

PRACE ORYGINALNE I POGLĄDOWE

ORIGINAL CONTRIBUTIONS

Katarzyna Jobs, Anna Jung

Received: 20.08.2009

Accepted: 02.09.2009

Published: 30.09.2009

Aliskiren – pierwszy przedstawiciel nowej grupy leków hipotensyjnych

Aliskiren – first in the new class of antihypertensives

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Correspondence to: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: 022 681 72 36, e-mail: kjobs@wim.mil.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Aliskiren jest pierwszym przedstawicielem nowej grupy leków hipotensyjnych – bezpośrednich inhibitorów reniny. Badania nad jego powstaniem trwały długo, głównie z powodu trudności z uzyskaniem preparatu o dobrej biodostępności formy doustnej. W 2007 roku został dopuszczony do leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego w Stanach Zjednoczonych i krajach Unii Europejskiej. Jest skutecznym lekiem hipotensyjnym, o małej liczbie działań ubocznych i dobrej tolerancji. Blokując reninę, zapobiega konwersji angiotensynogenu do angiotensyny I. Pierwsze badania kliniczne z jego wykorzystaniem dają nadzieję na addytywny efekt hipotensyjny i nefro- oraz kardioprotekcyjny, w przypadku połączenia go z inhibitorami konwertazy (ACEI) lub antagonistami receptora dla angiotensyny II (ARB). Podobnego efektu nie wykazano dla połączenia tych dwóch grup leków. Największym, trwającym właśnie badaniem nad wykorzystaniem aliskirenu w udoskonaleniu nefro- i kardioprotekcji jest badanie ASPIRE HIGHER. Obejmuje ono ponad 35 tysięcy chorych, z planowanym okresem leczenia ponad 6 lat, i ma na celu sprawdzenie potencjalnej wyższości leku w zakresie działania nefroprotekcijnego w porównaniu z ACEI i ARB. Wstępne wyniki wskazują na jego duży potencjał kardio- i nefroprotekcyjny. Po podaniu doustnym u chorych z nadciśnieniem zmniejsza on aktywność reninową osocza z 50 do 80%. Lek obniża wartość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, a działanie pojedynczej dawki utrzymuje się przez 24 godziny. Pełne działanie terapeutyczne osiąga po dwóch tygodniach.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, bezpośredni inhibitor reniny, układ renina – angiotensyna – aldosteron, albuminuria, nefroprotekcja

Summary

Aliskiren is the first in a new class of antihypertensives – the direct renin inhibitors. It took a long time to discover it, mainly because of difficulties with creating an oral form with good bioavailability. It has been approved for the treatment of primary hypertension in United States and Europe in 2007. It provides good blood pressure efficacy, has good tolerability and small amount of undesirable side effects. Blocking renin, it prevents conversion of angiotensinogen to angiotensin I. First clinical trials concerning its use alone or in combination with ACEI or ARB give hope for greater reduction in blood pressure and more renal and cardiovascular protection that provided by ACEIs and ARBs. The ongoing clinical trial programme ASPIRE HIGHER will investigate the potential of aliskiren in improvement of renal and cardiovascular protection. Preliminary results are very promising. Aliskiren diminishes plasma renin activity from 50 to 80% in hypertensive patients after oral administration. It diminishes systolic and diastolic blood pressure. After single dose the effect of the drug lasts for 24 hours. Whole therapeutic effect is observed after two weeks.

Key words: arterial hypertension, direct renin inhibitor, renin-angiotensin-aldosterone system, albuminuria, kidney protection

Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego, a zarazem wciąż niedoskonałe metody jego leczenia sprawiają, że każda nowa grupa leków witana jest z nadzieją na poprawę efektów terapii, zarówno w aspekcie obniżania wartości ciśnienia, jak i udoskonalania efektów minimalizujących ryzyko sercowo-naczyniowe oraz poprawiających właściwości nefroprotektoryjne. Aliskiren jest pierwszym doustnym bezpośrednim inhibitorem reniny, który został dopuszczony do leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Jest on jednocześnie prekursorem nowej grupy leków, pierwszej po ponad dziesięcioletniej przerwie. Badania nad zastosowaniem bezpośrednich inhibitorów reniny trwały wiele lat, głównie z powodu niemożności stworzenia preparatu o dużej biodostępności formy doustnej. Prace nad lekami tej grupy zostały zarzucone w połowie lat 90. ubiegłego wieku, a wznowiono je za sprawą dr Alice Huxley i firmy Novartis oraz dzięki zastosowaniu metody krystalografii rentgenowskiej do badania aktywnych miejsc reniny^(1,2).

