

Přímý inhibitor reninu aliskiren v léčbě kardiovaskulárních a renálních onemocnění

K. Horký

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

Souhrn: Úloha systému renin-angiotenzin-aldosteron (SRAA) při regulaci objemu a složení extracelulární tekutiny, výše krevního tlaku (TK) stejně jako při vzniku a progresi kardiovaskulárních a renálních onemocnění je studována více než 150 let. Látky blokující uzlové stupně kaskády systému SRAA, jako jsou ACE-inhibitory (ACEI), blokátory AT_1 -receptorů (ARB) a blokátory aldosteronových receptorů, významně rozšířily naše možnosti léčby těchto onemocnění. Příznivé terapeutické účinky mají však i některé nechtěné důsledky. Aplikace ACEI a ARB přerušuje fyziologickou zpětnou vazbu výdeje reninu ledvinami a vede k reaktivnímu vzestupu 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 intermediárních produktů neúplné blokády SRAA na orgánové komplikace vedl ke snaze vyvinout látky blokující již počáteční stupeň renin-angiotenzinové kaskády – tedy přímé blokátory reninu. Po dlouholetých neúspěšných pokusech se teprve v posledních letech podařilo vyvinout první nepeptidový, orálně dlouhodobě účinný inhibitor reninu, aliskiren fumarát. Aliskiren v monoterapii nebo při kombinaci s jinými antihypertenzivy (hydrochlorothiazidem, ARB, ACEI) snižuje TK v závislosti na dávce (75–600 mg/den). Aliskiren redukuje plazmatickou reninovou aktivitu (PRA) a neutralizuje hydrochlorothiazidem vyvolanou aktivaci SRAA. Podání léku jednou denně má delší než 24hodinové působení a delší přetrvávání blokádního účinku v ledvinách podporuje jeho renoprotektivní působení. Vedle výrazného antihypertenzního účinku byla v klinických studiích prokázána i řada organoprotektivních vlivů jeho příznivého účinku u srdeční hypertrofie (studie ALLAY), při léčbě srdečního selhání (studie ALOFT) a u diabetické nefropatie (studie AVOID). Aliskiren má podobně jako blokátory AT_1 -receptorů minimální nežádoucí vedlejší účinky. Do klinické praxe léčby hypertenze byl aliskiren uveden v USA v březnu roku 2007 (Tekturna®, respektive kombinační preparát TekturnaHCl®) a krátce na to jako Rasilez® v Evropské unii. U nás byla uvolněna preskripce aliskirenu (Rasilez®) od 1. 8. 2009 pro diabetology a nefrology u hypertoniků s diabetem, nefropatií a proteinurií v denní dávce 150–300 mg. Pro léčbu hypertenze je doporučován jako monoterapie nebo v kombinaci s dalšími antihypertenzivy u stavů se zvýšenou PRA, včetně jejího vzestupu po diureticích, ACEI a ARB. Aliskiren je možné použít u pacientů netolerujících ACEI, dále při onemocněních, u nichž angiotenzin II participuje na jejich patogenezi. U diabetické i nediabetické nefropatie byl zaznamenán renoprotektivní účinek vedoucí ke snížení proteinurie a ke zpomalení progresu renálního selhání. Lék má podobná omezení a kontraindikace jako ACEI a ARB, tedy těhotenství a bilaterální stenózu renálních tepen. K definitivnímu zhodnocení dosavadního kladného přínosu této nové třídy léčiv a její širokou aplikovatelnost pro terapii hypertenze a dalších kardiovaskulárních onemocnění bude třeba prokázat dlouhodobý efekt aliskirenu na morbiditu a mortalitu, stejně jako srovnání s ostatními blokátory SRAA v dlouhodobých klinických studiích, což představuje výzkumné úsilí dalších 7–8 let.

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

Úvod

Od prvního objevu presorického působku v ledvinách – reninu, který je základem „spouštěčem“ celé komplexní kaskády systému renin-angiotenzin-aldosteron (SRAA), uplynulo více než 110 let [1]. Poznávání patogenetické účasti jednotlivých stupňů SRAA na vzniku a progresi závažných a frekventních patologických stavů, jako jsou arteriální hypertenze, srdeční a renální selhání, vedlo ke snaze terapeuticky využít jejich účinné blokády. Blokáda jednotlivých stupňů kaskády SRAA (obr. 1) 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 a renálních chorob [2]. Řada rozsáhlých klinických studií prokázala, že tato léčba snižuje TK, vede k regresi hypertrofie levé komory srdeční (LK), k redukci proteinurie a zpomalení progresu renální insuficience. Blokáda SRAA snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u pacientů s chronickým srdečním selháním, se systolickou dysfunkcí LK a po akutním infarktu myokardu. Blokátory SRAA snižují

proteinurii a zpomalují progresi renální nedostatečnosti u diabetes mellitus 1. typu (ACEI), diabetes mellitus 2. typu i u nediabetických chronických nefropatií (ARB). Avšak dosáhnout optimální suprese dosavadními blokátory SRAA je obtížné, protože odbrzdění negativní zpětné vazby vede ke zvýšenému uvolňování reninu a vzestupu plazmatické reninové aktivity (PRA), větší tvorbě angiotenzinu I, následně angiotenzinu II a aldosteronu procesy závislými nebo nezávislými na ACE (escape phenomenon) se všemi patofyziologickými dopady na cílové tkáně (obr. 2).

