

## Inhibitor reninu – aliskiren. Nová látka blokující renin-angiotenzinový systém. Splní naše naděje?

Jiří Widimský

*Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny,  
Subkatetra kardiologie IPVZ, Praha, Česká republika*

Widimský J (Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Subkatetra kardiologie IPVZ, Praha, Česká republika). **Inhibitor reninu – aliskiren. Nová látka blokující renin-angiotenzinový systém. Splní naše naděje?** *Cor Vasa* 2007;49(11):408–414.

Aliskiren je prvním orálně účinným inhibitorem reninu. Jednotlivé i opěťované dávky aliskirenu vedou k vrcholu plazmatické koncentrace u zdravých dobrovolníků po 3–6 hodinách a průměrný biologický poločas činí  $40,7 \pm 10,7$  hodin po podání opěťovaných dávek. Právě tento dlouhý poločas umožňuje podávání léku jednou denně a zaručuje i dobrou ranní kontrolu krevního tlaku. Hlavní eliminační cesta – nezměněný stolicí. Jen malá část je eliminována při prvním průchodu játry. Podíl eliminace játry činí 12 %. Méně než 10 % podaného aliskirenu se vylučuje ledvinami. Není proto potřeba úpravy dávky u pacientů se zhoršenými funkcemi jater a ledvin.

Aliskiren je jen minimálně metabolizován enzymy cytochromu P450 a neinhibuje CYP izoenzymy. Nebyly zjištěny interakce aliskirenu s léky: warfarin, digoxin, hydrochlorothiazid, lovastatin, atenolol, celecoxib, cimetidin, ramipril, valsartan, metformin, amlodipin. Aliskiren může nepatrně snížit biologickou dostupnost digoxinu. Ketokonazol vede k 1,8násobnému zvýšení koncentrace aliskirenu v plazmě.

Při podávání s furosemidem byly koncentrace (AUC) furosemidu sníženy, proto je doporučeno monitorovat jeho účinky.

Klinické studie ukazují, že aliskiren podaný jednou denně snižuje krevní tlak obdobně jako standardní dávky známých blokátorů AT1. Je doporučena úvodní dávka 150 mg aliskirenu. Zvýšení dávky na 300 mg může přinést další výhody. Aliskiren 600 mg však nepřináší další výhody a tato dávka není doporučena pro klinické použití.

Není nutná úprava dávky u pacientů s mírným až středně závažným poškozením ledvin. U pacientů se závažným poškozením ledvin je nutná zvýšená opatrnost. Nejsou nutné úpravy dávky u pacientů s poškozením jater.

Spojené údaje osmi randomizovaných multicentrických studií zahrnují zkušenosti s léčbou aliskirenem u 8 570 hypertoniků. Trvání léčby v těchto studiích činilo 6–52 týdnů. Tyto údaje ukazují, že aliskiren účinně snižuje krevní tlak nezávisle na věku nemocných nebo pohlaví, je velmi dobře snášen a lze jej účinně kombinovat s většinou ostatních antihypertenziv (hydrochlorothiazid, amlodipin, ramipril, valsartan).

Jelikož antihypertenzní účinek aliskirenu není větší než antihypertenzní účinek blokátorů AT1, a navíc blokátory AT1 jsou rovněž pacienty dobře snášeny, očekávají se netrpělivě výsledky probíhajících studií. Ty by měly prokázat kardioprotektivní a nefroprotektivní účinnost aliskirenu a zodpovědět hlavní otázku, zda pravděpodobně přítomné kardioprotektivní a nefroprotektivní účinky aliskirenu předčí již známé kardioprotektivní a nefroprotektivní účinky inhibitorů ACE a blokátorů AT1.

Definitivní zařazení aliskirenu do léčby hypertenze bude záviset na výsledku uvedených probíhajících studií.

**Klíčová slova:** Inhibitory reninu – Aliskiren – Hypertenze

Widimský J (Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Division of Cardiology, Postgraduate Medical School, Prague, Czech Republic). **The new renin inhibitor aliskiren. The new drug blocking renin-angiotensin system. Will it meet the expectations?** *Cor Vasa* 2007;49(11):408–414.

Aliskiren is the first oral renin inhibitor. In healthy individuals, single and multiple doses of aliskiren result in peak plasma levels within 3–6 hours and the mean biological half-life after multiple doses is  $40.7 \pm 10.7$  hours. It is just this long half-life which makes it possible to administer the drug once daily and ensures good blood pressure control even in the morning. It is eliminated mainly unchanged in feces. Only a small proportion (12%) of aliskiren is excreted during first-pass liver metabolism in the liver, with less than 10% of aliskiren excreted via the kidneys. Hence, no dose adjustments are necessary in patients with impaired hepatic and renal function.

Aliskiren is metabolized by cytochrome P450 only to a minimal extent and does not inhibit CYP isoenzymes. No interactions of aliskiren with warfarin, digoxin, hydrochlorothiazide, lovastatin, atenolol, celecoxib, cimetidine, ramipril, valsartan, metformin, and amlodipine have been reported. Aliskiren may negligibly reduce the bioavailability of digoxin. Ketoconazole results in increases in plasma aliskiren levels by a factor of 1.8. When administered concomitantly with furosemide, the area under the curve (AUC) of furosemide was decreased; consequently, it is recommended to monitor furosemide effects.