Aliskiren, blokując reninę, zapobiega konwersji angiotensynogenu do angiotensyny I. Hamuje pierwszy stopień aktywacji blokady układu renina – angiotensyna – aldosteron (RAAS) i tym samym redukuje syntezę kolejnych komponent tego układu. Różni się zatem zasadniczo od działania inhibitorów ACE czy ARB₁, które prowadzą do kompensacyjnego wzrostu elementów tej kaskady, włączając aktywność reninową osocza⁽³⁾. Na skutek tego unikatowego mechanizmu działania zapewnia lepszą kontrolę nad układem (RAAS) niż dotychczas stosowane inhibitory enzymu konwertującego (ACEI) i antagoniści receptora AT1 angiotensyny II (ARB)^(2,4,5). Badania na modelach zwierzęcych udowodniły skuteczność aliskirenu w zakresie działania hipotensyjnego i ochronnego na narządy⁽¹⁾. Wykazano, że dodanie aliskirenu do inhibitora ACE lub ARB₁ i beta-blokera wywierało neurohumoralny, protekcyjny wpływ na układ sercowo-naczyniowy⁽⁶⁾. W 2007 roku, po badaniach potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność oraz brak poważnych działań niepożądanych u ludzi, dopuszczono lek do obrotu handlowego zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w krajach Unii Europejskiej^(1,2). W Polsce jest on aktualnie dostępny pod nazwą Rasilez⁽⁴⁾.

Renina wydaje się oczywistym i najlepszym celem oddziaływania farmakologicznego w układzie RAAS, gdyż jest pierwszym z enzymów hamujących jego aktywację, posiadającym ponadto dużą swoistość substratową. Aliskiren jest niepeptydowym, silnym, wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem reniny. Stwierdzono, że po podaniu doustnym u chorych na nadciśnienie zmniejsza on aktywność reninową osocza (ARO) o 50 do 80%. Lek obniża wartość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, a działanie pojedynczej dawki utrzymuje się przez 24 godziny. Pełne działanie terapeutyczne osiąga po około 14 dniach stosowania, a po odstawieniu wartości

ciśnienia powracają do poziomu sprzed leczenia w ciągu kilku tygodni, a więc stosunkowo długiego okresu, co jest istotne przy krótkotrwałym niestosowaniu się chorego do zaleceń lekarskich. Ponadto nie stwierdzono efektu z odbicia w odniesieniu do aktywności reninowej osocza i wartości ciśnienia tętniczego. Lek wydała się głównie z kałem w postaci niezmięnionej. Jego głównym działaniem niepożądanym są zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Może być stosowany u chorych z niewydolnością nerek i wątroby, z powodu braku odpowiednich badań nie wolno go podawać kobietom w ciąży i dzieciom poniżej 18. roku życia. Podstawowym wskazaniem do jego stosowania jest samoistne nadciśnienie tętnicze⁽⁴⁾. Od kilku lat aliskiren jest przedmiotem wielu badań klinicznych. W przeprowadzonych dotychczas badaniach nad inhibitorami konwertazy i antagonistami receptora dla angiotensyny II, takich jak: BENEDICT, IRMA-2 i REIN, RENAAL czy IDNT, udowodniono, że leki blokujące system RAAS mają przewagę nad innymi klasami leków hipotensyjnych w zakresie działania nefroprotektoryjnego we wczesnych i późnych stadiach przewlekłej choroby nerek (PChN)⁽⁷⁾. Nie stwierdzono jednak różnic w zakresie działania ochronnego między ACEI i ARB (badania COOPERATE, DETAIL i ONTARGET) zarówno w odniesieniu do PChN, jak i ryzyka sercowo-naczyniowego⁽⁵⁾. W badaniu SMART wykazano lepszy efekt stosowania dużych dawek leków z grupy ARB, a także lepszy efekt łącznego stosowania ARB i ACEI⁽⁷⁾. Z kolei w ostatnio opublikowanym badaniu ONTARGET nie dowiedziono skuteczniejszego działania nefro- i kardioprotekcyjnego po łącznym stosowaniu obu tych grup leków⁽⁷⁾. Aliskiren, jako przedstawiciel nowej grupy leków, jest oczywistym celem badań nad możliwością poprawy działania ochronnego na narządy stosowanej terapii hipotensyjnej. W trwającym 26 tygodni badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo aliskirenu i ramiprylu u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem stwierdzono lepszy i bardziej długotrwały efekt hipotensyjny tego pierwszego, przy bardzo dobrej tolerancji leczenia⁽⁸⁾. Kaszel, będący znanym efektem ubocznym stosowania ACEI, pojawiał się dwukrotnie rzadziej u leczonych aliskirenem niż ramiprylem. Ponadto po stosowaniu aliskirenu podobny lub nieco lepszy efekt w porównaniu z leczeniem ramiprylem osiągnięto u pacjentów otyłych i pacjentów z zespołem metabolicznym⁽⁸⁾.

W badaniu porównującym wpływ stosowania aliskirenu, losartanu lub ich połączenia na masę lewej komory serca u chorych z nadciśnieniem i przerostem lewej komory stwierdzono podobną skuteczność obu leków. Leczenie, zarówno monoterapia, jak i kombinacja leków, było dobrze tolerowane. W grupie osób przyjmujących oba leki łącznie nie zanotowano jednak lepszych wyników niż u stosujących monoterapię⁽⁹⁾.

