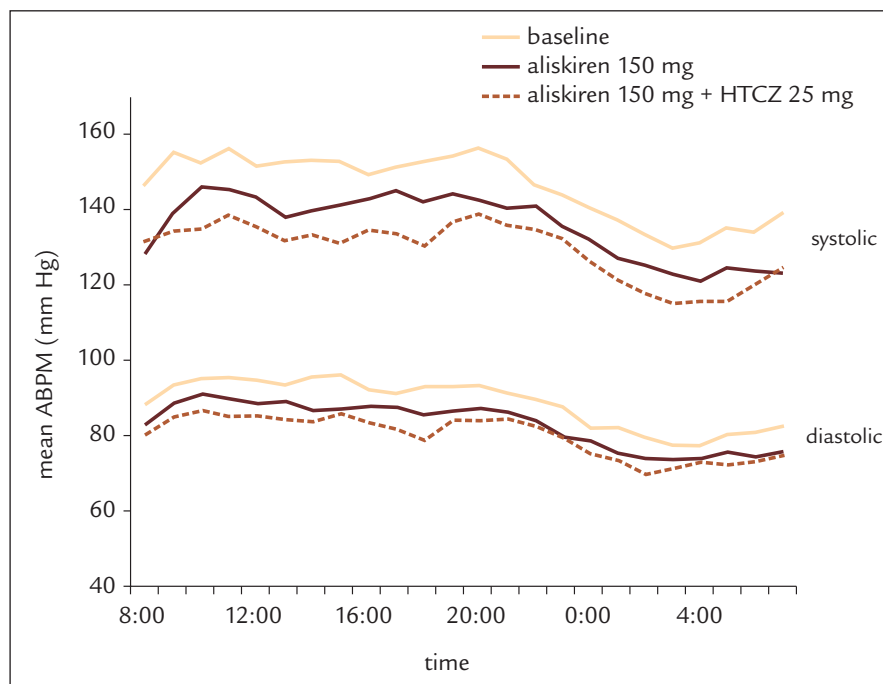
Vyrovnané plazmatické koncentrace bylo dosaženo po 5–8 dnech podávání aliskirenu. Aliskiren se vylučuje nemetabolizován převážně biliárním traktem a jen méně než 1 % ledvinami. Aliskiren není metabolizován přes cytochrom P450, a proto neinterferuje s účinkem např. warfarinu, a nevykazuje klinicky významnější interakce s dalšími farmaky, jako je lovastatin, atenolol, celekoxib a další [18,19].

Výši TK ovlivňoval aliskiren v dávce 10 mg/kg stejně jako valsartan nebo benazepril v dávkách 10 mg/kg. V experimentu na zvířatech byl organoprotektivní účinek aliskirenu srovnatelný nebo lepší než účinek ARB.

Oproti placebo snižoval aliskiren PRA a plazmatickou koncentraci angiotenzinu II o 80 %. Toto snížení PRA (3), plazmatických koncentrací angiotenzinu I a II a močové exkrece aldosteronu přetrvávalo až 48 hodin. Aliskiren snižoval reaktivní vzestup PRA a plazmatické koncentrace angiotenzinu I a II vyvolané hydrochlorothiazidem (graf 1), valsartanem a dalšími antihypertenzivy [20,21].

U zdravých dobrovolníků vyvolávala dávka aliskirenu ≤ 640 mg 1krát denně inhibici SRAA závislou na dávce a setrvalou s výbornou snášenlivostí. U normotenzních zdravých osob v dávce 40–640 mg/den po 8 dnů vedla k inhibici PRA v závislosti na dávce, odstranila nadprodukcí angiotenzinu I a angiotenzinu II, snížila plazmatickou hladinu a močovou exkreci aldosteronu, zvýšila koncentraci reninu v plazmě (PRC). Při tom aliskiren v dávce 150 mg zabránil valsartanem vyvolaný vzestup koncentrací angiotenzinu I a II.

U esenciální hypertenze v prvních klinických studiích byl porovnáván účinek a bezpečnost 37,5, 75, 150 a 300 mg aliskirenu 1krát denně. Tento inhibitor reninu snižoval TK stejně jako losartan 100 mg/den po dobu 4 týdnů (graf 2) [18]. V další studii aliskiren podávaný po dobu 8 týdnů snižoval diastolický TK v závislosti na dávce (150, 300 a 600 mg/den), avšak křivka



Graf 3. Vliv podání aliskirenu samotného nebo v kombinaci s hydrochlorothiazidem na systolický a diastolický TK v průběhu 24 hodinové monitorace TK. (O'Brien et al, 2007 [7]).

závislosti na dávce nad 300 mg byla již plochá [22]. Dávka 150 mg aliskirenu měla ekvipotentní účinek jako 150 mg irbesartanu a dávka 300 mg aliskirenu měla vyšší TK snižující účinek než 150 mg irbesartanu. Bezpečnostní profil byl stejný jako u placebo nebo irbesartanu. Recentní studie tedy ukázaly, že aliskiren vykazuje u mírné a středně závažné hypertenze velmi dobrý antihypertenzní účinek a bezpečnost, s podobnou účinností jako ARB losartan nebo irbesartan [18,22]. Jeho antihypertenzní účinnost je potencionována kombinací s hydrochlorothiazidem – HCHL (graf 3), při čemž aliskiren inhibuje HCHL vyvolaný vzestup PRA (obr. 3). I tato kombinace je dobře tolerována, navíc přidání aliskirenu snižuje incidenci HCHL vyvolané hypokalemie [20].