In clinical trials, aliskiren administered once daily has been shown to reduce blood pressure in a way similar to standard doses of known AT<sub>1</sub>-receptor antagonists. The recommended starting dose of aliskiren is 150 mg. Additional benefit may be obtained by increasing the dose to 300 mg. However, as no further benefits have been shown with aliskiren at a dose 600 mg, this dose is not recommended for use in the clinical setting.

While patients with mild to moderate renal function impairment do not require dose adjustment, caution is to be exercised in patients with severe renal injury. No dose adjustments are needed in patients with impaired hepatic function.

Pooled data from eight randomized multicenter trials summarize the experience with aliskiren therapy in 8,570 hypertensive individuals. Therapy duration in these trials was 6–52 weeks. The data show aliskiren effectively reduces blood pressure independently of patient age or sex, is very well tolerated and can be effectively combined with the majority of other antihypertensive agents (hydrochlorothiazide, amlodipine, ramipril, valsartan).

As the antihypertensive action of aliskiren is not superior to that of AT<sub>1</sub>-receptor antagonists and, moreover, AT<sub>1</sub>-receptor antagonists are also well tolerated by patients, the results of ongoing trials are being awaited impatiently. The results should document the cardioprotective and nephroprotective efficacy of aliskiren and answer the main question, which is whether the potential cardioprotective and nephroprotective effects of aliskiren are superior to those already established for ACE inhibitors and AT<sub>1</sub>-receptor antagonists.

Definitive inclusion of aliskiren into the arsenal of antihypertensive agents will depend on the outcome of the above ongoing trials.

**Key words:** Renin inhibitors – Aliskiren – Hypertension

**Adresa:** prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: widimsky@seznam.cz

Již v roce 1898 pozorovali němečtí lékaři Tigerstedt a Bergmann, že extrakt z ledvin králíka vykazuje mocnou presorickou aktivitu. Tato látka byla extrahována z kůry ledvin a byla nazvána renin. Nitrožilní injekce tohoto extraktu vykazovala presorický účinek. O století později se zjistil fyziologický i patofyziologický význam reninu.

### Objev inhibitorů ACE

V roce 1940 zjistili Page a Hemler, že látka nazývaná renin vyžaduje k presorické reakci přítomnost další látky přítomné v plazmě. O patnáct let později našel Ferreira v extraktu jedu hada *Bothrops jararaca* některé složky, které inhibovaly konvertující enzym angiotenzinu a snižovaly tlak krve (TK). V roce 1971 byl syntetizován první inhibitor ACE – teprotid, účinný jen parenterálně. V roce 1975 byl vyvinut ve Squibbově Institutu v Princetownu v New Jersey první perorálně účinný inhibitor ACE – captopril.<sup>(1)</sup>

První inhibitor ACE bez sulfhydrylové skupiny, enalapril, byl schválen ke klinickému použití v USA v prosinci 1985 pro stejné indikace jako u captoprilu; ramipril pak vznikl rovněž v 80. letech. Perindopril byl syntetizován v roce 1982 ve francouzské firmě Servier. Spirapril byl poprvé popsán v roce 1987. V 90. letech se objevily další inhibitory ACE – cilazapril, fosinopril, moexipril a trandolapril. Výhodou lisinoprilu, perindoprilu, ramiprilu, spiraprilu a trandolaprilu je dlouhodobé působení, umožňující dávkování jednou denně.

V roce 1988 byly inhibitory ACE doporučeny zprávou Joint National Committee jako jedna ze skupin léků první linie (včetně diuretik, antagonistů kalcia a betablokátorů) v léčbě esenciální hypertenze.

Dalším kvantitativním skokem v pochopení inhibitorů ACE bylo poznání tkáňového renin-angiotenzinového systému; inhibitory ACE působí na mnoha místech (ovlivňují např. arteriolární rezistenci, žilní kapacitní cévy a působí i v mozku, kde regulují sympatický nervový systém). Tyto parakrinní a snad i autokrinní a intrakrinní funkce se zdají být významnými tkáňovými mechanismy.

### Objev blokátorů AT<sub>1</sub>

V 90. letech minulého století byla zařazena do léčby další skupina léků ovlivňujících renin-angiotenzi-

nový systém – blokátory receptorů typu AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (sartany). Blokáda receptorů AT<sub>1</sub> zabraňuje vazokonstrikci, snižuje tvorbu aldosteronu, brání retenci soli a vody a vede k regresi hypertrofie levé komory srdeční při hypertenzi. Na rozdíl od inhibitorů ACE nevede blokáda receptorů AT<sub>1</sub> k inhibici kininázy, a tím ke zvýšení koncentrace bradykininu. Sartany jsou velmi dobře snášeny, lépe než inhibitory ACE.

