

Sławomir Lizakowski, Leszek Tylicki

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

Aliskiren — nowe możliwości nefroprotekcji?

Aliskiren — new possibilities of nephroprotection?

ABSTRACT

Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAA) plays a key role in the progression of chronic kidney disease (CKD). RAA inhibitors, such as angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin receptor blockers (ARB) decrease the rate of progression of diabetic and non-diabetic nephropathy and are recommended therapy for CKD. Although these drugs are highly effective and are widely used in the kidney diseases, current treatment regimens with ACEi and ARBs are unable to completely suppress the RAA system. Aliskiren, the first in a new class of orally effective direct renin

inhibitors (DRI), is approved for the treatment of hypertension. Aliskiren has renoprotective, cardioprotective and anti-atherosclerotic effects in animal models that appear to be independent of blood pressure lowering. Early clinical data based on urinary protein excretion rates as a marker for renal function suggest a possibly novel role for aliskiren in treatment chronic kidney disease. This review discusses the efficacy of aliskiren and considers the evidence for the potential renal protection benefits of this treatment.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 2, 153–160

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, nephroprotection, aliskiren, proteinuria

WSTĘP

Jak wskazują wyniki badań epidemiologicznych (np. *National Health and Nutrition Examination Survey II*, PolNef), przewlekła choroba nerek (CKD, *chronic kidney disease*) może dotyczyć ponad 10% badanej populacji, co dla Polski stanowi około 4 milionów osób [1–3]. Problem ten z pewnością będzie narastał z powodu rozpowszechniania się czynników ryzyka chorób nerek, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy otyłość. Z drugiej strony, wystąpienie CKD jest związane ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, o czym napisano w obecnym numerze „Forum Nefrologicznego” (str. 144–152), a ryzyko to jest proporcjonalne do stopnia uszkodzenia nerek. Powyższe informacje wskazują, iż spowalnianie progresji CKD jest ważnym elementem opieki kardio-nefrologicznej.

Od wielu lat wiadomo, iż nadmierna aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) odgrywa ważną rolę w postępie chorób

nerek. Liczne badania u chorych z cukrzycową chorobą nerek, jak również z nefropatiami na podłożu niezwiązanym z cukrzycą wskazują, że hamowanie układu RAA przy użyciu inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme*) oraz antagonistów receptora AT₁ angiotensyny II (sartany; ARB, *angiotensin receptor blockers*) spowalnia postęp chorób nerek [4–6]. W ostatnich latach wykryto kilka nowych składowych układu RAA oraz wprowadzono do praktyki klinicznej nową grupę leków hamujących aktywność tego układu — bezpośrednio inhibitory reniny (DRI, *direct renin inhibitor*), których pierwszym przedstawicielem jest aliskiren. W niniejszej pracy zwrócono uwagę na nowe możliwości terapii chorych z CKD, jakie może dawać zastosowanie tego leku.

UKŁAD RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON

Główną rolą układu RAA jest regulacja wolemii i gospodarki wodno-elektrolitowej

Adres do korespondencji:
dr n. med. Sławomir Lizakowski
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–209 Gdańsk
e-mail: slizak@gumed.edu.pl

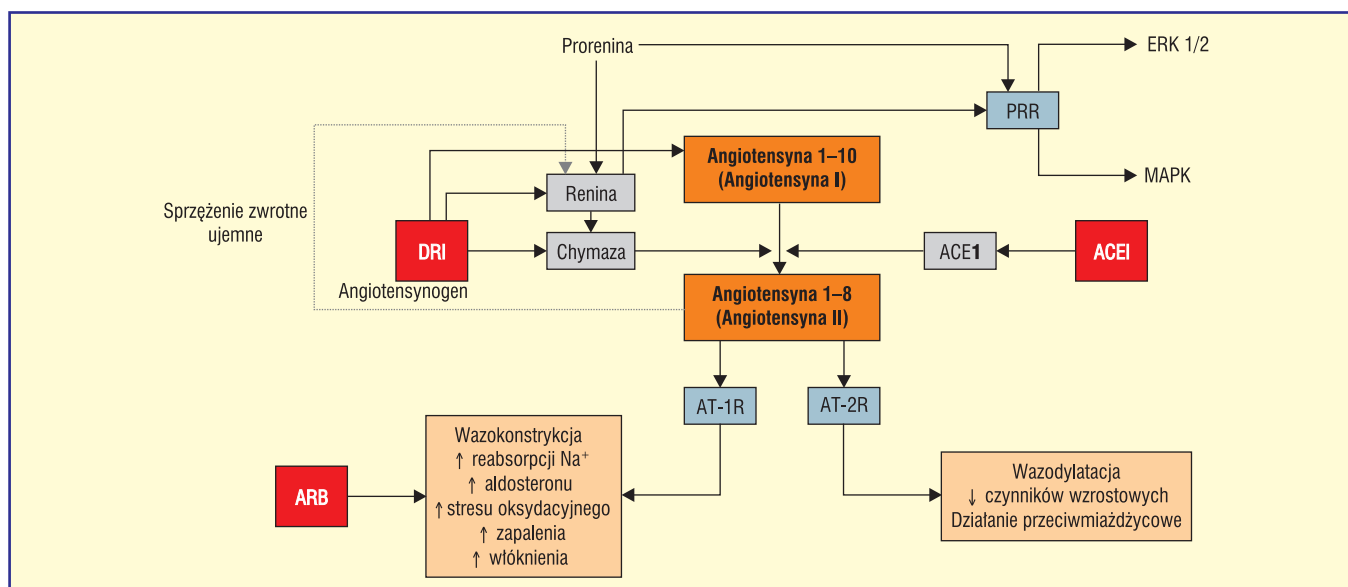
►► Pobudzenie receptora AT₁ powoduje zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, uwolnienie aldosteronu, przebudowę naczyń oraz indukuje stres oksydacyjny oraz procesy zapalne◀◀