Direct renin inhibitor aliskiren in the treatment of cardiovascular and renal diseases

Summary: The role of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in regulating the volume and composition of extracellular fluid, blood pressure (BP) as well as onset and progression of cardiovascular and renal diseases has been studied for more than 150 years. The compounds that block the vital stages of the RAAS cascade, such as ACE-inhibitors (ACEI), AT₁-receptor blockers (ARB) and aldosterone receptor antagonists, importantly extended our treatment options. However, the positive therapeutic effects of these compounds also have certain negative consequences. Administration of ACEIs and ARBs interrupts physiological feedback for renal renin release and leads to reactive elevation of circulating active renin and greater production of angiotensin I and angiotensin II with subsequent return of aldosterone secretion to the pre-treatment levels ('escape' phenomenon). These possible adverse effects of the intermediary products of incomplete RAAS blockade leading to organ complications have facilitated the efforts to develop compounds blocking the initial stages of renin-angiotensin cascade – i.e. direct renin blockers. After several years of unsuccessful attempts, the recent years have seen development of the first non-peptide, orally long-term effective renin inhibitor, aliskiren fumarate. In monotherapy or in combination with other antihypertensives (hydrochlorothiazide, ARB, ACEI), aliskiren reduces BP in a dose-dependent manner (75–600 mg/den). Aliskiren reduces plasma renin activity (PRA) and neutralises hydrochlorothiazide-induced RAAS activation. Once daily administration of the drug leads to longer than 24-hour activity and its prolonged blocking effects on the kidneys are the basis for its renoprotectivity. In addition to the significant antihypertensive effect, clinical studies also showed a range of organoprotective properties in patients with left ventricle hypertrophy (ALLAY study), heart failure (ALOFT study) and diabetic nephropathy (AVOID study). Similar to other AT₁-blockers, aliskiren has a minimum of adverse side effects. Aliskiren for hypertension therapy was launched in clinical practice in USA in 2007 (Tekturna® and combination formulation TekturnaHCl®, respectively) and shortly after that in European Union as Rasilez®. In the Czech Republic, aliskiren (Rasilez®) was released for clinical use by diabetologists and nephrologists in patients with hypertension and concomitant diabetes, nephropathy and proteinuria in doses of 150–300 mg per day on 1. 8. 2009. It is recommended as monotherapy or in combination with other antihypertensives to treat conditions with elevated PRA, including PRA elevation following diuretic, ACEI or ARB administration. Aliskiren might be used in patients who do not tolerate ACEIs as well as in patients in whom angiotensin II participates in the pathogenesis of their diseases. Renoprotective properties leading to a reduction in proteinuria and delaying renal failure progression were observed in patients with diabetic as well as non-diabetic nephropathy. The drug is the subject to similar precautions and contraindications as ACEIs and ARBs, i.e. pregnancy and bilateral renal artery stenosis. To make meaningful conclusions about the so far positive contribution of this new treatment class and its broad applicability for the therapy of hypertension and other cardiovascular diseases, it will be imperative to assess its long-term effects on morbidity and mortality as well as to compare these agents with other RAAS blockers in long-term clinical studies; this represents a research effort for another 7–8 years.

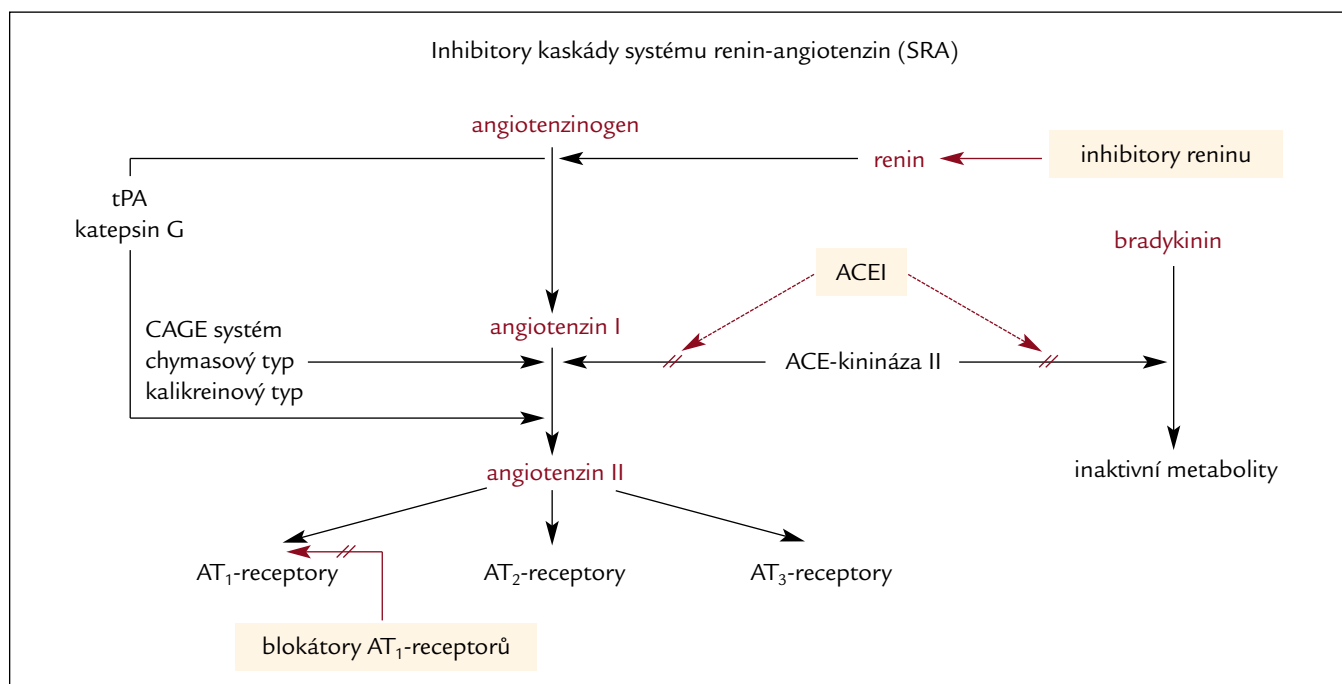
Key words: renin inhibitors – antihypertensive activity – organoprotective effects – preliminary study results – the role in hypertension treatment

