

Aliskiren — nowy inhibitor układu renina–angiotensyna–aldosteron

Grzegorz Grzešek, Aldona Kubica, Elżbieta Grzešek,
Rajmund Wilczek i Adam Sukiennik

Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Zastosowanie leków działających poprzez hamowanie różnych elementów układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) znacząco wybiega poza pierwotnie planowany efekt hipotensyjny. Obecnie poza prostym działaniem hipotensyjnym wykorzystuje się również efekty związane z hamowaniem progresji niewydolności serca, a także angiopatii i nefropatii o różnej etiologii. Z tego powodu układ RAA znajduje się w centrum zainteresowania lekarzy i naukowców.

W klasycznie pojmowanym układzie RAA istnieje kilka zasadniczych ogniw, których hamowanie jest celem terapeutycznym współczesnych leków. Elementami tymi są:

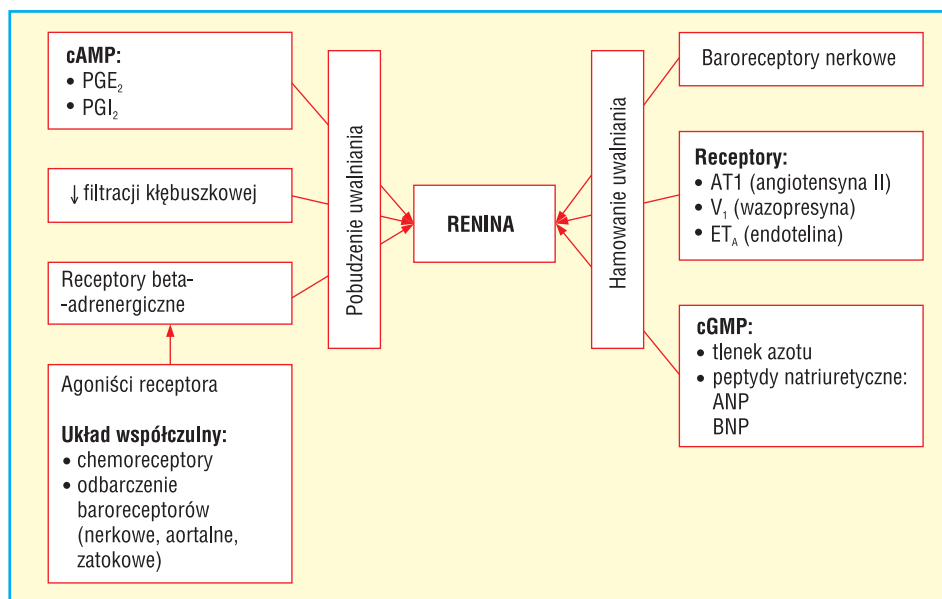
- renina (proteaza wykazująca selektywność w stosunku do angiotensynogenu) wydzielana przez aparat przykłębuszkowy;
- angiotensyna I — Ang I (peptyd o słabych właściwościach biologicznych) powstaje na skutek działania reniny na produkowany w wątrobie angiotensynogen;
- konwertaza angiotensyny — ACE (nieselektywna proteaza przekształcająca m.in. Ang I w Ang II, degradująca bradykininę i działająca na inne substancje biologicznie czynne) produkowana głównie przez śródbłonek naczyń;
- angiotensyna II — Ang II (peptyd o silnych właściwościach biologicznych) fizjologicznie stymuluje głównie receptory AT1, a u osób z niewydolnością serca lub nadciśnieniem tętniczym także receptory AT2;
- aldosteron (mineralokortykosteroid) — głównym źródłem jest kora nadnerczy [1–3].

Niezależnie od klasycznego, systemowego układu RAA bardzo ważną rolę odgrywają lokalne, tkankowe układy RAA, które wpływają na czynność i strukturę narządów na drodze parakrynej.

Renina jest pierwszym kluczowym ogniwem układu RAA. Stymulacja receptorów beta-adrenergicznych jest jednym z czynników silnie wzmagających jej wydzielanie (ryc. 1). Substratem dla reniny jest angiotensynogen (Agt), który pod jej wpływem ulega przekształceniu w Ang I. Wykładnikiem aktywności reniny jest oznaczana aktywność reninowa osocza (ARO; ang. PRA, *plasma renin activity*). W warunkach fizjologicznych ARO zmienia się dynamicznie w zależności od aktywności fizycznej, pozycji ciała, zawartości sodu w diecie itd. Wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym można wyodrębnić grupy osób z podwyższoną, obniżoną i prawidłową wartością ARO. Podwyższoną ARO częściej obserwuje się u młodych pacjentów. Wydaje się, że podwyższona ARO jest wtórna do pierwotnej wzmożonej aktywności układu współczulnego z następczym zwiększonym uwalnianiem reniny po aktywacji receptorów adrenergicznych typu beta zlokalizowanych w aparacie przykłębuszkowym.