### Inhibitory reninu

Reninový systém lze inhibovat různým způsobem. Bühler a spol.<sup>(2)</sup> již před 35 lety jako první ukázali, že betablokátory snižují sekreci reninu z juxtaglomerulárního aparátu a mohou být účinné ve snižování krevního tlaku u renin-dependentní hypertenze – snižují krevní tlak. Betablokátory tak rovněž patří mezi látky ovlivňující renin-angiotenzinový systém.

Dlouho existovala snaha zablokovat renin-angiotenzinový systém hned na počátku kaskády systému inhibicí reninu. V nedávné době pak byly identifikovány reninové receptory lokalizované v ledvinách a v cévách.<sup>(3)</sup>

Lidský renin je aspartylproteáza se 340 aminokyselinami a molekulární hmotností 40 000 daltonů. Renin vzniká z preproreninu, jenž obsahuje 406 aminokyselin; odštěpením 23 aminokyselin vzniká prorenin, dalším odštěpením 43 aminokyselin vzniká účinný renin obsahující 340 aminokyselin.

Prorenin je tvořen juxtaglomerulárními granulačními epiteloidními buňkami v ledvinách, naléhajícími na preglomerulární ledvinné tepénky (vas afferens) v juxtaglomerulárním aparátu. Je syntetizován jako prorenin a je aktivován odstraněním N-terminálního prvosegmentu 43 aminokyselin. Prorenin je také secernován do krve. Poměr plazmatického proreninu k reninu činí normálně kolem 9 : 1, ale kolísá při chorobných stavech a během farmakologické léčby. I prorenin se vylučuje do krve.

Celkový obsah reninu v plazmě tvoří prorenin a renin. Je třeba rozlišovat PRA-plazmatickou reninovou aktivitu, která značí enzymatickou aktivitu plazmatického reninu (stupeň tvorby angiotenzinu I) a PRC – plazmatickou koncentraci reninu, značící koncentraci reninu (bez proreninu) v plazmě.<sup>(4,5)</sup> Ta se někdy nazývá „aktivní renin“.

Za fyziologických stavů PRA a PRC dobře korelují, ale při specifické inhibici reninu PRA klesá, zatímco

PRC stoupá, protože juxtaglomerulární buňky tvoří více reninu jako reakci na pokles angiotenzinu II.<sup>(4,5)</sup>

*Tvorba reninu se zvyšuje:*

- při poklesu krevního tlaku, kdy pokles průtoku aferentní arterioulou stimuluje zvýšené vyplavování reninu (například při srdečním selhání);
- mechanismem macula densa (snížení průtoku NaCl oblastí macula densa vede také ke zvýšenému vyplavování reninu (například při sníženém objemu extracelulární tekutiny – při dehydrataci, krvácení a diuretické léčbě);
- cestou beta-adrenergických receptorů (vylučování noradrenalinu z postganglionálních nervových zakončení a aktivace beta-1 receptorů v oblasti juxtaglomerulárních buněk stimuluje zvýšené vyplavování reninu.

Tvorbu reninu zvyšují i prostaglandiny ( $E_2$ ,  $I_2$ ), jeho tvorbu snižuje naopak atriální natriuretický peptid. Sekreci reninu snižují též inhibitory syntézy prosta-

ké kaskády, jež zahrnuje bradykinin, NO, cyklický guanozinmonofosfát (cGMP) a jiné receptory angiotenzinu II.

Účast renin-angiotenzin-aldosteronového systému v kontrole krevního tlaku kolísá mezi jedinci a závisí na řadě faktorů. Nejznámějším je přívod sodíku ovlivňující stav renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Nízký příjem sodíku stimuluje renin, naopak zvýšený příjem natria inhibuje renin.

Základní hypotéza o tom, že změny krevního tlaku jsou ovlivněny plazmatickou koncentrací angiotenzinu II, se spíše prokazuje za stavů, které vedou ke stimulaci uvolnění reninu, jakými jsou dieta s nízkým obsahem soli, léčba diuretiky nebo renovaskulární hypertenze.

Existuje již řadu let snaha po soustředění se na blokádu iniciálního stupně kaskády renin-angiotenzinového systému, tj. na inhibici reninu.

*Tabulka I* ukazuje účinek inhibitorů reninového systému na enzymy, substráty a konečné produkty.<sup>(6)</sup>

Bylo sice vytvořeno několik inhibitorů reninu, například enalkiren, remikiren, zankiren, ciprokiren a terlakiren. Tyto látky ale neměly vesměs žádoucí

**Tabulka I**  
Účinek inhibitorů reninového systému na enzymy, substráty a konečné produkty<sup>(6)</sup>

	<b>Enzymy</b>			<b>Substráty</b>		<b>Konečné produkty</b>	
	<b>PRA</b>	<b>PRC</b>	<b>angiotenzinogen</b>	<b>angiotenzin I</b>	<b>bradykinin</b>	<b>angiotenzin II</b>	<b>aldosteron</b>
Betablokátory	Snižuje	Snižuje	DC	DC	DC	DC	DC
Inhibitory reninu	Snižuje	+	DC	snížuje	DC	snížuje	snížuje
Inhibitory ACE	+	+	Snižuje	+	+	snížuje	snížuje
Blokátory AT1	+	+	Snižuje	+	DC	+	snížuje
Inhibitory ACE + blokátory AT1	++	++	Velmi snižuje	++	+	DC	snížuje
Inhibitory reninu + blokátory AT1	snížuje	++	DC	DC	DC	DC	velmi snižuje

