

# Nová trieda antihypertenzív – inhibítory renínu

V januári t. r. sa konalo už 5. medzinárodné sympóziu o antagonistoch angiotenzínu II, tradične v Monacu, kde v poslednej sekcii známi predstavitelia hypertenziológie profesori G. Mancia, L. M. Ruilope a A. Zanchetti ohlásili inováciu súčasne platných odporúčaní z roku 2003, ktoré budú prezentované na tohtoročnom Európskom kongrese o hypertenzii v Miláne 15. – 18. júna 2007 (1).

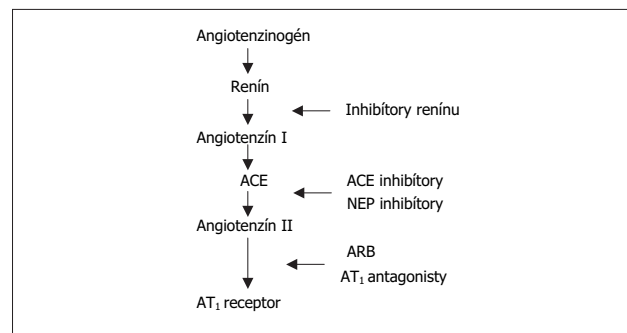
Súčasne platné odporúčania ESC/ESH pre diagnostiku a liečbu hypertenzie odporúčajú vo farmakoterapii známych šesť tried antihypertenzív: diuretiká, betablokátoary, antagonisti kalcia, alfablokátory, ACE inhibítory a ARB (AT<sub>1</sub> blokátory) (2). Odporúčania JNC-7 po prvýkrát zakotvili potrebu kombinovanej antihypertenzívnej liečby: ak je hypertenzia diagnostikovaná nad 20/10 mmHg, je vhodné začať liečbu s kombináciou antihypertenzív (3). Od určenia novej skupiny liečiv vo farmakoterapii hypertenzie – ARB z polovice 90. rokov uplynulo celé desaťročie, podobne, ako bolo predtým desaťročie ACE inhibítorov z polovice 80. rokov. Efektívna kontrola krvného tlaku antihypertenzívnou liečbou dokáže významne znížiť riziko mozgovocievnej príhody o 35 – 40 %, infarktu myokardu o 20 – 25 %, srdcového zlyhávania až o 50 % (3). Vo vývoji nových skupín antihypertenzív trvalo teda celé ďalšie desaťročie, kým sa podarilo vyvinúť, odskúšať a napokon aj zaregistrovať prvé liečivo z novej triedy antihypertenzív – inhibítory renínu (4). FDA zaregistrovala začiatkom tohto roku aliskirén ako prvého predstaviteľa z triedy renínových inhibítorov. Na inhibítory renínu sa pracovalo niekoľko desaťročí. Prvé tieto látky mali malú biologickú dostupnosť, nízku špecifickosť vzhľadom na renín a boli i ekonomicky veľmi náročné. Až vývoj aliskirénu viedol k súčasnej registrácii účinného liečiva. Ale aj napriek rozličným druhom antihypertenzív kontrola hypertenzie vo všetkých krajinách a populáciách nie je dobrá a podobne je to tak aj v našich podmienkach (5, 6).

Dva regulačné systémy organizmu, sympatikový systém a renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS) sú dnes miesta, kde zásadným spôsobom zasahujeme pri liečbe nielen hypertenzie, ale aj kardiovaskulárnych ochorení všeobecne. Pritom RAAS je kľúčovým pri liečbe hypertenzie v rámci známeho kardiovaskulárneho-renálneho kontinua (7). Z fyziológie vieme, že na začiatku osi RAAS stojí renín-proteázový enzým, ktorý katalyzuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I (**tabuľka 1**), ktorý sa následne mení konvertázou na angiotenzín II. Renín secerujú juxtaglomerulárne bunky v aferentnej renálnej arteriole ako odpoveď na nízky plazmatický objem, zníženú renálnu perfúziu, alebo zvýšenú aktivitu sympatikového centrálného nervového systému. Angiotenzín II indukuje sekréciu mineralokortikoidu aldosterónu z nadobličky, ktorá vedie k retencii sodíka a vody. Máme tiež dostatok dôkazov o vplyve angiotenzínu II na viacero závažných kardiovaskulárnych účinkov, vrátane patologickej vazokonstrikcie, zápalu, remodelácie, hypertrofiie a trombózy (8). Konverzia angiotenzinogénu na angiotenzín I renínom je krok, ktorý závisí od rýchlosti pri tvorbe angiotenzínu II. Z tohto dôvodu renín primárne určuje aktivitu RAAS, a preto je možným optimálnym miestom na inhibíciu celého systému (9).