Pod wpływem działania różnych enzymów proteolitycznych z Ang I (Ang 1–10) mogą powstawać związki o odmiennych właściwościach biologicznych. Pod wpływem ACE, chymazy i niektórych innych proteaz dochodzi do odszczepienia dwupeptydu i powstaje Ang II (Ang 1–8), która z kolei w wyniku działania aminopeptydazy może ulegać przekształceniu do Ang III (Ang 2–8) i dalej do Ang IV (Ang 3–8) (ryc. 2). Zarówno Ang III, jak i Ang IV

Adres do korespondencji: Dr med. Grzegorz Grzešek, Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 52) 585 40 24, e-mail: ggrzesk@cm.umk.pl



Rycina 1. Regulacja uwalniania reniny; ANP (*atrial natriuretic peptide*) — przedsionkowy peptyd natriuretyczny; BNP (*brain natriuretic peptide*) — mózgowy peptyd natriuretyczny; cGMP — cykliczny guanozynomonofosforan; cAMP — cykliczny adenozymonofosforan; PGI₂ — prostaglandyna I₂; PGE₂ — prostaglandyna E₂

mają silne właściwości synergistyczne w stosunku do Ang II. Jednak Ang I może także zostać przekształcona pod wpływem karboksypeptydazy w Ang (1–7), która działa antagonistycznie w stosunku do Ang II.

Angiotensyna II rozwija swoje działanie biologiczne poprzez receptory AT1, AT2, AT3 i AT4. Rola receptorów AT3 i AT4 nie jest do końca jasna, chociaż wydaje się, że nie odgrywają one większej roli w organizmie człowieka [1, 2].

Stymulacja receptorów AT1 prowadzi do uwalniania aldosteronu, a ponadto do hipertrofii i hiperplazji komórek oraz do wzrostu stężenia jonów Ca²⁺ w komórkach mięśniówki naczyń i serca. Konsekwencją napływu jonów Ca²⁺ do miocytów w ścianie naczyń krwionośnych jest wzrost obciążenia następczego (wywołany zwiększeniem napięcia ściany tętnic), a także spotęgowanie siły skurczu mięśnia sercowego. W efekcie wzrasta ciśnienie tętnicze, a długofalowo dochodzi do przerostu serca i zwiększenia grubości mięśniówki tętnic.

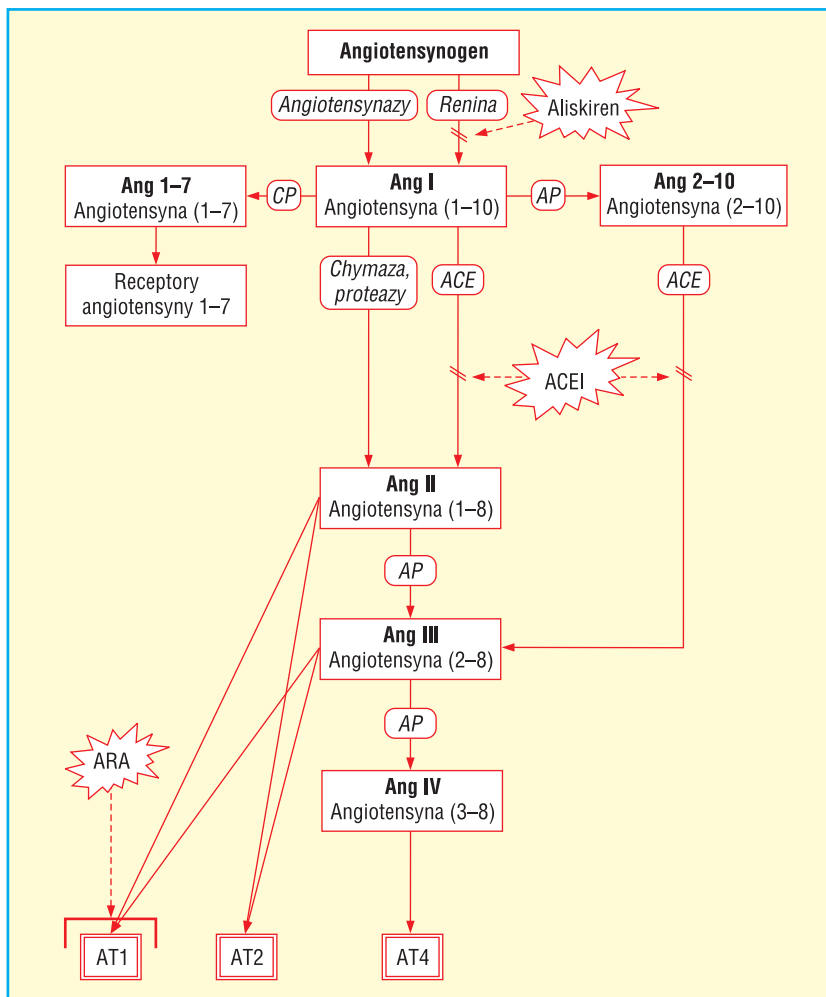
Angiotensyna II nie ma możliwości przenikania przez barierę krew–mózg. Istnieją jednak bogate w receptory angiotensynowe (głównie AT1) obszary chemoreceptywne tworzące tak zwany narząd okołokomorowy. Te obszary mózgowia są odpowiedzialne za aktywację ośrodków zawiadujących gospodarką wodno-elektrolitową i regulujących funkcje układu sercowo-naczyniowego. Angiotensyna II powstaje także w ośrodkowym układzie nerwowym w wyniku tkankowej konwersji powstającego w komórkach glijowych angiotensynogenu. Efektem