+ – zvyšuje, PRA – enzymatická aktivita plazmatického reninu, tj. stupeň tvorby angiotenzinu I, PRC – plazmatická koncentrace reninu nezahrnující prorenin (PRC se také označuje jako cirkulující aktivní renin), DC – údaje neexistují

glandinů (například indometacin), betablokátory a již existující inhibitory reninu. Enzym renin po uvolnění z ledvin působí na substrát alfa-2 globulin angiotenzinogen, který je syntetizován v játrech (částečně i v dalších orgánech, např. v centrální nervové soustavě, kardiomyocytech a ledvinách).

Angiotenzinogen je alfa-2 globulin složený ze 452 aminokyselin. Tvorba angiotenzinogenu se zvyšuje působením kortikosteroidů, tyreoidálních hormonů a angiotenzinu II. Jeho tvorba se zvyšuje i v těhotenství a u žen používajících antikoncepci na bázi estrogenů.

Hlavním regulátorem vzniku angiotenzinu II, a tím i aktivity celého systému renin-angiotenzin-aldosteron, je uvolňování reninu. Angiotenzin II vede ke kontrakci arterií jednak sám, jednak stimulací tvorby endotelinu. Tím se zvyšuje periferní cévní odpor.

Během chronické léčby inhibitory ACE stoupá koncentrace angiotenzinu II a vazodilatační aktivita bradykininu stimuluje uvolňování NO. Blokátory AT1 stimulují potenciálně fungující receptory AT2, což může také vést k tvorbě vazodilatační a natriuretic-

farmakokinetické vlastnosti (zejména biologickou dostupností), tudíž měly i omezenou účinnost.

V posledních letech byl vytvořen nový inhibitor reninu – *aliskiren*. Jedná se o první orálně účinný inhibitor reninu. Renin vykazuje vysokou specifitu pro angiotenzinogen. Naproti tomu inhibitory ACE neovlivňují jen angiotenzin, ale také i jiné peptidy jako bradykinin, což vyvolává nežádoucí účinky při jejich užívání.

Aliskiren vykazuje vysokou afinitu pro renin u primátů, ale je méně aktivní vůči reninu u psů, potkanů, králíků, prasat a koček. Rovněž remikiren i zankiren snižují v experimentu krevní tlak, ale snížení tlaku trvá po 24 hodinách pouze po aliskirenu.

*Studie aliskirenu u lidí*

Aliskiren /2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-carbamoyl-2-methylpropyl)-5-amino-4-hydroxy-2,7-diisopropyl-8-/4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)phenyl/ – octanamid hemifumarát představuje nejrozvinutější formu orálně účinného nepeptidického nízkomolekulárního inhibitoru reninu.<sup>(4,5)</sup> Jeho molekulární váha činí

609,8 g/mol. Je vysoce rozpustný ve vodě a v biologických tekutinách. Jeho nepeptidová molekula je vhodná pro perorální podání.

#### Farmakokinetika

Po požití dosahuje vrcholové koncentrace po 3–6 hodinách, plazmatický poločas činí 40,7 hod.  $\pm$  10,7 hod.<sup>(7)</sup> Právě tento dlouhý poločas umožňuje podávání léku jednou denně a zaručuje i dobrou ranní kontrolu krevního tlaku. Hlavní eliminační cesta – nezměněný stolici. Jen malá část je eliminována při prvním průchodu játry. Podíl eliminace játry činí 12 %. Méně než 10 % podaného aliskirenu se vylučuje ledvinami. Není proto potřeba úpravy dávky u pacientů se zhoršenými funkcemi jater a ledvin. Biologická dostupnost činí 2,6 %. Farmakokinetika aliskirenu je obdobná u zdravých dobrovolníků jako u pacientů s diabetes mellitus 2. typu.<sup>(7)</sup>

U zdravých dobrovolníků byl aliskiren v dávkách 40–640 mg dobře snášen<sup>(8,9)</sup> a vedl ke snížení plazmatické reninové aktivity a ke snížení aktivních koncentrací peptidů angiotenzinu. Aliskiren se váže středně silně na plazmatické proteiny. Jako nepravděpodobná se jeví interakce mezi metabolity aliskirenu a léky metabolicky zpracovávanými lidskými cytochromy.

Aliskiren je jen minimálně metabolizován enzymy cytochromu P450 a neinhibuje izoenzymy CYP. Nebyly zjištěny interakce aliskirenu s léky: warfarin, digoxin, hydrochlorothiazid, lovastatin, atenolol, celecoxib, cimetidin, ramipril, valsartan, metformin, amlodipin. Aliskiren může nepatrně snížit biologickou dostupnost digoxinu. Ketokonazol vede k 1,8násobnému zvýšení koncentrace aliskirenu v plazmě.