oraz ciśnienia tętniczego krwi. Pierwszym ogniwem tego układu jest renina, enzym proteolityczny wytwarzany i magazynowany w komórkach aparatu przykłębuszkowego nerek. Renina powstaje z preproreniny, przez przemianę do proreniny i następnie do reniny, a wytwarzanie tego enzymu jest pobudzane przez obniżenie ciśnienia w obrębie naczynia doprowadzającego krew do kłębuszka nerkowego, zmniejszenie ładunku sodu docierającego do komórek płamki gęstej zlokalizowanej w ścianie cewki dystalnej oraz pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych komórek aparatu przykłębuszkowego [7]. Uwolniona do krążenia systemowego renina odszczepia od angiotensynogenu deka-peptyd — angiotensynę I (angiotensyna 1–10) — która jest następnie przekształcana przez inhibitor ACE-1 do aktywnego biologicznie okta-peptydu, to znaczy angiotensyny II (angiotensyna 1–8). W ostatnich latach poznano również inne szlaki przemiany peptydów angiotensynowych. Angiotensyna II może powstawać szlakiem alternatywnym, w którym ACE-1 zastępują inne enzymy proteolityczne, głównie chymaza (ryc. 1). Z angiotensynogenu przy udziale inhibitora ACE-2 powstają inne peptydy, między innymi angiotensyna 1–9, 1–7 i 1–5 o działaniu niejednokrotnie przeciwnym do angiotensyny II. Ustalono, że angiotensyna 1–7 wywiera działanie antyproliferacyjne i wazodylatacyjne poprzez wpływ na tak zwany masR receptor [8].

Angiotensyna II powstająca lokalnie, czy też napływająca z krwią, wywiera swoje działanie poprzez wpływ na dwa typy receptorów błonowych: AT₁ i AT₂. Pobudzenie receptora AT₁ powoduje zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, uwolnienie aldosteronu, przebudowę naczyń oraz indukuje stres oksydacyjny oraz procesy zapalne [9]. Niekorzystnymi następstwami tego pobudzenia jest nasilenie procesów włóknienia w różnych narządach i w konsekwencji ich niewydolność. W nerkach ekspresję receptorów AT₁ stwierdza się w podocytach, komórkach cewek proksymalnych, dystalnych i zbiorczych oraz komórkach płamki gęstej. Aldosteron, którego synteza narasta pod wpływem aktywacji receptorów AT₁, przyczynia się również do nasilenia stanu zapalnego oraz włóknienia, a efekt ten indukowany przez aktywację receptorów mineralokortykoidowych jest niezależny od tego, który jest wywołany przez angiotensynę II. Przeciwnie efekty daje pobudzenie receptorów AT₂. Prowadzi ono do wazodylatacji, hamowania syntezy czynników wzrostowych i w konsekwencji przynosi efekt przeciwzapalny i przeciwmiażdżycowy [9–11].

NOWE POSTRZEGANIE PRORENINY I RENINY

Miejscem wytwarzania proreniny i reniny są u człowieka komórki aparatu przykłębuszkowego. Prorenina może być jednak też wytwa-