wzmoczonej aktywacji układu RAA zarówno osoczo-owego, jak i tkankowego jest wtórna aktywacja adrenergiczna oraz wzrost stężenia wazopresyny w surowicy krwi. W niewydolności serca jest to ważny mechanizm prowadzący do przeciążenia objętościowego wynikającego ze wzmożonej resorpcji wody oraz zwiększonej aktywności ośrodką pragnienia [4, 5].

U zdrowych dorosłych osób dominują receptory AT1, natomiast receptory AT2 po fazie życia płodowego zanikają i ich ekspresja jest stosunkowo niewielka. Jednak rozwijające się niewydolność serca lub nadciśnienie tętnicze prawdopodobnie powodują wzrost ekspresji tego receptora, przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby receptorów AT1. Skutki pobudzenia receptorów AT1 i AT2 są zasadniczo przeciwstawne [2].

Aktywacja receptorów AT2 zwiększa wytwarzanie czynników naczyniorozszerzających: tlenku azotu (NO), prostaglandyny I₂ i bradykininy. Jednocześnie dochodzi do zamknięcia kanałów wapniowych i otwarcia potasowych, co nasila wazodylatację. Stymulacja receptorów AT2 działa także antyproliferacyjnie i nasila apoptozę [1, 2].

Ostatnim ogniwem układu RAA jest aldosteron. Jego „działanie nerkowe” polega na zwiększeniu wydalania potasu przy jednoczesnym zatrzymaniu sodu i wody, co prowadzi do zwiększenia wypełnienia łożyska naczyniowego, a w konsekwencji do wzrostu obciążenia wstępnego serca. Poza wpływem na elektrolity przewlekła hiperaldosteronemia



Rycina 2. Schemat kaskady syntezy angiotensyn. Zaznaczono punkty uchwytu dla stosowanej obecnie interwencji farmakologicznej w działanie układu renina–angiotensyna–aldosteron; CP — karboksypeptydaza; ACE — konwertaza angiotensyny; ACEI — inhibitor konwertazy angiotensyny; AP — aminopeptydaza; AT — receptory dla angiotensyny; ARA — antagonist receptoru angiotensynowego

powoduje przerost serca i wzrost zawartości kolagenu w jego ścianie [2, 3].

Niewątpliwie układ RAA ma kluczowe znaczenie w powstawaniu wtórnego nadciśnienia tętniczego wynikającego z niedokrwienia, często spowodowanego przewężeniem tętnic nerkowych. Natomiast w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym układ RAA jest jednym z wielu elementów wpływających na powstawanie tej choroby, a w konsekwencji także na efektywność jej leczenia, gdyż patomechanizm nadciśnienia pierwotnego jest złożony.