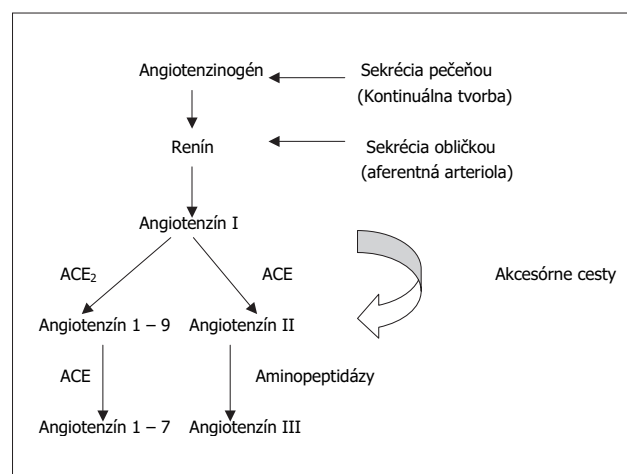
**Tabuľka 1** Farmakologické aspekty liečby RAAS

	ACE-I	ARB	ACE-I + ARB
AT <sub>1</sub>	↓	↓↓	↓↓
AT <sub>2</sub>	↓	↑	↑
PRA	↑	↑	↑
Ag II	↓	↑	=/↑
Bradykinín	↑	=	↑

V súčasnosti sú dostupné liečebné možnosti inhibície RAAS (**obrázok 1**). Sú to predovšetkým ACE inhibítory a ARB blokátory. Liečba NEP inhibítormi sa neukázala byť dostatočne účinnou (10). Tak ACE inhibítory, ako aj blokátory AT<sub>1</sub> receptora pre angiotenzín II inhibujú systémový účinok angiotenzínu II na účet kompenzačného vzostupu plazmatickej renínovej aktivity a angiotenzínu I. Pri ARB sa angiotenzín I konvertuje na zvýšené hodnoty angiotenzínu II, ktorý aktívne súťaží s angiotenzínovými receptormi. Pri ACE inhibítoroch zvýšený angiotenzín I môže viesť k náhradnej tvorbe angiotenzínu II (non-ACE) spôsobmi (11 – 13). Tieto spôsoby menia angiotenzín I na angiotenzín II cez alternatívne enzýmy, ako napríklad chymázy a chymotrypsínu podobnému angiotenzín tvoriacemu enzýmu (14 – 18). Akcesórne spôsoby tvorby angiotenzínu II sa zistili vo viacerých orgánoch, ako napríklad srdce, obličky a cievny systém. Kým klinický význam týchto akcesórnych spôsobov zatiaľ ostáva úplne neobjasnený (19), pri kardiovaskulárnej farmakoterapii to viedlo ku kombinácii použitia ACE inhibítorov a ARB (20). Ich vplyvy schematicky znázorňuje **obrázok 2**. Priame inhibítory renínu poskytujú (chápané mechanisticky) výhodu pred použitím oboch uvedených liečebných tried pre blokádu RAAS v prvom kroku. Predchádza tak kompenzačnej aktivizácii RAAS a znižuje non-ACE tvorbu angiotenzínu II, pre zníženú tvorbu angiotenzínu I (21, 22). Priaznivé účinky inhibítorov renínu na plazmatickú renínovú aktivitu angiotenzínu I a II predpokladajú teoreticky viaceré



**Obrázok 1** Miesta pre možné liečebné ovplyvnenie RAAS



**Obrázok 2** Zjednodušená schéma sekvencie RAAS

možnosti pre kombinovanú liečbu s inými antihypertenzívami, ktoré aktívujú systém RAAS. Jedna z dosiaľ ukončených štúdií potvrdila tento predpoklad. Pri skríženej liečbe podanie aliskirénu (300 mg) v kombinácii s valsartanom (320 mg) blokovalo kompenzačné zvýšenie angiotenzínu I a II v porovnaní s liečbou samotným valsartanom (23). Pri sledovaní možnosti dosiahnutia cieľových hodnôt krvného tlaku samotná monoterapia zlepšila dosiahnutie cieľov o 8 % a kombinovaná liečba obidvoma uvedenými liečivami (renínový inhibítor + sartan) o 14 %. Podobne v štúdií kombinovanej liečby aliskirén s hydrochlórtiazidom sa predišlo zvýšeniu plazmatickej renínovej aktivity vyvolanej samotnou liečbou hydrochlórtiazidom (24).