Při podávání s furosemidem byly koncentrace (AUC) furosemidu sníženy, proto je doporučeno monitorovat jeho účinky.

Není nutná úprava dávky u pacientů s mírným až středně závažným poškozením ledvin. U pacientů se závažným poškozením ledvin je nutná zvýšená opatrnost. Nejsou nutné úpravy dávky u pacientů s poškozením jater.

Nussberger a spol.<sup>(10)</sup> ve dvojité slepé trojnásobně překřížené studii sledovali léčbu aliskirenem u normotenzních zdravých osob s příjmem natria 100 mmol/denně po 8 dnů (dávky 40–640 mg v roztoku). Aliskiren vedl k inhibici PRA způsobem odvislým od dávky, potlačoval tvorbu plazmatického angiotenzinu I a angiotenzinu II a snížil koncentrace aldosteronu v plazmě i v moči. Hormonální účinky 160 mg aliskirenu v roztoku byly ekvivalentní dávce 20 mg tablety enalaprilu.

Krevní tlak a tepová frekvence nebyly ovlivněny u těchto normotenzních osob na dietě 100 mmol natria denně ani aliskirenem ani enalapilem.

#### Klinické studie u hypertoniků

Azizi a spol.<sup>(11)</sup> zjistili, že kombinace 300 mg aliskirenu se 160 mg valsartanu zabrání zvýšení PRA a zvýšení plazmatické koncentrace angiotenzinu I a angiotenzinu II, ke kterému dochází při léčbě samotným valsartanem. I nižší dávky – 150 mg aliskirenu a 80 mg valsartanu – měly větší účinek na plazmatickou reninovou aktivitu a aldosteron v moči než monoterapie 160 mg valsartanem.

Stanton a spol.<sup>(12)</sup> porovnali antihypertenzní účinek a bezpečnost aliskirenu (dávky 37,5, 75, 150

a 300 mg) podaného jednou denně jako orální kapsle s účinkem blokátoru AT1 losartanu v dávce 100 mg. Jednalo se o randomizovanou dvojité slepou paralelní studii, které se účastnilo 226 pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí. Ve studii vedl aliskiren k poklesu ambulantního systolického TK a k poklesu PRA, při čemž velikost poklesu závisela na dávce. Ambulantně sledovaný denní systolický tlak poklesl obdobně po aliskirenu v dávce 75, 150 a 300 mg denně jako po 100 mg losartanu.

Gradman a spol.<sup>(13)</sup> porovnali účinek aliskirenu (150, 300 nebo 600 mg denně) a blokátoru AT1 irbesartanu (150 mg denně) v randomizované dvojité slepé placebem kontrolované paralelní 8týdenní studii u 652 pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí. Aliskiren významně snížil kazuální „trough“ diastolický TK vsedě, při čemž velikost poklesu souvisela s dávkou. Křivka dávka – účinek však byla plochá. Dávka aliskirenu 150 mg měla obdobný účinek jako 150 mg irbesartanu. Dávka 300 mg aliskirenu měla poněkud větší antihypertenzní účinek než dávka 150 mg irbesartanu. Je však třeba zdůraznit, že další zvyšování dávky aliskirenu se zatím nejvíce účelné, protože vztah dávky a antihypertenzního účinku se u dávky 300 mg výrazně oploštuje.

Tyto předběžné klinické studie ukazují, že aliskiren podaný jednou denně snižuje krevní tlak obdobně jako standardní dávky známých blokátorů AT1.

Aliskiren 150 mg je doporučená úvodní dávka. Zvýšení dávky na 300 mg může přinést další výhody. Aliskiren 600 mg nepřináší další výhody a tato dávka není doporučena pro klinické použití.

Villamil a spol.<sup>(14)</sup> porovnali aliskiren s hydrochlorothiazidem u 2 276 pacientů. Porovnali účinnost 150 mg a 300 mg aliskirenu s následujícími dávkami hydrochlorothiazidu 6,25 mg, 12,5 mg a 25 mg. Aliskiren 300 mg snižoval mírně systolický i diastolický tlak v porovnání s hydrochlorothiazidem v dávce 25 mg; nevykazoval větší účinnost než hydrochlorothiazid, jejich kombinace však vedla k většímu poklesu krevního tlaku.

Snížení plazmatické reninové aktivity, ke které dochází při léčbě aliskirenem i při kombinaci aliskirenu a hydrochlorothiazidu přetrvávalo až měsíc po náhlém vysazení léku.

Spojené údaje 8 randomizovaných, multicentrických studií zahrnují zkušenosti s léčbou aliskirenem u 8 570 hypertoniků.<sup>(15)</sup> Trvání léčby v těchto studiích činilo 6–52 týdnů. Tyto údaje ukazují, že aliskiren účinně snižuje krevní tlak nezávisle na věku nemocných nebo pohlaví, je velmi dobře snášen a lze jej účinně kombinovat s většinou ostatních antihypertenziv s výjimkou blokátorů AT1.<sup>(15)</sup> Aliskiren účinně snižuje krevní tlak, přičemž účinek je závislý na dávce aliskirenu až do dávky 300 mg. Další zvýšení dávky

**Tabulka II**  
Spojená analýza 8 prospektivních multicentrických studií s aliskirenem<sup>(15)</sup>

Cíl	Placebo	Aliskiren
Nežádoucí účinky	40,2 %	39,8 %
Přerušeni léčby vlivem nežádoucích účinků	3,5 %	1,9 %



aliskirenu na 600 mg již k výraznějšímu poklesu krevního tlaku nevede. *Tabulka II* ukazuje tyto výsledky.