Wśród leków silnie oddziałujących na układ RAA cztery grupy mają aktualnie największe znaczenie w praktyce klinicznej. Należą do nich: beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), antagoniści receptora angiotensynowego AT1 (ARA, *angiotensin receptor antagonist*) i antagoniści

aldosteronu [4]. Najnowszą grupą leków ingerujących w funkcję układu RAA są inhibitory reniny, których pierwszym i jedynym obecnie dopuszczonym do stosowania (jako lek) związkiem jest aliskiren. Aliskiren, czyli (2S,4S,5S,7S)-N-(2-Carbamoyl-2-methylpropyl)-5-amino-4-hydroxy-2,7-diisopropyl-8-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)phenyl]-octanamide hemifumarate, jest małocząsteczkowym inhibitorem reniny, silnym i wysoce selektywnym ($IC_{50} = 6 \cdot 10^{-10}$ M/l). Wstępne badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach potwierdziły skuteczną redukcję ciśnienia po zastosowaniu aliskirenu [6–8].

Wyniki badań klinicznych

Aliskiren dopuszczono do stosowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym na podstawie wyni-

ków 6 randomizowanych badań klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku w porównaniu z placebo zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z hydrochlorotiazylem lub z walsartanem. W badaniach uczestniczyło 2730 pacjentów otrzymujących aliskiren w dawkach dobowych od 75 mg do 600 mg lub placebo przez okres 8 tygodni.

Obecnie lek może być stosowany jedynie u pacjentów powyżej 16. roku życia. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa podawania aliskirenu u osób w wieku 6–16 lat zostanie opracowana w pierwszym kwartale 2009 roku.

W badaniach doświadczalnych prowadzonych w małych grupach zdrowych ochotników metodami farmakologicznymi, analizując wpływ leków na ARO, potwierdzono obecność synergizmu między działaniem inhibitorów reniny i antagonistów receptora dla angiotensyny II typu 1 [9].

Wykazano, że farmakokinetyka aliskirenu nie różni się w populacji kaukazkiej i japońskiej [10]. Nie potwierdzono także klinicznie istotnych interakcji farmakologicznych między aliskirenem i amlodypiną, walsartanem, hydrochlorotiazylem oraz ramiprilem [11].

Jedną z pierwszych prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo aliskirenu było opublikowane w 2005 roku badanie Gradmana i wsp. [12]. Włączono do niego 652 pacjentów w wieku powyżej 18 lat z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym [ciśnienie rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) ≥ 95 mm Hg i < 110 mm Hg], czyli zgodnie z klasyfikacją *European Society of Cardiology* (ESC 2007) stopnia 1. lub 2. Ze względu na stosowanie w badaniu placebo kryteria wykluczenia były liczne i obejmowały ciężkie nadciśnienie tętnicze [DBP ≥ 110 mm Hg lub skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*) ≥ 180 mm Hg], co odpowiada 3. stopniowi nadciśnienia tętniczego według klasyfikacji ESC 2007, a także nadciśnienie wtórne, źle kontrolowaną cukrzycę typu 2 ($HbA_{1c} > 8\%$), wywiad obciążony zawałem serca, niewydolnością serca lub schorzeniami prowadzącymi do upośledzenia absorpcji, dystrybucji, metabolizmu i wydalania badanych leków. Badanie rozpoczynano od 2-tygodniowego okresu bez leczenia (w celu eliminacji wpływu na wyniki badania uprzednio stosowanych preparatów), a następnie pacjenci otrzymywali placebo przez 2–4 tygodnie, po czym wykonywano badania w celu ostatecznej kwalifikacji do kolejnej fazy badania. Przez 8 tygodni pacjenci otrzymywali aliskiren w dawce 150, 300 lub 600 mg, irbesartan w dawce 150 mg lub placebo. Aliskiren stosowany

we wszystkich dawkach oraz irbesartan obniżyły zarówno SBP, jak i DBP w porównaniu z placebo. Ponadto zaobserwowano, że zwiększenie dawki powyżej 300 mg nie prowadzi do wzrostu efektywności terapii hipotensyjnej. Aliskiren w dawce 150 mg obniżył DBP i SBP w sposób porównywalny z irbesartanem w dawce 150 mg (odpowiednio dla DBP i SBP: $p = 0,69$ i $p = 0,50$). Liczba działań niepożądanych oraz liczba osób, które przerwały leczenie z ich powodu w grupach przyjmujących leki, były porównywalne z liczbami w grupie stosującej placebo [12].