Naproti tomu přímé inhibitory reninu blokují kaskádu SRAA hned na jejím počátku inhibicí reninové katalytické aktivity, a tak neutralizují jakýkoliv kompenzatorní vzestup PRA. Brání tím další nadprodukcí angioten-

zinu I a II a vývoji „escape“ fenoménu [3,4].

Klinické užití prvních inhibitorů reninu (peptidických i nepeptidických, protilátek proti reninu, pepstatinu, peptidických analog reninu nebo reni-

nového substrátu) bylo limitováno jejich malou specifitou, nízkou účinností a nevhodným farmakologickým profilem. První perorálně účinné látky jako remikiren, enalkiren, zankiren nebo CGP32860A nesplňovaly poža-



Obr. 1. Schéma kaskády systému renin-angiotenzin, místa účinku jednotlivých blokátorů (v barevných rámečcích) a jejich patofyziologické důsledky.

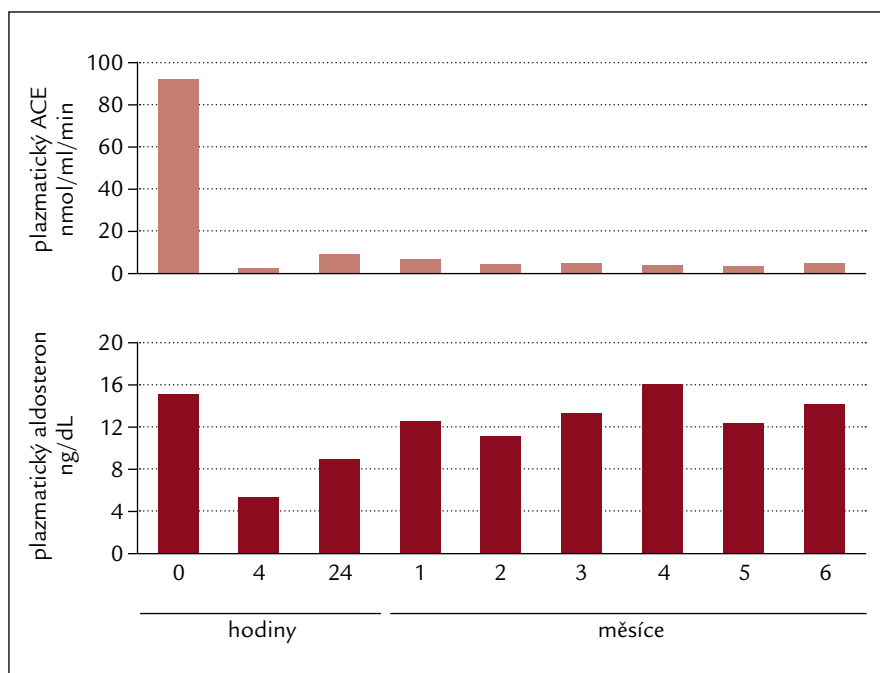
dovaná kritéria, jako jsou specifická, účinnost, farmakokinetika, cena vývoje požadovaná pro jejich širší klinické využití [5,6].

Teprve aliskiren (Rasilez®, Tekturna®) se stal prvním perorálně účinným inhibitorem reninu vhodným pro širší humánní užití, především pro léčbu hypertenze [7]. Je účinným a specifickým inhibitorem lidského reninu in vitro i in vivo, který se pevně váže a má vysokou afinitu pro renin. Je vysoce specifický pro renin lidí a primátů. Tato druhová specifická ztěžovala preklinické studie [8,9]. Přímý reninový inhibitor neovlivňuje metabolismus substance P nebo kininů, a proto na rozdíl od ACEI není léčba komplikována vznikem dráždivého kašle nebo angioneurotického edému.

Limitace prvotních perorálních reninových inhibitorů spočívala především v nízké biologické dostupnosti, přičítané špatné absorpci z gastrointestinálního traktu s velkou individuální variabilitou a výrazným „first-pass“ metabolismem. Jediným inhibitorem reninu, který dospěl až do III. fáze klinických zkoušek, byl aliskiren. Obvyklé denní dávkování aliskirenu 150–300 mg/den má minimum vedlejších účinků. Dávkování nad 300 mg je často spojeno s průjemem, protože až 98 % látky se nevstřebává ze střeva [8]. Absorpce aliskirenu je dále snižována tučnými jídly.