Velmi recentní studie s kombinací aliskirenu s diuretiky, ACEI (ramiprilem) nebo ARB (irbesartanem) při ambulantním monitorování krevního tlaku (ABPM) prokázala nejen snížení TK, ale ve větvi, kde byl podáván aliskiren, nedošlo ke kompenzatornímu

vzestupu PRA po diureticích, ramiprilu nebo irbesartanu [7]. Aliskiren samotný v dávce 150 mg/den prokázal 24hodinovou účinnost na snížení TK, která byla potencionována podáním hydrochlorothiazidu (25 mg/den), obr. 5, ramiprilu (5 mg) nebo irbesartanu (150 mg). Jednoznačné snížení průběžně monitorovaného TK všemi 3 kombinacemi může mít zvláštní důležitost s ohledem na nedávnou evidenci, že noční (nocturnal) TK je mocnějším prediktorem kardiovaskulární mortality než klinický nebo v denních hodinách měřený TK [23]. Další zvýšení antihypertenzivního účinku by bylo možné dosáhnout zvýšením užití submaximální dávky antihypertenziv.

Snaha o kompletní blokádu SRAA a dosažení maximálního kardiovaskulárního a renálního příznivého účinku vedla k podávání kombinací ACEI a ARB, nebo podávání ARB ve vysokých dávkách. Další alternativou, která se nabízí pro úplnou blokádu SRAA, je kombinace těchto inhibitorů SRAA s blokátorem reninu aliskirenem. Inhibitor reninu vyvolává větší vazodilataci v ledvinách než ACEI u kontrolních

osob s restrikcí soli v dietě. Za okolností, kdy je tvorba angiotenzinu II v ledvinách aktivovaná, jako např. u pacientů s diabetickou nefropatií, nebo u hypertoniků afroamerického původu na vysokosolné dietě, bychom mohli očekávat specifický ledvinový benefit inhibice reninu po podání perorálně účinného inhibitoru reninu [24].

Inhibitory reninu mohou mít ještě další **aditivní protekční účinek** než jen blokádou SRAA – např. interferenci se zvýšenou katalytickou aktivitou reninu a proreninu po vazbě těchto molekul na (pro)reninové receptory. Reninové inhibitory nejen blokují enzymatickou aktivitu reninu in vivo, ale mění také i konformaci proreninu in vitro, modifikují metabolismus reninu a jeho vazbu na receptory. Tyto specifické charakteristiky reninových inhibitorů by mohly být potenciálně užitečné u pacientů s diabetes mellitus (DM), u nichž koncentrace proreninu je prediktorem mikrovaskulárních komplikací, mikroalbuminurie nebo předpokládaného přímého toxického účinku na ledviny.

V současné době probíhají **klinické studie možného příznivého vlivu aliskirenu na jednotlivé cílové orgány u hypertoniků** se sledováním intermediárních ukazatelů jejich postižení – přehled v [21]. Ve studii ALLAY (Aliskiren in Left-Ventricular Hypertrophy trial) jsou hypertenzní pacienti s hypertrofií LK srdeční randomizováni pro léčbu aliskirenem, losartanem nebo jejich kombinací. Primárním cílem je sledování hypertrofie LK srdeční a její geometrie měřené MRI. Ve studii ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment trial) je srovnáván vliv aliskirenu nebo placebo přidaného k optimální standardní léčbě u pacientů se srdečním selháním. Jako ukazatel tíže selhání byla sledována koncentrace BNP (brain natriuretic peptide). Studie AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes trial) porovnává vliv aliskirenu nebo placebo přidaného k léčbě losartanem na stupeň albuminurie.

Klinické perspektivy

Doposud prováděné studie prokázaly, že nový perorální účinný reninový inhibitor aliskiren snižuje TK pod dobu 24 hodin, jeho antihypertenzní účinek je potencován hydrochlorothiazidem a kombinace aliskirenu s ACEI ramipilem nebo ARB irbesartanem vedou k další redukci TK ve srovnání s monoterapií. Terapie aliskirenem, ať v monoterapii nebo v kombinaci s HCHL, ramipilem nebo irbesartanem, účinně snižuje TK a je dobře tolerována. Navíc aliskiren v kombinaci léčí neutralizuje kompenzatorní vzestup PRA, který je stimulován dosavadními antihypertenzivy, a proto se nabízí jako prospektivní látka pro optimalizaci blokady SRA u nemocných s hypertenzí. Zbývá ještě dorešit, zda tato léčebná kombinace poskytne větší ochranu pacientům před zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou.