W innym badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo aliskirenu w monoterapii nadciśnienia tętniczego oraz w leczeniu skojarzonym z hydrochlorotiazylem. Badanie to było randomizowaną, podwójnie ślepą próbą, kontrolowaną placebo. Oceniano w nim także wpływ leczenia na aktywność reninową osocza. Do badania zakwalifikowano 2776 pacjentów ze średnim DBP wynoszącym 95–109 mm Hg. Leczenie opierało się na stosowaniu aliskirenu w dawce 75, 150 oraz 300 mg, hydrochlorotiazylu w dawce 6,25, 12,5 oraz 25 mg, a także na leczeniu skojarzonym. Grupę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący placebo. Po 8-tygodniowej terapii, analizując wpływ leków na SBP i DBP, potwierdzono skuteczność leczenia aliskirenem i hydrochlorotiazylem stosowanymi w monoterapii względem placebo ($p < 0,001$). Terapia skojarzona wydatnie obniżała ciśnienie tętnicze w porównaniu z pozostałymi grupami. Największy efekt hipotensyjny zaobserwowano w przypadku leczenia aliskirenem w dawce 300 mg oraz hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg (redukcja SBP i DBP względem wartości wyjściowych odpowiednio o 21,2 mm Hg i 14,3 mm Hg). Aktywność reninowa osocza w grupie osób stosujących aliskiren obniżyła się do 65% wartości wyjściowej, natomiast w grupie pacjentów leczonych hydrochlorotiazylem obserwowano wzrost sięgający 72% wartości wyjściowej. W terapii skojarzonej aliskiren redukował kompensacyjne zwiększenie ARO wywołane stosowaniem aliskirenu. Leczenie było dobrze tolerowane przez pacjentów [13].

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania aliskirenu przeprowadzono także u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Trzystu pięćdziesięciu pięciu pacjentów z SBP wynoszącym 145–180 mm Hg i średnim SBP podczas 24-godzinnej monitorowania ciśnienia tętniczego przekraczającym lub równym 135 mm Hg przydzielono losowo do grup leczonych aliskirenem w dawkach 75 mg (91 osób), 150 mg (84 osób), 300 mg (94 osób) lub grupy otrzymującej lizinopril w dawce 10 mg (86 osób).

Leki stosowano w jednej dawce dobowej przez 8 tygodni. Podczas 24-godzinnego monitorowania w powyższych grupach zaobserwowano redukcję średniego SBP o odpowiednio $8,4 \pm 0,8$; $7,1 \pm 0,8$; $8,7 \pm 0,8$ i $10,2 \pm 0,9$ mm Hg. Jednocześnie średnie DBP w grupach obniżyło się o odpowiednio $4,5 \pm 0,5$; $3,6 \pm 0,5$; $3,9 \pm 0,5$ oraz $6,3 \pm 0,5$ mm Hg. Nie zarejestrowano istotnych statystycznie różnic w wymienionych grupach. We wszystkich grupach zaobserwowano redukcję SBP i DBP w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Jednocześnie efektywną kontrolę ciśnienia tętniczego osiągnięto u większego odsetka pacjentów w grupie stosującej aliskiren w dawce 300 mg w porównaniu z grupą otrzymującą 75 mg tego leku ($36,2\%$ vs. $24,2\%$; $p = 0,033$). Autorzy nie zaobserwowali zależności między dawką aliskirenu i liczbą działań niepożądanych w stosowanym zakresie dawek dobowych 70–300 mg [14].

Interesującą grupę pacjentów ze względu na mechanizm działania aliskirenu stanowią osoby otyłe, u których w większym odsetku niż w populacji ogólnej obserwuje się podwyższone wartości ARO. Porównanie skuteczności leczenia aliskirenem w skojarzeniu z diuretykiem tiazydowym u osób nie reagujących na leczenie hydrochlorotiazydem przeprowadzili Jordan i wsp. [15]. Do badania włączono otyłych pacjentów (wskaźnik masy ciała ≥ 30 kg/m², średnia wartość wskaźnika masy ciała w badanej grupie wynosiła $34,4$ kg/m²) z nadciśnieniem tętniczym 1. lub 2. stopnia (DBP 95–109 mm Hg). Obecność nadciśnienia tętniczego 3. stopnia (DBP ≥ 110 mm Hg lub SBP ≥ 180 mm Hg), nadciśnienie wtórne, cukrzyca typu 1 lub 2, obecność w wywiadzie poważnych schorzeń układu sercowo-naczyniowego lub schorzeń neurologicznych stanowiły kryteria wyłączenia z badania. Po wstępnym okresie 2–4 tygodni obserwacji i potwierdzeniu kryteriów ciśnienia tętniczego włączano leczenie hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg. Po kolejnych 4 tygodniach terapii i potwierdzeniu braku jego skuteczności w monoterapii pacjentów przydzielono losowo do grup poddanych leczeniu skojarzonemu. Oprócz stosowanej terapii dołączano aliskiren w dawce 150 mg, irbesartan w dawce 150 mg, amlodypinę w dawce 5 mg lub placebo przez 4 tygodnie, po czym na okres kolejnych 4 tygodni podwajano dawki aliskirenu, irbesartanu i amlodypiny. W grupie stosującej aliskiren/hydrochlorotiazyd obserwowano redukcję SBP i DBP odpowiednio o $15,79 \pm 1,01$ oraz $11,92 \pm 0,74$ mm Hg, istotnie wyraźniejszą ($p < 0,0001$) niż w grupie przyjmującej placebo/hydrochlorotiazyd — odpowiednio $8,62 \pm 1,00$ i $7,89 \pm 0,73$ mm Hg. W grupie otrzymującej irbesartan/hydrochlorotiazyd