Farmakokinetické vlastnosti aliskirenu

Plazmatický poločas aliskirenu u zdravých dobrovolníků byl v průměru 23,7 hod, což z něj učinilo 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, celecoxib a další [7,8].



Obr. 2. Vztah plazmatických hladin angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) a aldosteronu v průběhu dlouhodobé léčby ACEI, kdy i přes pokračující inhibici ACE dochází k vzestupu aldosteronu k výchozím hodnotám (syndrom vymanění, „escape phenomenon“) (volně dle Brunnera et al).

Oproti placebo snižoval aliskiren PRA a plazmatickou koncentraci angiotenzinu II o 80 %. Po jednorázovém podání aliskirenu toto snížení PRA, plazmatických koncentrací angiotenzinu I a II a močové exkrece aldosteronu přetrvávalo až 48 hod. Aliskiren snižoval reaktivní vzestup PRA a plazmatické koncentrace angiotenzinu I a II vyvolané hydrochlorothiazidem, valsartanem a dalšími antihypertenzivy [4,10] (obr. 3).

Hemodynamický a endokrinní účinek aliskirenu

U normotenzních osob nebo primátů reninové inhibitory podané i.v. nebo orálně vedou k akutnímu a na dávce závislému potlačení PRA, plazmatické koncentrace angiotenzinu I a angiotenzinu II a k paralelnímu poklesu TK bez vzniku reflexní tachykardie. Přímá inhibice reninu působí na samém počátku aktivace kaskády SRAA, a neutralizuje tak reaktivní vzestup plazmatické reninové aktivity (obr. 4). Aliskiren v dávce 10 mg/kg ovlivňoval výši TK stejně jako valsartan nebo benazepril v dávkách 10 mg/kg. Při ambulantním monitorování TK (AMTK) byl průměrný po-

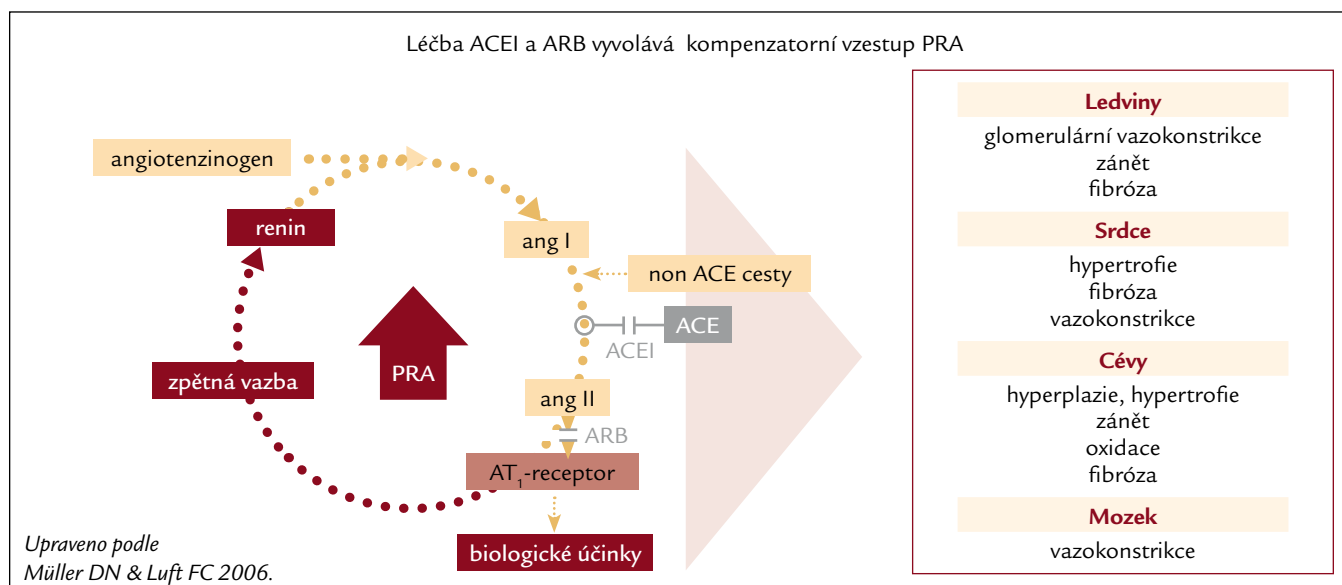
kles TK 10/7 mm Hg s podobným profilem TK jako při léčbě losartanem. Kombinace aliskirenu s hydrochlorothiazidem nebo s antihypertenzivy, stimulačními prekursorů kaskády SRAA mají výraznější antihypertenzní účinek [10,11]. Předností aliskirenu je dobrá snášenlivost, vysoká koncentrace v ledvinách a aditivní účinek na pokles TK u hypertoniků [12].

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, snižují tvorbu neointimy po cévním poranění. První experimentální práce prokázaly příznivý vliv na rozvoj aterosklerózy v karotidách a stabilizační efekt na aterosklerotické pláty [13]. Podobně jako ACEI má reninový inhibitor vazodilatační účinek, který by potenciálně mohl zlepšovat elasticitu arterií.