Kolejne badanie podsumowuje efekt łącznego stosowania aliskirenu i walsartanu w dużych dawkach, zestawiając

go z leczeniem oboma preparatami w monoterapii. Autorzy badania, obejmującego 1797 pacjentów, stosowali początkowo 150 mg aliskirenu i/lub 160 mg walsartanu, a po 4 tygodniach podwajali dawki obu leków. Stwierdzono, że łączne przyjmowanie obu leków powodowało znaczącą redukcję wartości ciśnienia tętniczego, a tolerancja terapii kombinowanej była podobna do tej, jaką notowano u pacjentów stosujących monoterapię⁽⁸⁾. Warto tu odnotować, iż jakkolwiek w badaniu CHARM-Added, porównującym jednoczesne stosowanie ACEI i ARB, także wykazano lepszy efekt połączenia leków, to ich tolerancja przy stosowaniu łącznym była znacznie gorsza niż przy monoterapii⁽¹⁰⁾. Największym z aktualnie trwających badań klinicznych dotyczących stosowania aliskirenu jest badanie ASPIRE HIGHER. Obejmuje ono ponad 35 tysięcy chorych, z planowanym okresem leczenia ponad 6 lat, i ma na celu sprawdzenie potencjalnej wyższości leku w zakresie działania nefroprotektynnego w porównaniu z ACEI i ARB⁽¹¹⁾. Jednym z jego ramion jest badanie ALTITUDE, którego zadaniem jest określenie skuteczności dołączenia aliskirenu do ACEI lub ARB w zmniejszaniu chorobowości i śmiertelności z przyczyn nerkowych i sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2, obciążonych dużymi czynnikami ryzyka^(5,11). W złożonej patogenezie makro- i mikroangiopatii cukrzycowej ważną rolę odgrywa układ RAAS^(12,13). Wdrożenie intensywnego leczenia blokującego RAAS w postaci blokerów ACE lub ARB₁ w połączeniu ze statynami oraz skuteczną kontrolą glikemii (HbA_{1c} poniżej 7%) w ciągu ostatnich 20 lat wpłynęło na poprawę rokowania u tych chorych⁽¹³⁾. Z badań koncentrujących się na ocenie działania nefroprotektynnego, mierzonego siłą redukcji albuminurii, należy wymienić badanie AVOID, które wykazało, że stosowanie 300 mg aliskirenu przyniosło 20% redukcję mikroalbuminurii w porównaniu z placebo⁽¹⁴⁾. Ponadto w badaniu tym dowiedziono, że aliskiren wykazywał u pacjentów z cukrzycą typu 2 wyraźne działanie nefroprotektynne niezależnie od efektu hipotensyjnego⁽¹⁵⁾.

Wstępne rezultaty badania ASPIRE HIGHER wskazują na duży potencjał kardio- i nefroprotektynny aliskirenu⁽¹⁴⁾. Podsumowując, należy więc stwierdzić, że pojawił się pierwszy przedstawiciel nowej grupy leków, które być może będą w stanie poprawić odległe wyniki leczenia samoistnego nadciśnienia tętniczego.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Korzeniewska-Rybicka I.: Aliskiren – dla niego stworzono firmę farmaceutyczną. *Medical Tribune* 2009; 1: 48.
2. Materek I., Kapusta P., Moczulski D.: Szczepionka – przyszłość leczenia nadciśnienia tętniczego. *Terapia* 2008; 7-8: 71-75.
3. Staessen J.A., Li Y., Richart T.: Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; 368: 1449-1456.
4. *Kompendium Medycyny Praktycznej. Indeks Leków* 2009: 86.
5. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J. i wsp.: Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 1663-1671.
6. McMurray J.J.V., Pitt B., Latini R. i wsp.: Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators: Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circulation: Heart Failure* 2008; 1: 17-24.
7. ONTARGET Investigators; Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. i wsp.: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547-1559.
8. Andersen K., Weinberger M.H., Egan B. i wsp.: Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J. Hypertens.* 2008; 26: 589-599.
9. Solomon S.D., Appelbaum E., Manning W.J. i wsp.: Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators: Effect of the 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.
10. Oparil S., Yarows S.A., Patel S. i wsp.: Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 221-229.
11. Schmieder R.E.: Aliskiren: BP control and emerging renal protection potential. Wykład w trakcie World Congress of Nephrology, Mediolan, 22-26 maja 2009 r.
12. Parving H.H., Mauer M., Ritz E.: Diabetic nephropathy. W: Brenner B.M. (red.): Brenner and Rector's *The Kidney*. Wyd. 8, W.B. Saunders, Philadelphia 2008: 1265-1298.
13. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O.: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 580-591.
14. Parving H.H.: Aliskiren: clinical evidence for moving renal protection beyond ACEIs and ARBs. Wykład w trakcie World Congress of Nephrology, Mediolan, 22-26 maja 2009 r.
15. Parving H.H., Persson F., Lewis J.B. i wsp.: AVOID Study Investigators: Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2433-2446.