zanotowano redukcję ciśnienia tętniczego o odpowiednio $15,44 \pm 1,00$ i $11,33 \pm 0,72$ mm Hg, natomiast w grupie stosującej amlodypinę/hydrochlorotiazyd — $13,55 \pm 0,98$ i $10,30 \pm 0,71$ mm Hg. Różnice między zmniejszeniem ciśnienia tętniczego w grupie przyjmującej aliskiren/hydrochlorotiazyd oraz w grupach stosujących irbesartan i grupie leczonej amlodypiną nie były statystycznie istotne. Interesujące wyniki uzyskano, oceniając ARO u 176 losowo wybranych osób. Aktywność reninowa osocza oznaczona przed leczeniem wyniosła $0,60$ ng/ml/h (95% przedział ufności: $0,51$ – $0,71$; $n = 176$). Po leczeniu wstępnym hydrochlorotiazydem zaobserwowano istotny statystycznie wzrost ARO ($p < 0,05$). Leczenie skojarzone aliskirenem/hydrochlorotiazydem prowadziło do obniżenia ARO nawet poniżej wartości wyjściowej ($p < 0,05$ vs. wartości wyjściowe i wartości po leczeniu hydrochlorotiazydem). Odmienną reakcję zaobserwowano w grupie stosującej amlodypinę/hydrochlorotiazyd oraz w grupie otrzymującej irbesartan/hydrochlorotiazyd. Po okresie leczenia stwierdzono dalszy znamieny wzrost ARO ($p < 0,05$), podczas gdy kontynuacja terapii hydrochlorotiazydem w skojarzeniu z placebo nie prowadziła już do dalszego zwiększania ARO. Leczenie aliskirenem było również bezpieczne i nie powodowało działań niepożądanych częściej niż przyjmowanie placebo. Najwyższy odsetek działań niepożądanych występował w grupie leczonej amlodypiną ze względu na wysoki odsetek obręzków obwodowych ($11,1\%$ vs. $0,8$ – $1,6\%$ w pozostałych grupach) [15].

Próbie oceny leczenia skojarzonego aliskirenem i ramiprilem podjęli Uresin i wsp. [16]. W grupie 837 chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze 1. lub 2. stopnia oceniano efektywność redukcji ciśnienia tętniczego w obserwacji 8-tygodniowej. Pacjentów losowo włączono do grupy leczonej aliskirenem w dawce 150 mg zwiększanej po 4 tygodniach do 300 mg, ramiprilem w dawce 5 mg, zwiększanej następnie do 10 mg oraz grupy terapii skojarzonej. Po 8 tygodniach leczenia w grupach stosujących aliskiren, ramipril i terapię skojarzoną zaobserwowano obniżenie DBP o odpowiednio $11,3 \pm 0,5$; $10,7 \pm 0,5$ i $12,8 \pm 0,5$ mm Hg oraz SBP o odpowiednio $14,7 \pm 0,9$; $12,0 \pm 0,9$ i $16,6 \pm 0,9$ mm Hg. Najsilniej wyrażoną redukcję ciśnienia tętniczego stwierdzono w przypadku terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią ramiprilem ($p = 0,004$) i aliskirenem ($p = 0,043$). Dołączenie do leczenia ramiprilem aliskirenu skutkowało wystąpieniem dodatkowego efektu hipotensyjnego w postaci redukcji SBP o $4,6$ mm Hg i DBP o $2,1$ mm Hg. Aliskiren w monoterapii okazał się lekiem nie gorzej od ramiprilu

obniżającym DBP ($p = 0,0002$) oraz lepszym w przypadku zmniejszania SBP ($p = 0,021$). We wszystkich badanych grupach w 24-godzinny monitorowaniu obserwowano redukcję średniego ciśnienia tętniczego. Aliskiren obniżał także ARO w porównaniu z wartościami wyjściowymi — w monoterapii o 66% ($p < 0,0001$), w leczeniu skojarzonym z ramipilem o 48% ($p < 0,0001$). Badanie także potwierdziło bardzo dobrą tolerancję prowadzonego leczenia [16].