Výsledky této analýzy ukazují velmi dobrou snášenlivost aliskirenu, protože přerušeni léčby vlivem nežádoucích účinků bylo obdobné jako v placebové skupině. Nejčastější nežádoucí účinky vyskytující se u  $\geq 2$  % pacientů byly: bolesti hlavy, nazofaryngitida a průjem.

#### *Aliskiren u diabetiků s hypertenzí*

Nové údaje klinických studií fáze III ukázaly, že aliskiren je účinným antihypertenzivem u diabetiků s hypertenzí, a to jak ve formě monoterapie, tak v kombinaci s ramiprilem.

Na kongrese Evropské společnosti pro hypertenzi v Madridu v roce 2006 ukázala studie Uresina a spol.<sup>(16)</sup> že kombinační léčba aliskirenu s ramiprilem poskytuje větší antihypertenzní účinek než monoterapie každým z uvedených dvou antihypertenziv. Aliskiren navíc snižoval systolický tlak více než ramipril. Studie také naznačila, že léčba touto kombinací snižuje výskyt kašle působený monoterapií ramiprilem. Výskyt kašle činil 1,8 % při léčbě kombinací obou látek a 4,7 % při léčbě monoterapií ramiprilem.

Studie zahrnovala 837 nemocných s diabetem a hypertenzí. Tito pacienti jsou vysoce riziková a vyžadují radikální snížení TK. Pacienti byli randomizováni do 3 skupin – samotný ramipril, samotný aliskiren a kombinace obou látek. Léčba byla zahájena dávkou 5 mg ramiprilu nebo 150 mg aliskirenu po 4 týdny a pak dávka obou látek zdvojnásobena po další 4 týdny.

Možné riziko kombinace dvou inhibitorů renin-angiotenzin-aldosteronového systému je potenciální, například úplná inhibice tohoto systému, zvláště za situací, kde krevní tlak a funkce ledvin závisí na reninu, jako tomu může být u starších pacientů nebo pacientů se sodíkovou deplecí, dále u pacientů léčených inhibitory cyklooxygenázy, u pacientů se stenózou ledvinné tepny a u pacientů během anestezie může být nevýhodné.<sup>(4)</sup> Kombinace dvou inhibitorů renin-angiotenzinového systému zvyšuje také riziko hyperkalemie a anémie, zejména u pacientů s renální insuficiencí.

V jiné randomizované paralelní studii byli pacienti s mírnou až středně těžkou hypertenzí léčeni 5 mg amlodipinu a ti, jejichž diastolický tlak byl vyšší než 90 mm Hg byli randomizováni na léčbu 5 mg amlodipinu, 10 mg amlodipinu nebo přidání aliskirenu k amlodipinu.<sup>(17)</sup> Aliskiren významně dále snížil krevní tlak u pacientů léčených 5 mg aliskirenu, ale nevýznamně u pacientů léčených 10 mg amlodipinu. Kombinace amlodipinu s aliskirenem byla provázena nižším výskytem periferních otoků než monoterapie amlodipinem.

O'Brien a spol.<sup>(18)</sup> ukázali, že aliskiren snižuje krevní tlak a potlačuje PRA v kombinaci s thiazidovým diuretikem, inhibitorem ACE i blokátorem AT1.

Aliskiren snižuje krevní tlak po dobu 24 hodin jak ukázala studie, používající 24hodinové monitorování krevního tlaku.<sup>(19)</sup>

Nedávno dokončená studie ukázala, že kombinace valsartanu s aliskirenem snižuje krevní tlak více než monoterapie valsartanem nebo aliskirenem.<sup>(20)</sup> V této studii bylo 1 797 pacientů s obtížně léčitelnou hypertenzí randomizováno do čtyř ramen: aliskiren 300 mg,

valsartan 320 mg, kombinace aliskirenu 300 mg s valsartanem 360 mg a placebo. Kombinace maximální dávky valsartanu a aliskirenu vedla k většímu poklesu krevního tlaku než monoterapie aliskirenem nebo valsartanem. Výskyt hyperkalemie (kalium  $\geq 5,5$  mmol/l) byl poněkud vyšší u kombinační léčby (4 % vs. 2 % u monoterapie a 3 % v placebové větvi). Avšak závažná hyperkalemie (kalium  $\geq 6$  mmol/l) byla pozorována jen u 2 pacientů léčených kombinací aliskirenu a valsartanu oproti 5 pacientům ve větvi léčené monoterapií valsartanem.