## Farmakológia aliskirénu

Aliskirén je vysoko špecifický a silný inhibítor ľudského renínu (50 % inhibičnej koncentrácie = 0,6 nmol/l) (9). Má nízku molekulovú hmotnosť (610) a nepeptidickú štruktúru. Vďaka modernej RTG kryštalografie sa synteticky vytvoril prechodný analóg, ktorý sa viaže vysoko špecificky na proteolyticky aktívnu časť renínu. Významne znižuje hladiny tak angiotenzínu I, ako aj II s následným zvýšením koncentrácií plazmatickej renínovej aktivity. Napriek tejto zvýšenej koncentrácii renínu aliskirén účinne znižuje funkčnú plazmatickú renínovú aktivitu pre 24-hodinový dávkovací interval s vysokým účinkom na aktívnu renínovú časť a pre predĺžený polčas účinku (8, 9). Biologická dostupnosť je malá, iba 2,6 % materskej látky. Vrcholové koncentrácie sa dosahujú po 2 – 4 hodinách po perorálnom podaní. Podanie aliskirénu v množstve 150 mg súčasne s jedlom znižuje maximálnu koncentráciu na 81 % a plochu pod krivkou na 62 %, avšak nie je ovplyvnená inhibícia plazmatickej renínovej aktivity. Málo je rozpustný vo vode a väzba na bielkoviny je asi 50 %, distribučný objem predstavuje 135 l. Po perorálnom podaní sa 91 % aliskirénu vylučuje nezmenený stolicou, 1,4 % ako oxidované metabolity a 0,6 % sa vylučuje močom. Aliskirén sa iba minimálne metabolizuje v pečeni a podstatne ho neovplyvňujú zmeny v CYP450 aktivite. Polčas je 24 – 40 hodín a akumulácia vyrovnanej plazmatickej koncentrácie sa dosahuje po siedmich dňoch. Through/peak (T/P) pomer je 64 % a 98 % po dávke 150 a 300 mg jedenkrát denne, teda si udržiava plazmatické koncentrácie počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu (25).

Iba nedávno sa u človeka opísal renínový receptor v mezangiálnom glomerule a subendotelálnych artériách v obličkách a srdci (19, 20). Väzba na tieto receptory zapríčiňuje štvornásobné zvýšenie renínovej katalytickej aktivity, zosilňujúc lokálnu aktivitu RAAS. Tak renín, ako aj prorenín vyvolávajú rovnaký efekt väzbou na renínový receptor. Väzba renínu aktivuje intracelulárnu signálovú dráhu (nezavislu od angiotenzínu II), zahrňuje mitogén-aktivované proteín kinázy ERK-1 a ERK-2, ktoré sa následne translokujú do jadra a urýchľujú proliferáciu a diferenciaciu buniek (26, 27). Kým fyziologický význam renínového receptora zatiaľ nie je úplne jasný, efekt štvornásobného zvýšenia plazmatickej renínovej aktivity poukazuje na významný liečebný potenciál renínovej inhibície (9). Intenzívne sa dnes sleduje prorenín vzhľadom na jeho klinický význam. 90 % celkového renínu v plazme je prítomných ako prorenín, na rozdiel od tkanivovej mikrovaskulatury, ktorá predovšetkým obsahuje renín. Prorenín sa zvyšuje u pacientov s diabetom 2. typu a predikuje vývoj diabetickej nefropatie ešte pred takým citlivým ukazovateľom, ako je mikroalbuminúria. Na druhej strane zasa blokáda na úrovni prorenínových receptorov inhibuje rozvoj nefropatie (20).

Klinických údajov s touto modalitou liečby je dosiaľ málo a sú krátkodobé. Najväčší sledovaný súbor predstavuje 849 pacientov, 54 % tvorili muži. Liečba 150 mg aliskirénom denne viedla k poklesu systolického krvného tlaku o 8 – 16 mmHg a diastolického krvného tlaku o 11 až 12 mmHg u pacientov s miernou a stredne ťažkou hypertenziou. Antihypertenzívny účinok je tak porovnateľný s účinkom, ktorý sa dosahuje v terapeutických dávkach s irbesartanom a losartanom. Ukázal sa efekt a závislosť od stupujúcej dávky na hladiny plazmatickej renínovej aktivity, angiotenzínu I a II.