Ocenę kliniczną stosowania leczenia skojarzonego aliskirenem i antagonistą receptora dla angiotensyny II typu 1 — walsartanem — przeprowadzili Pool i wsp. [17]. W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo porównano efektywność i bezpieczeństwo stosowania aliskirenu w monoterapii i terapii skojarzonej u 1123 pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Aliskiren podawano w dawkach 75, 150 i 300 mg, walsartan w dawkach 80, 160 i 320 mg, a także walsartan w preparacie złożonym zawierającym 160 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazidu. Stosowanie aliskirenu znamienne ($p < 0,0001$) obniżyło DBP i SBP w porównaniu z placebo, przy czym liczba działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów również była porównywalna. Leczenie skojarzone przynosiło efekt silniej wyrażony niż terapia każdym z leków i było porównywalne z leczeniem preparatem skojarzonym zawierającym walsartan i hydrochlorotiazyd. Liczba działań niepożądanych była podobna do liczby działań niepożądanych zgłaszanych w grupie przyjmującej placebo. [17].

Wczesne badania doświadczalne prowadzone na zwierzętach wskazywały na możliwość hamowania uszkodzenia serca i nerek wywołanych przez nadmierną aktywację układu RAA w przebiegu cukrzycy czy niewydolności serca [18].

Stosowanie leków hamujących funkcję układu RAA z grupy ACEI oraz leków z grupy antagonistów receptora dla angiotensyny II typu 1 jest uznaną metodą hamowania progresji nefropatii cukrzycowej. W badaniu prowadzonym przez Parvinga i wsp. [19] aliskiren dołączano do losartanu w maksymalnej rekomendowanej dawce 100 mg oraz optymalnego leczenia nadciśnienia tętniczego u 599 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i nefropatią w przebiegu cukrzycy typu 2. Po 3 miesiącach optymalnego leczenia losartanem w dawce 100 mg do terapii dołączano aliskiren w dawce 150 mg przez 3 miesiące oraz w dawce 300 mg przez kolejne 3 miesiące lub placebo. Dołączenie aliskirenu skutkowało obniżeniem wskaźnika albuminy/kreatyniny w moczu o 20% ($p < 0,001$). Redukcję o co najmniej 50%

zaobserwowano u 24,7% osób otrzymujących aliskiren i losartan w porównaniu z 12,5% z grupy osób otrzymujących placebo i losartan. Autorzy sugerują, że leczenie aliskirenem może stanowić metodę terapii nefropatii cukrzycowej [19].

Hamowanie funkcji układu RAA jest uznanym i bardzo efektywnym sposobem leczenia pacjentów z niewydolnością serca prowadzącym do istotnego zmniejszenia śmiertelności. Pierwsze badania obejmujące małe grupy pacjentów wskazują możliwość skutecznego blokowania funkcji układu RAA u osób z niewydolnością serca. Interesująca wydaje się właściwość zmniejszania stężenia angiotensyny II przez aliskiren wobec zwiększenia ARO podczas leczenia za pomocą ACEI czy sartanów w niewydolności serca [20]. Badanie przeprowadzone przez Seeda i wsp. [21] opierało się na ocenie ARO, stężenia angiotensyny II, aldosteronu i peptydu natriuretycznego typu B przed i po 6 tygodniach leczenia aliskirenem, ramipilem i przyjmowania placebo w grupie 27 osób z niewydolnością serca (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$). Autorzy potwierdzili metodami biochemicznymi efektywność hamowania układu RAA. Ocena efektywności klinicznej leczenia wymaga jednak przeprowadzenia badań klinicznych obejmujących duże grupy pacjentów.