V jiné 8týdenní, dvojité slepé multicentrické a multifaktoriální studii<sup>(21)</sup> byl porovnáván antihypertenzní účinek aliskirenu v monoterapii (dávky 75 mg, 150 mg, 300 mg), valsartanu v monoterapii (dávky 80 mg, 160 mg, 320 mg) a kombinací valsartanu s aliskirenem (dávky 75/80 mg, 150/160 mg nebo 300/320 mg) s placebem a také s kombinací valsartanu s hydrochlorothiazidem (160/12,5 mg). Nedostatkem této studie byl poměrně velký antihypertenzní účinek placeba. Nicméně lze říci, že kombinace aliskirenu s valsartanem nesnižovala krevní tlak více než kombinace valsartanu s hydrochlorothiazidem.

Kombinace aliskirenu s blokátorem AT1 (a podobně s inhibitorem ACE) se jeví teoreticky zajímavá proto, že aliskiren může neutralizovat kompenzatorní zvýšení PRA a angiotenzinu II stimulované blokátorem AT1 nebo inhibitorem ACE. Je možné, že lepší výsledky by mohly být zjištěny u pacientů s hypertenzí provázenou vysokou PRA.

Podle Aziziho a spol.<sup>(4)</sup> jsme vstoupili do éry, kdy se již neptáme, zda inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému přináší léčebný účinek, ale ptáme se, jaká je optimální inhibice tohoto systému.

Hlavní výhodou inhibitoru reninu aliskirenu oproti inhibitorům ACE a blokátorům AT1 je skutečnost, že při jeho použití klesá plazmatická reninová aktivita a dále, že angiotenzin I a angiotenzin II nestoupají (při léčbě dosavadními látkami ovlivňujícími renin-angiotenzinový systém) avšak naopak plazmatické koncentrace angiotenzinu I a angiotenzinu II stoupají.<sup>(4)</sup> Výhodou aliskirenu je jeho velmi dobrá snášenlivost.

#### *Otevřené otázky*

Messerli a Re v roce 2007<sup>(22)</sup> se právem ptají: potřebujeme další blokátor renin-angiotenzin-aldosteronového systému? Sealey a Laragh<sup>(23)</sup> upozorňují na skutečnost, že analýza 6 studií zahrnující více než 5 000 pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí neukázala větší antihypertenzivní účinnost aliskirenu oproti inhibitorům ACE, blokátorům AT1 i thiazidovým diuretikům. Upozorňují také na možné negativní působení reaktivního zvýšení plazmatické koncentrace reninu v průběhu léčby aliskirenem. Přejí si studie účinnosti aliskirenu u pacientů s hyperaktivním reninovým systémem, jako jsou těžká hypertenze a renovaskulární hypertenze.

Celá řada studií probíhá. Ty by měly prokázat kardioprotektivní a nefropotektivní účinnost aliskirenu a zodpovědět hlavní otázku, zda pravděpodobně přítomné kardioprotektivní a nefropotektivní účinky aliskirenu předčí již známé kardioprotektivní a nefropotektivní účinky inhibitorů ACE a blokátorů AT1.

Právě dokončená studie ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment trial)<sup>(24)</sup> randomizova-

**Tabulka III**  
Studie ALOFT. Vliv aliskirenu na laboratorní parametry u srdečního selhání

Parametr	Aliskiren, n = 156	Placebo, n = 146	P
Plazmatická reninová aktivita (ng/ml/hod.)	- 5,71	- 0,97	< 0,0001
BNP (pg/ml)	- 61	- 12,2	0,016
NT-proBNP	- 243,6	+ 761,7	0,0106
Aldosteron v moči (nmol/d)	- 9,2	- 7,0	0,015

la 302 pacientů se stabilizovaným srdečním selháním stadia NYHA II–IV s probíhající nebo předchozí hypertenzí a zvýšením BNP (mozkový natriuretický peptid) nad 100 pg/ml k léčbě 150 mg aliskirenu nebo placebo. Pacienti museli být léčeni betablokátozem a inhibitory ACE nebo blokátorem AT1. Téměř všichni pacienti byli ve stadiu NYHA II–III. Po 12 týdnech léčby došlo u pacientů léčených aliskirenem k významnému poklesu plazmatické reninové aktivity, BNP i NT-proBNP a aldosteronu v moči (tabulka III).

Echokardiografická část studie ukázala významné zlepšení parametrů mitrální insuficience ( $p = 0,0006$ ) a plicního tlaku levé komory ( $p = 0,047$ ). Studie byla menší rozsahem, proto nemohl být hodnocen dopad aliskirenu na klinické příhody.

#### *Závěrem uvádím přehled probíhajících studií*

Ve studii nefroprotektivity – *AVOID* (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes trial) se porovnává u 496 pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus 2. typu a proteinurií vliv losartanu, aliskirenu nebo jejich kombinace (vs. placebo) během 6měsíční léčby, léčených již blokátorem AT1 losartanem. Primárním cílem je procentuální snížení poměru albumin v moči/kreatinin.

Aliskiren u hypertrofie levé komory – studie *ALLAY* (Aliskiren in Left Ventricular Assessment of Hypertrophy).