Ledvinné účinky

Intrarenální SRAA hraje klíčovou úlohu v regulaci krevního průtoku v ledvi-



Obr. 3. Léčba inhibitory ACE a blokátory receptorů angiotenzinu II (ARB) vyvolává zpětnou vazbou kompenzatorní vzestup PRA. V pravé části grafu v rámečku jsou schematicky shrnuty hlavní orgánové změny ovlivněné aktivitou SRA.

nách. Ve studii AVOID přidání aliskirenu u pacientů s diabetem 2. typu s hypertenzí, léčených plnou dávkou ARB, snížilo proteinurii o dalších 20%. Tento zřetelný renoprotektivní účinek byl nezávislý na míře TK snižujícího účinku, a odrážel tak pravděpodobně specifické vychytávání těchto látek ledvinami s lokální intrarenální blokádou reninu [14]. Aditivní renoprotektivní účinek nad rámec daný snížením TK se vykládá interferencí se zvýšenou katalytickou aktivitou reninu a proreninu po vazbě těchto molekul na (pro)reninové receptory. Při vazbě proreninu na (pro)reninové receptory se aktivuje jejich enzymatická aktivita a vnitřní proteolytický systém umocňuje renální postižení.

Aliskiren snižuje počet (pro)reninových receptorů v ledvinách, snižuje jejich profibrotickou aktivitu a téměř odstraňuje apoptotický efekt na kultivované podocyty [15]. Reninové inhibitory nejen blokují enzymatickou aktivitu reninu in vivo, ale mění také konformaci proreninu, modifikují metabolismus reninu a jeho vazbu na receptory. Tyto specifické vlastnosti reninových inhibitorů by mohly být potenciálně užitečné u pacientů s diabetem mellitus, u nichž koncentrace proreninu je prediktorem mikrovaskulárních

komplikací, mikroalbuminurie nebo předpokládaného přímého toxického účinku na ledviny, stejně jako podílu na vývoji myokardiální fibrózy u geneticky podmíněné hypertenze [16].

Srdeční účinky

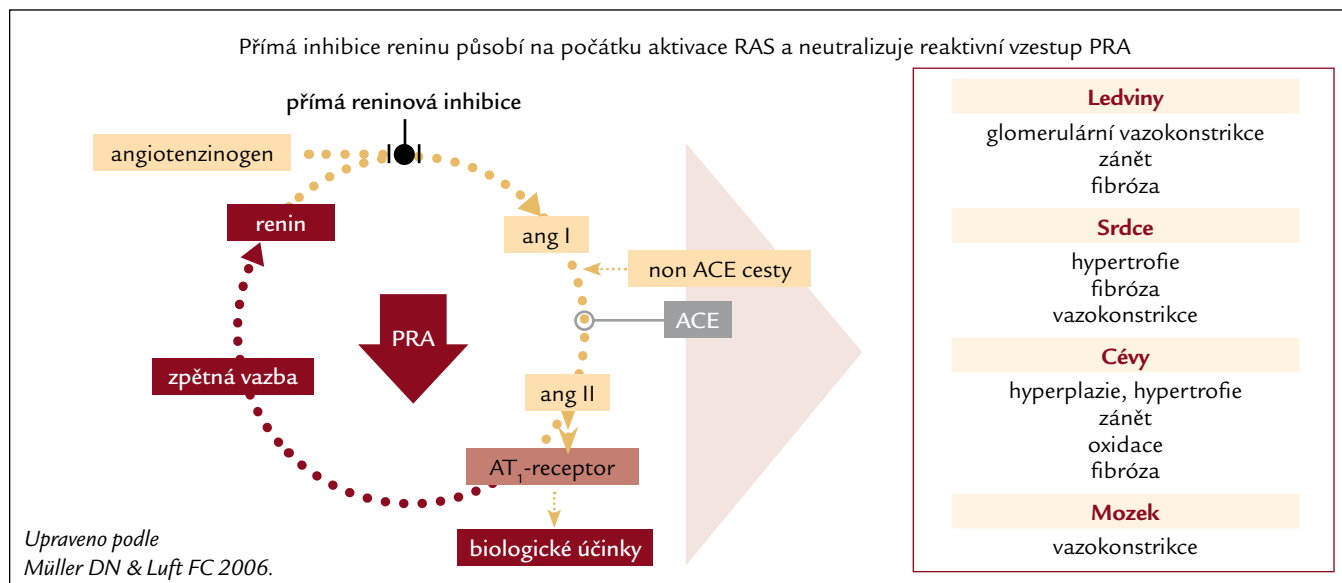
V experimentu na psech, ovčích a krysách s levostrannou srdeční slabostí měly inhibitory reninu příznivé hemodynamické účinky. Snižovaly end-diastolický tlak v levé komoře a systolické přetížení. U spontánně hypertenzních potkanů specifické inhibitory krysího reninu snižovaly TK a vyvolávaly obdobnou regresi hypertrofie LK srdeční jako ACEI nebo ARB. U zdravých jedinců aliskiren neovlivňoval srdeční repolarizaci ani vedení srdečního vzruchu [17].

U nemocných s chronickým srdečním selháním zařazených do studie ALOFT přidání aliskirenu k plné terapii ACEI (nebo ARB) a beta-blokátory vedlo u léčených pacientů ke zlepšení neurohumorálních ukazatelů srdečního selhání, především poklesu NT-proBNP a poklesu vylučování aldosteronu v moči [18]. Experimentální studie u myší prokázala, že specifická blokáda SRAA má preventivní účinek na progresi aterosklerózy. Přímá blokáda

reninu aliskirenem příznivě ovlivňuje stabilizaci plátu [13].