Podsumowanie

Aliskiren jest lekiem z nowej grupy preparatów redukujących ciśnienie tętnicze. Wyniki badań klinicznych potwierdziły znamiennej redukcję ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowych. Leczenie powinno jednak obejmować nie tylko redukcję ciśnienia tętniczego, lecz także zmniejszać ryzyko zgonu i wpływać na przebieg choroby. Obecnie dostępne leki z grupy ACEI czy sartanów to preparaty o udowodnionym efekcie redukcji śmiertelności i chorobowości. W przypadku aliskirenu dotychczasowe badania kliniczne obejmowały relatywnie małe grupy pacjentów i prowadzono je jedynie przez 8 tygodni. Okres ten pozwala na potwierdzenie wyłącznie faktu redukcji ciśnienia tętniczego, natomiast nie uzyskano w ten sposób informacji o wpływie leku na śmiertelność i chorobowość. Ponadto w powyższych badaniach nie wykazano wyższości aliskirenu nad innymi lekami hamującymi układ RAA. Kierunek, który wyznaczyły badania doświadczalne, wydaje się właściwy i należałoby się spodziewać wyraźnego zmniejszenia śmiertelności i chorobowości w obserwacjach długoterminowych.

Efekt dodatkowej redukcji ciśnienia tętniczego po dołączeniu aliskirenu do obecnie stosowanego

leczenia, choć istotny statystycznie, nie jest jednak wyjątkowy na tle innych połączeń leków. Można się spodziewać, że o wartości leku zadecydują długoterminowe badania kliniczne oceniające wpływ aliskirenu na śmiertelność i chorobowość podczas jedno-, dwu-, trój- i czteropunktowego hamowania układu renina–angiotensyna–aldosteron.

Piśmiennictwo

1. van de Wal R.M.A., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H., Voors A.A. Addition of an angiotensin receptor blocker to full-dose ACE-inhibition: Controversial or common sense? *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2361–2367.
2. Ruilope L.M., Rosei E.A., Bakris G.L. i wsp. Angiotensin receptor blockers: Therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press.* 2005; 14: 196–209.
3. Azizi M., Menard J. Combined blockade of the rennin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation* 2004; 109: 2492–2499.
4. van de Wal R.M., Voors A.A., Plokker W.H. i wsp. New pharmacological strategies in chronic heart failure. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2004; 18: 491–501.
5. Chen H.H., Schrier R.W. Pathophysiology of volume overload in acute heart failure syndromes. *Am. J. Med.* 2006; 119 (supl.): S11–S16.
6. Rahuel J., Rasetti V., Maibaum J. i wsp. Structure-based drug design: the discovery of novel nonpeptide orally active inhibitors of human renin. *Chem. Biol.* 2000; 7: 493–504.
7. Stanton A., Jensen C., Nussberger J., O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003; 42: 1137–1143.
8. Wood J.M., Maibaum J., Rahuel J. i wsp. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 308: 698–705.
9. Azizi M., Ménard J., Bissery A. i wsp. 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.
10. Vaidyanathan S., Jermany J., Yeh C., Bizot M.N., Camisaca R. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, exhibits similar pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 62: 690–698.
11. Vaidyanathan S., Valencia J., Kemp C. i wsp. Lack of pharmacokinetic interactions of aliskiren, a novel direct renin inhibitor for the treatment of hypertension, with the antihypertensives amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide (HCTZ) and ramipril in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60: 1343–1356.
12. Gradman A.H., Schmieder R.E., Lins R.L., Nussberger J., Chiang Y., Bedigian M.P. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012–1018.
13. Villamil A., Chrysant S.G., Calhoun D. i wsp. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J. Hyperten.* 2007; 25: 217–226.
14. Verdecchia P., Calvo C., Möckel V., Keeling L., Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Press.* 2007; 16: 381–391.
15. Jordan J., Engeli S., Boye S.W., Le Breton S., Keefe D.L. Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1047–1055.
16. Uresin Y., Taylor A.A., Kilo C. i wsp. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2007; 8: 190–198.
17. Pool J.L., Schmieder R.E., Azizi M. i wsp. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 11–20.
18. Pilz B., Shagdarsuren E., Wellner M. i wsp. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; 46: 569–576.
19. Parving H.H., Persson F., Lewis J.B., Lewis E.J., Hollenberg N.K.; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2433–2446.
20. Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Kakafika A.I., Tziomalos K., Karagiannis A. Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in renin-angiotensin-aldosterone system blockade: Is oral renin inhibition the solution? *Expert Opin. Pharmacother.* 2007; 8: 529–535.
21. Seed A., Gardner R., McMurray J. i wsp. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2007; 9: 1120–1127.