Jde o 34týdenní studii, jež porovnává léčbu aliskirenem v dávce 300 mg s blokátorem AT1 losartanem v dávce 100 mg a také zkoumá vliv kombinace obou látek na hypertrofii levé komory u hypertoniků. Hlavním cílem je sledování regrese hypertrofie levé komory srdeční a její geometrie zobrazovaná magnetickou rezonancí. Studie zahrnuje 480 pacientů s hypertenzí a hypertrofií levé komory srdeční.

Výsledky těchto dvou studií budou známy ve druhé polovině 2007.

Studie *AVANT-GARDE TIMI* (Effect of Aliskiren on BNP on Post-Acute Coronary Syndrome Patients) sleduje účinnost a bezpečnost aliskirenu a valsartanu na BNP u pacientů po akutním koronárním syndromu.

Další studie:

Studie *ALTITUDE* (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetic Nephropathy) bude probíhat v příštích 5–7 letech. Sleduje sekundární prevenci diabetické nefropatie.

Studie *ASPIRE* zkoumá účinek aliskirenu na remodelaci levé komory u pacientů po akutním infarktu myokardu.

Studie *ASCENT* sleduje účinnost a bezpečnost aliskirenu u diastolického srdečního selhání u starších pacientů.

Studie *AGELESS* porovnává aliskiren s ramiprilem z hlediska antihypertenzní účinnosti a bezpečnosti u starších pacientů s esenciální hypertenzí.

#### **Co lze říci závěrem?**

Domnívám se, že lze uvítat každou novou anti-hypertenzní látku. Její definitivní zařazení do léčby hypertenze bude záviset na výsledku uvedených probíhajících studií. Dnes již víme, že aliskiren představuje antihypertenzní látku s velmi dobrou snášenlivostí. Velmi dobrou snášenlivost však také vykazují blokátory AT1. Jelikož antihypertenzní účinnost není větší než inhibitorů ACE a blokátorů AT1, přáli bychom si vědět, zda nefroprotektivní a kardioprotektivní vlastnosti aliskirenu budou stejné nebo ještě lepší než uvedených látek blokujících renin-angiotenzin-aldosteronový systém.

#### **LITERATURA**

1. Widimský J. 50 let historie léčby hypertenze. Praha. Triton, 2001:159.
2. Bühler FR, Laragh JH, Baer L, et al. Propranolol inhibition of renin secretion: a specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive disease. *New Engl J Med* 1972;287:1209–14.
3. Nguyen G, Burckle CA. The prorenin receptor: biology and functional significance. *Bull Acad Natl Med* 2004; 188:621–8; Discussion 628–9.
4. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens* 2005;24:243–56.
5. Kelly DJ, Wilkinson-Berka JL, Gilbert RE. Editorial commentary. Renin inhibition. New potential for an old therapeutic target. *Hypertension* 2005;46:471–2.
6. Staessen JA, Li V, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006;368:1449–56.
7. Zhao Ch, Vaidyanathan S, Ching-Ming Y, Maboudian M, Dieterich HA. Aliskiren exhibits similar pharmacokinetics in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol* 2006;45:1125–34.
8. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308:698–705.
9. Fischer ND, Hollenberg NK. Renin inhibition: What are the therapeutic opportunities? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:592–9.
10. Nussberger J, Wuezzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension* 2003;39:E1–E8.
11. Azizi M, Medard J, Bissery A, et al. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II – renin feedback interruption. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3126–33.
12. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an

- oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003;42:1137–43.
13. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, et al. Aliskiren, a novel, orally-effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability similar to an AT1-receptor blocker in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012–8.
  14. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, et al. Renin inhibitor with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007;25:217–26.
  15. Weir M, Bush C, Zhang J, et al. Antihypertensive efficacy and safety of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis. *World Congress of Cardiology* 2006; September 2–6, 2006, Barcelona, Spain. *Eur Heart J* 2006;1796 [Abstract].
  16. Uresin Y. 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. *European Society of Hypertension. 16th European Meeting on Hypertension*, June 12–15, 2006, Madrid, Spain.
  17. Munger MA, Drummond W, Essop MR, et al. Aliskiren add-on to amlodipine provides significant additional blood pressure lowering without increased edema associated with doubling the amlodipine dose. *World Congress of Cardiology* 2006; September 2–6, 2006, Barcelona, Spain. *Eur Heart J* 2006; Suppl P790 [Abstract].
  18. 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;49:276–84.
  19. Oh B-H, Mitchell J, Herron JR, et al. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1157–63.
  20. Oparil S, Yarows S, Patel S, et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370:221–9.
  21. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007;20:11–20.
  22. Messerli FH, Re RN. Do we need yet another blocker of the renin-angiotensin system? *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1164–5.
  23. Sealey JE, Laragh JH. Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. *Am J Hypertens* 2007;20:587–97.
  24. McMurray J. Hemodynamic, neurohumoral, renal, and ambulatory electrocardiographic effects of a new oral renin inhibitor in stable heart failure. *European Society of Cardiology Congress* 2007; September 2, 2007, Vienna, Austria, Hot line I.

---

*Došlo do redakce 7. 9. 2007*

*Přijato k otištění 18. 9. 2007*