U **esenciální hypertenze** v prvních klinických studiích byl porovnáván antihypertenzní účinek a bezpečnost 37,5, 75, 150 a 300 mg aliskirenu 1krát denně. Aliskiren snižoval TK stejně jako losartan 100 mg/den po dobu 4 týdnů. V další studii aliskiren podávaný po dobu 8 týdnů snižoval diastolický TK v závislosti na zvyšující se dávce (150, 300 a 600 mg/den), avšak křivka závislosti na dávce nad 300 mg byla již plochá. 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 [12]. Jeho antihypertenzní účinnost je potencována kombinací s hydrochlorothiazidem (HCHL), přičemž aliskiren inhibuje HCHL vyvolaný vzestup PRA. I tato kombinace je dobře tolerována, navíc přidání aliskirenu snižuje incidenci HCHL vyvolané hypokalemie a nutnosti substituce kaliumem [8,19].

Nedávná studie kombinace aliskirenu s diuretiky, ACEI (ramipriem) nebo ARB (irbesartanem) při ambulantním monitorování krevního tlaku



Obr. 4. Přímá inhibice reninu aliskirenem působí na počátku aktivace kaskády SRAA a neutralizuje reaktivní vzestup plazmatické reninové aktivity (PRA).

prokázala nejen snížení TK, ale ve větvi, kde byl podáván aliskiren, nedošlo ke kompenzatornímu vzestupu PRA po diureticích, ramiprilu nebo irbesartanu. Aliskiren samotný v dávce 150 mg/den prokázal 24hodinovou účinnost na snížení TK, která byla potencionována podáním hydrochlorothiazidu (25 mg/den), ramiprilu (5 mg) nebo irbesartanu (150 mg) [4].

Snaha o kompletní blokádu SRAA a dosažení maximálního kardiovaskulárního a renálního příznivého účinku bývá realizována podáváním kombinací ACEI a ARB nebo podáváním ARB ve vysokých dávkách. Novou alternativou, která se nabízí pro úplnou blokádu SRAA, je kombinace těchto inhibitorů SRAA s inhibitorem reninu aliskirenem [14]. 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, bychom mohli očekávat specifický renální benefit inhibice reninu po podání orálně účinného inhibitoru reninu.

Nežádoucí účinky aliskirenu při dávkování do 300 mg/den jsou podobné placebu, nad 300 mg/den jsou mírné a přechodné. Nejčastější je průjem.

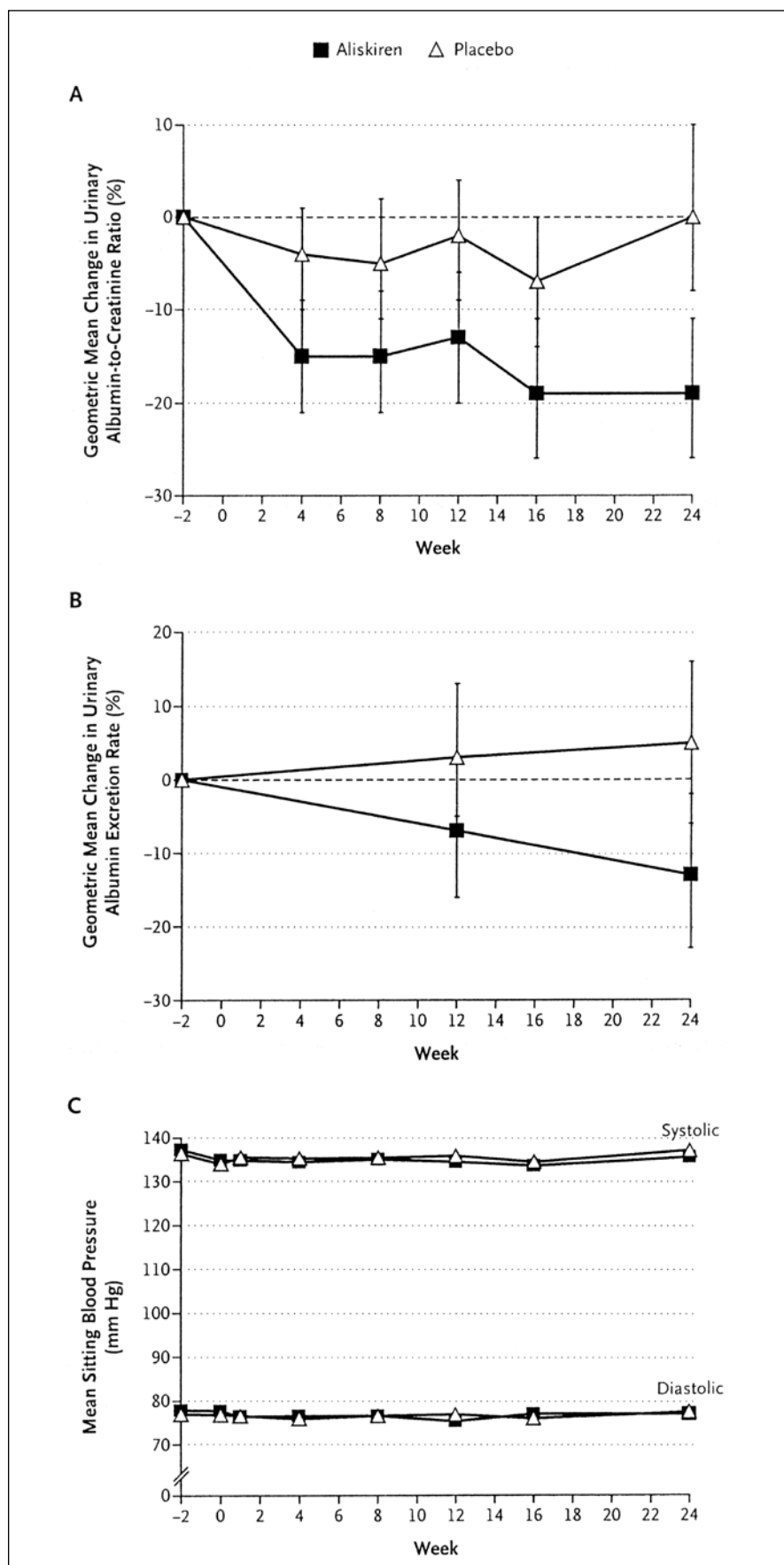
Vzhledem ke sklonu ke zvyšování plazmatické koncentrace kalia je třeba při léčbě aliskirenem kalemii pravidelně monitorovat. U pacientů s deplecí sodíku a snížením cirkulačního objemu by se na počátku léčby aliskirenem mohly objevit symptomatické hypotenze. U pacientů se sníženou funkcí ledvin je třeba postupovat opatrně. Z analogie s ostatními inhibitory SRAA se nedoporučuje podávat aliskiren těhotným a kojícím ženám [19].