U 197 hypertenzných pacientov (definovaných ambulantným 24-hodinovým monitorovaním krvného tlaku – ABPM) sa uskutočnila jedna porovnávací štúdia s aliskirénom a losartanom počas liečby 28 dní. Dokázal sa aj efekt zníženia krvného tlaku závislého od podania dávky liečiva (verifikovaný 24-hodinovým ABPM). Obidve liečivá porovnateľne spôsobili zníženie krvného tlaku. Aliskirén znížil plazmatickú renínovú aktivitu o 55 – 83 % a losartan ju zvýšil o 110 %, pričom profil vedľajších nežiaducich účinkov bol pri oboch liečivách porovnateľný (28, 29). V jednej randomizovanej štúdií sa porovnával antihypertenzívny účinok pri aliskiréne a irbesartane u pacientov s prítomným kardiovaskulárnym ochorením počas ôsmich týždňov. Aliskirén v dávke 300 mg a 600 mg denne bol účinnejší oproti irbesartanu v dávke 150 mg pri poklese diastolického krvného tlaku ( $p = 0,005$ ). Pri poklese systolického krvného tlaku boli obidve liečivá porovnateľné. Ukazuje sa, že terapeutická dávka aliskirénu nebude väčšia než 300 mg jedenkrát denne. Vedľajšie účinky boli porovnateľné s placebom (30).

Doterajšie výsledky štúdií s aliskirénom ukázali, že liečivo je bezpečné a dobre tolerované (tolerancia je podobná placebo). Bolesť hlavy, závrat a hnačka sa vyskytli u menej než 5 % pacientov (ako pri placebo). Poukazuje to na skutočnosť vysokej špecifity aliskirénu na renínové väzbové miesta. Doposiaľ nemáme dostatok údajov o biochemických sledovaniach, možno však očakávať hyperkaliémiu a zvýšenie sérového kreatinínu podobne, ako je to pri skupinách ACE inhibítorov a ARB. Aliskirén neinhibuje degradáciu vazoaktívnych peptidov (bradykinín, substancia P), preto nespôsobuje suchý kašeľ, ani angioneurotický edém, ako je to pri ACE inhibítoroch. Keďže liečba hypertenzie je dlhodobá a doterajšie sledovania sú krátke, až čas ukáže presné miesto a význam tejto novej triedy antihypertenzív.

Z kontraindikácií to bude zrejme gravidita a alergické reakcie na liečivo. Taktiež bilaterálna stenóza renálnych artérií a keďže k vylučovaniu dochádza hepatálnou cestou, pravdepodobne aj cirhóza pečene. Doposiaľ neboli opísané významné liekové interakcie (zatiaľ sa sledovali kombinované liečby s amlodipínom, valsartanom, ramiprilom, hydrochlórtiazidom) (31). Aliskirén iba ľahko znižoval absorpciu warfarínu (12 %) (32). Zatiaľ sa podával vo vekovej skupine 20 – 70 rokov, nepodával sa pacientom pod 18 rokov. Liečebná dávka pri hypertenzii je medzi 150 – 300 mg jedenkrát denne, môže sa podávať spolu s jedlom a opatrne aj pri miernej hepatálnej dysfunkcii. Z farmakoeconomického hľadiska možno očakávať priame náklady na liečbu, ako je to pri skupine liekov ARB a vyššie, ako je pri skupine ACE inhibítorov. Zrejme je možné, že nájde svoje významné miesto v kombinovanej antihypertenzívnej liečbe. Zatiaľ jeho miesto možno vidieť pri liečbe v druhom slede u pacientov, ktorí netolerujú liečbu (alebo sú rezistentní) na liečbu ACE inhibítormi, či ARB. Z len mechanistického pohľadu inhibítory renínu predstavujú výhodu oproti ACE inhibítorom a ARB inhibovaním prvého kroku tvorby angiotenzínu II. Až čas a klinické štúdie poukážu na presné miesto liečby inhibície renínu, akokoľvek sa však ukazuje potenciál a perspektíva novej triedy antihypertenzív v súčasnej kardiovaskulárnej farmakoterapii.