Ve srovnání s ACEI má aliskiren méně vedlejších účinků, ale oproti ARB je méně účinný ve snížení TK, protože neblokuje degradaci bradykininu. Inhibitory reninu by mohly být indikovány do kombinace s antihypertenzivy, které zvyšují PRA, jako jsou diuretika, ACEI nebo ARB. Dále mohou být užiteční u pacientů nesnášejících ACEI, pro léčbu onemocnění, u nichž se angiotenzin II podílí na jejich patogenezi a v sekundární prevenci KV onemocnění. U mladých nemocných, bělochů s vyšší aktivitou SRAA je aliskiren účinnější než u starších a nebělošských pacientů. Další výhodou užití reninových inhibitorů pro nemocné s KV a renálními chorobami podporuje skutečnost, že aliskiren je vylučován játry bez interference s dalšími léky. Kontraindikace jsou stejné jako u ACEI a ARB, to jest těhotenství a bilaterální stenóza renálních arterií.

K definitivnímu zhodnocení přínosu této nové třídy léčiv a její širokou aplikaci pro terapii kardiovaskulárních a dalších onemocnění bude třeba prokázat její dlouhodobý efekt na

morbiditu a mortalitu, což představuje výzkumné úsilí dalších 7 až 8 let.

Podpořeno výzkumným záměrem MZO 000064165.

Literatura

1. Azizi M, Ménard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation* 2004; 109: 2492–2499.
2. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–1906.
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462.
4. Brenner BM, Cooper ME, deZeeuw et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. 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: 145–153.
6. Stanton A, Jensen C, Nussberger J et al. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003; 42: 1137–1143.
7. O'Brien E, Barton J, Nussberger J et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49: 276–284.
8. Michel JB, Guettier C, Philippe M et al. Active immunization against renin in normotensive marmosets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 4346–4350.
9. Bolis G, Fung AKL, Greer J et al. Renin inhibitors: dipeptide analogues of angiotensinogen incorporating transition-state, nonpeptidic replacements at the scissile bond. *J Med Chem* 1987; 30: 1729–1737.
10. MacFayden RJ, Jones CR, Doig JK et al. Responses to an orally active renin inhibitor, remikiren (RO-42-5892), after controlled salt depletion in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25: 347–353.

11. Ménard J, Boger RS, Mayse DM et al. Dose-dependent effects of the renin inhibitor zankiren-HCl after a single oral dose in mildly sodium-depleted normotensive subjects. *Circulation* 1995; P1: 330–338.
12. Azizi M. Renin inhibition. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 505–510.
13. Ganten D, Wagner J, Zeh K et al. Species specificity of renin kinetics in transgenic rats harboring the human renin and angiotensinogen genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7806–7810.
14. Vinson GP, Saridogan E, Puddefoot JR et al. Tissue renin-angiotensin systems and reproduction. *Human Reprod* 1997; 12: 651–662.
15. Richter WF, Whitby BR, Chou RC. Distribution of remikiren, a potent orally active inhibitor of human renin in laboratory animals. *Xenobiotica* 1996; 26: 243–254.
16. Zhang Q, Kohara K, Qui HY et al. Comparative effects of three sites of renin-angiotensin blockade on the regression of left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am J Ther* 1997; 4: 199–202.
17. Kiowski W, Beermann J, Rickenbacher P et al. Angiotensinogen versus non-angiotensinogen hemodynamic effects of converting enzyme inhibition in patients with chronic heart failure. Assessment by acute renin and converting enzyme inhibition. *Circulation* 1994; 90: 2748–2756.
18. Stanton A. Potential of renin inhibition in cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone System (JRAAS)* 2003; 4: 6–10.
19. Vaidyanathan S, Valencia J, Kemp C et al. Lack of pharmacokinetic interactions of aliskiren, a novel direct renin inhibitor for the treatment of hypertension, with the antihypertensives amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide (HCTZ) and ramipril in healthy volunteers. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1343–2356.
20. Villamil A, Chrysant S, Calhoun D et al. The novel renin inhibitor aliskiren provides effective blood pressure control in patients with hypertension when used alone or in combination with hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens* 2006; 8: Suppl A: A100.
21. Staessen JA, Li V, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; 368: 1449–1456.
22. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RT et al. Aliskiren, a novel orally active renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012–1018.
23. Dolan E, Stanton A, Thijs L et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. The Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2005; 46: 156–161.
24. Van Paassen P, de Zeeuw D, Navis G et al. Renal and systemic effects of continued treatment with renin inhibitor remikiren in hypertensive patients with normal and impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 637–643.

prof. MUDr. Karel Horký, DrSc., FACP
www.vfn.cz
e-mail: khork@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 28. 3. 2007

www.geriatrckarevue.cz