Klinické studie možného příznivého vlivu aliskirenu na jednotlivé cílové orgány u hypertoniků se sledováním intermedieárních ukazatelů jejich poškození (surrogate markers of organ damages) v současné době probíhají v rámci programu ASPIRE HIGHER, který představuje nejrozsáhlejší klinickou studii v oblasti kardio-renálních onemocnění. Výsledky dokončených krátkodobých studií prokazují pozitivní zkušenosti s užitím přímých inhibitorů reninu v léčbě řady patologických stavů [14]. Ve studii ALLAY (Aliskiren in Left-Ventricular Hypertrophy trial) byli hypertenzní pacienti s hypertrofií LK srdeční (465 nemocných) randomizováni pro léčbu aliskirenem, losartanem nebo jejich kombinací. Primárním cílem bylo sledování vlivu léčby aliskirenem na regresi hy-

pertrofie LK srdeční a její geometrii měřené MRI. Výsledky studie prokázaly, že aliskiren je stejně účinný jako losartan na regresi masu levé komory srdeční. Při kombinaci léčby aliskirenem a losartanem se redukce hmotnosti LK nelišila od výsledků při monoterapii losartanem a byla nezávislá na změně TK [20].

Ve studii ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment trial) byl srovnáván vliv aliskirenu nebo placeba přidaného k optimální standardní léčbě u pacientů se srdečním selháním. Jako ukazatel tíže selhání byla sledována koncentrace NT-proBNP, resp. BNP (Brain Natriuretic Peptide) [18]. Přidání aliskirenu k základní léčbě ACEI nebo ARB a beta-blokátorů vedlo k signifikantnímu poklesu koncentrací neurohumorálních ukazatelů jako ukazatelů zlepšení tíže srdečního selhání.

Studie AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes trial) porovnává vliv aliskirenu nebo placeba přidaného k léčbě losartanem na stupeň proteinurie u diabetické nefropatie s hypertenzí [4,11]. V této studii autoři sledovali renoprotektivní účinek duální blokády SRAA přidáním aliskirenu k léčbě maximálně doporučené dávky losartanu (100 mg/den)



Obr. 5. Vliv terapie aliskirenem ve srovnání s placebem na TK, poměr albumin/kreatinin v moči, vylučování albuminu moči u nemocných s hypertenzí, diabetem a nefropatií [11].

a optimální antihypertenzní terapie u pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu s nefropatií (obr. 5) [21]. Léčba 300 mg aliskirenu ve srovnání s placebem snížila proteinurii o 20 % (poměr albuminu ke kreatininu v moči). Redukce proteinurie o 50 % nebo větší byla prokázána u 24,7 % pacientů ve skupině léčené aliskirenem ve srovnání s 12,5 % nemocných, kteří dostávali placebo. Ve výši TK byl pozorován nesignifikantní rozdíl na konci léčebné periody. Nemocní léčení aliskirenem měli tendenci k nižšímu TK (sTK o 2 mm, $p < 0,07$, dTK o 1 mm Hg, $p < 0,08$). Studie jasně prokázala renoprotektivní vliv aliskirenu u všech podskupin, který byl nezávislý na TK snižujícím účinku u nemocných s hypertenzí, diabetem typu 2 a nefropatií, kteří dostávali doporučenou renoprotektivní léčbu. Příznivý vliv aliskirenu na proteinurii u hypertenzních diabetiků se vykládá redukcí počtu pro-reninových receptorů, což snižuje profibrotickou aktivitu v ledvinách a zmenšuje apoptotický efekt kultivovaných podocytů [15]. Proto má aliskiren větší renoprotektivní účinek než ACEI. Tyto výsledky klinických studií [21–23] přispěly jistě k tomu, že v ČR byla preskripce aliskirenu uvolněna od 1. 8. 2009 pro diabetology a nefrology u hypertenzí s nefropatií a proteinurií v denní dávce 150–300 mg.