## Literatúra

- 15<sup>th</sup> International Forum on Angiotensin II Receptor Antagonism. Monte-Carlo, 24. – 26. 1. 2007. (Abstract).
- Guidelines Committee: European Society of Hypertension, European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1021–1053.
- Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.
- VanTassel BW, Munger M. Aliskiren for renin inhibition: a new class of antihypertensives. New drug developments. *Ann Pharmacother* 2007;41:3–11.

5. Fodor GJ, Lietava J, Rieder A, et al. Work-site hypertension prevalence and control in three central European countries. *J Hum Hypertens* 2004;18:581–585.
6. Fodor GJ, Kotrec M, Bacskai K, et al. Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2005;23:1261–1266.
7. Dzau VJ. Angiotensin and pathobiology of vascular disease. *Hypertension* 2001;37:1047–1052.
8. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, et al. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren, comparison with enalapril. *Hypertension* 2002;39:E1–8.
9. Azizi M, Webb R, Nussberger J, et al. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens* 2006;24:243–256.
10. Dukát A. Vasopeptidázové inhibitory – nový prístup pri liečbe hypertenzie. *Cardiol* 1999;8:K/C11–13.
11. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, et al. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990;265:22348–22357.
12. Okunishi H, Miyazaki M, Toda N. Evidence for a putatively new angiotensin II-generating enzyme in the vascular wall. *J Hypertens* 1984;2:277–284.
13. Kokkonen JO, Saarinen J, Kovanen PT. Angiotensin II formation in the human heart: an ACE or non-ACE-mediated pathway? *Ann Med* 1998;30(Suppl.1):9–13.
14. Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998;32:387–392.
15. Saris JJ, van Dijk MA, Kroon I, et al. Functional importance of angiotensin-converting enzyme-dependent in situ angiotensin II generation in the human forearm. *Hypertension* 2000;35:764–768.
16. Koka V, Wang W, Huang XR, et al. Advanced glycation and products activate a chymase dependent angiotensin I-generating pathway in diabetic complications. *Circulation* 2006;113:1353–1360.
17. Cruden NL, Newby DE. Angiotensin antagonism in patients with heart failure: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists or both? *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:345–353.
18. Soffer RL. Angiotensin-converting enzyme and the regulation of vasoactive peptides. *Annu Rev Biochem* 1976;45:73–94.
19. Fisher ND, Hollenberg NK. Renin inhibition: what are the therapeutic opportunities? *J Am Soc Nephrol* 2005;16:592–599.
20. Nguyen G, Delarue F, Burckle 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.
21. Herron J, Mitchell J, Oh B, et al. The novel renin inhibitor aliskiren is not associated with rebound effects on blood pressure or plasma renin activity following treatment withdrawal. *J Clin Hypertens* 2006;47:P1027.
22. 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.
23. Azizi M, Menard 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;15:3126–3133.
24. Calhoun D, Chysant S, Villamil A, et al. The novel renin inhibitor aliskiren decreases plasma renin activity (PRA) and neutralizes hydrochlorothiazide-induced RAAS activation in hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2006;8:A77.
25. Mitchell J, Oh B, Herron J, et al. Once-daily aliskiren provides effective, smooth 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Clin Hypertens* 2006;8:P209.
26. Ebisuya M, Kondoh K, Nishida E. The duration, magnitude and compartmentalization of ERK MAP kinase activity: mechanisms for providing signalling specificity. *J Cell Sci* 2005;118:2997–3002.
27. Torii S, Nakayama K, Yamamoto T, et al. Regulatory mechanisms and function of ERK MAP kinases. *J Biochem* 2004;136:557–561.
28. Zhao C, Vaidyanathan S, Yeh CM, et al. Aliskiren exhibits similar pharmacokinetics in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:1125–1134.
29. Villamil A, Chysant S, Calhoun D, et al. The novel oral 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:P228.
30. Oh BH, Chung J, Khan M, et al. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:P1027.
31. Munger M, Drummond W, Essop M, et al. Aliskiren add-on to amlodipine provide significant additional blood pressure lowering without increased oedema associated with doubling the amlodipine dose. *Eur Heart J* 2006;25(Suppl):P784.
32. Dieterle W, Corynen S, Mann J. Effect of the oral renin inhibitor aliskiren on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:433–436.

Prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC  
II. interná klinika FN Bratislava, Nemocnica Staré mesto