Klinické perspektivy a závěry

Doposud prováděné studie prokázaly, že nový orální účinný reninový inhibitor aliskiren snižuje TK pod dobu delší než 24 hod. Ve srovnávacích studiích s ACEI byl aliskiren účinnější ve snížení TK než ramipril a oproti ACEI měl aliskiren méně vedlejších účinků [22,23]. Aliskiren má podobnou účinnost na krevní tlak jako irbesartan a valsartan [24]. Jeho antihypertenzní účinek je potencován hydrochlorothiazidem a kombinace aliskirenu s amlodipinem, s ACEI, ramipilem nebo ARB, irbesartanem, losartanem, valsartanem a dalšími antihypertenzivy vedou k další redukci TK ve srovnání s monoterapií.

Terapie aliskirenem, ať v monoterapii, nebo v kombinaci s HCHL, ACEI nebo ARB účinně snižuje TK a je dobře tolerována [24]. Navíc aliskiren v kombinaci léčí neutralizuje kompenzační vzestup PRA, který je stimulován dosavadními antihypertenzivy, a proto se nabízí jako perspektivní látka pro optimalizaci blokády SRAA u nemocných s hypertenzí [25]. Dále mohou být přímé blokátory reninu využity u pacientů nesnášejících ACEI, pro léčbu onemocnění, u nichž se angiotenzin II podílí na jejich patogenezi a v sekundární prevenci KV onemocnění. Další výhodou užití reninových inhibitorů pro nemocné s kardiovaskulárními a renálními chorobami je skutečnost, že aliskiren je vylučován játry bez interference s dalšími léky a má zřetelný renoprotektivní účinek. Kontraindikace jsou stejné jako u ACEI a ARB, tj. těhotenství a bilaterální stenóza renálních arterií [14,19].

K definitivnímu zhodnocení přínosu této nové třídy léčiv a pro její širokou aplikaci v terapii kardiovaskulárních, renálních a dalších onemocnění bude třeba v široké klinické praxi prokázat její dlouhodobý efekt na morbiditu a mortalitu, což představuje výzkumné úsilí dalších 7–8 let.

Podpořeno výzkumným záměrem
MZO 000064165.

Literatura

1. Tigerstedt R, Bergman R. Niere und Kreislauf. Scand Arch Physiol 1898; 8: 223–271.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Shafiq MM et al. Oral direct renin inhibition: Premise, promise, and potential limitation of a new antihypertensive drug. Am J Med 2008; 121: 265–271.
6. 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; 91: 330–338.
7. Azizi M. Renin inhibition. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006; 15: 505–510.
8. Staessen JA, Li V, Richart T. Oral renin inhibitors. Lancet 2006; 368: 1449–1456.
9. Widimský J Jr, Sliva S. Aliskiren. Farmakoterapie 2009; 5: 17–23.
10. 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.
11. Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. NEJM 2008; 358: 2433–2446.
12. 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.
13. Nussberger J, Aubert JF, Bouzourene K et al. Renin inhibition by aliskiren prevents atherosclerosis progression. Comparison with irbesartan, atenolol, and amlodipine. Hypertension 2008; 51: 1306–1311.
14. Sever PS, Gradman AH, Azizi M. Managing cardiovascular and renal risk: the potential of direct renin inhibition. J Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2009; 10: 68–76.
15. Nguyen G, Delarue F, Burcklé C et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. J Clin Invest 2002; 109: 1417–1427.
16. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T et al. Nonproteolytic activation of prorenin contributes to development of cardiac fibrosis in genetic hypertension. Hypertension 2006; 47: 894–900.
17. Ayala-Somayajula S, Yeh CHM, Vaidyanathan S et al. Effects of Aliskiren, a direct renin inhibitor, on cardiac repolarization and conduction in healthy subjects. J Clin Pharmacol 2008; 48: 799–811.
18. McMurray JJV, Pitt B, Latini R et al. Effects of Oral Direct Renin Inhibitor Aliskiren in Patients With Symptomatic Heart Failure. Heart Failure (ALOFT) 2008; 1: 17–24.
19. Souček M, Fráňa P, Plachý M et al. Aliskiren. Remedia 2008; 18: 266–272.
20. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ et al. Effect of 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: 530–537.
21. Ingelfinger JR. Aliskiren and dual therapy in type 2 diabetes mellitus. NEJM 2008; 358: 2503–2505.
22. Uresin Y, Taylor A, Kilo C et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, has greater BP lowering than ramipril and additional BP lowering when combined with ramipril in patients with diabetes and hypertension. J Hypertens 2006; 24 (Suppl 4): S82.
23. Duprez D, Davis P, Botha J. The AGES Study: The effect of aliskiren vs ramipril alone or in combination with hydrochlorothiazide and amlodipine in patients > 65 years of age with systolic hypertension. Presented at the American Association Scientific Session 2008; 11th November 2008.
24. Oparil S, Yarrows S, Pater S et al. The direct renin inhibitor aliskiren in combination with valsartan provides additional blood pressure-lowering effects compared with either agent alone in patients with hypertension. J Clin Hypertens 2007; 9 (Suppl A): A174.
25. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. Circulation 2005; 111: 1012–1018.
26. Horký K. Představuje inhibitor reninu aliskiren nové výhledové možnosti v léčbě kardiovaskulárních onemocnění? Vnitř Lék 2007; 53: 364–370.

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

Doručeno do redakce: 21. 10. 2009
Přijato po recenzi: 20. 11. 2009