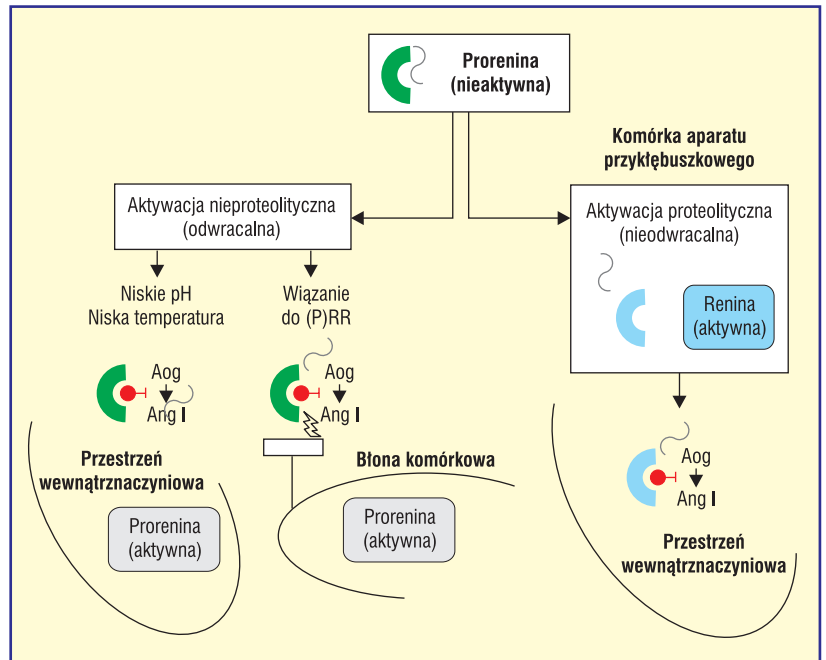
Rycina 1. Układ renina–angiotensyna–aldosteron i miejsca możliwej blokady lekami

ACE-1 (*angiotensin I converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny I; ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny I; ARB (*angiotensin receptor blocker*) — antagonist receptoru AT₁ angiotensyny II; AT₁R (*angiotensin II type 1 receptor*) — receptor typu 1 angiotensyny II; DRI (*direct renin inhibitor*) — bezpośredni inhibitor reniny; ERK 1/2 (*extracellularly regulated protein kinases*) — kinazy regulowane pozakomórkowo; MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) — kinazy białkowe aktywowane miogennem; PRR (*prorenin receptor*) — receptor (pro)reniny

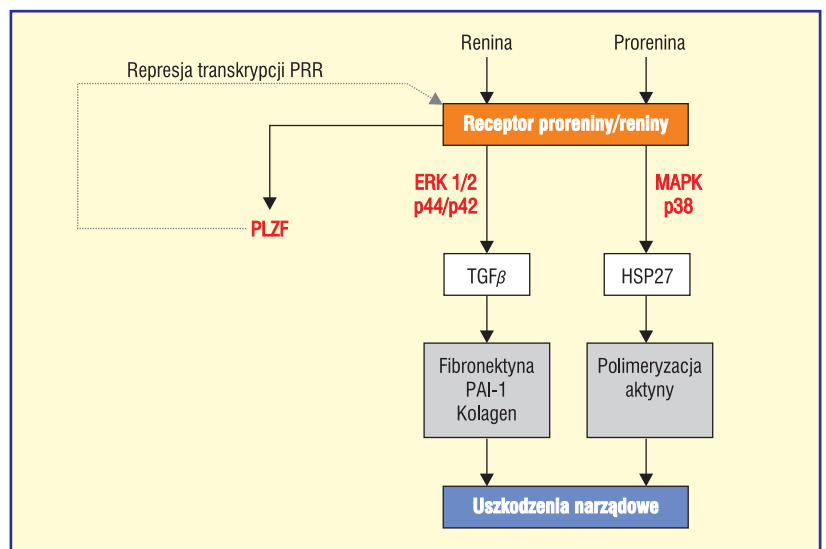
rzana pozanerkowo — w mózgu, jądrach, jajnikach, łożysku, sercu, nadnerczach i siatkówce [12]. Receptor (pro)reniny (PRR, *(pro)renin receptor*) jest zlokalizowany w obrębie nerek w podocytach, komórkach mezangium i cewkach nerkowych, a także poza nimi w ścianach naczyń, sercu oraz mózgu [13]. Wiąże z równym powinowactwem reninę oraz proreninę. **Związanie proreniny z PRR powoduje zmiany jej konformacji i prowadzi do nieproteolitycznej aktywacji tego enzymu (ryc. 2). Tak aktywowana prorenina, podobnie jak renina, jest zdolna do wiązania angiotensynogenu i przekształcania go do angiotensyny I [14].**

Wyniki najnowszych badań zmieniły istotnie nasze postrzeganie tego enzymu i każą traktować go również jako kolejny efektor układu RAA. W badaniach *in vitro* wykazano, że renina i prorenina po połączeniu się z PRR aktywują (poprzez fosforylację) nieangiotensynowy szlak sygnalizacyjny białek aktywowanych mitogenem (MAP, *mitogen-activated protein*): kinazy regulowane pozakomórkowo 1/2 (ERK1 (p44) i ERK2 (p42) (*extracellular signal-regulated kinase*) oraz p38 MAPK/Hsp27, w czego następstwie dochodzi do pobudzenia syntezy takich czynników profibrotycznych, jak inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen-activator inhibitor-1*), transformujący czynnik wzrostowy $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$, *transforming growth factor $\beta 1$*) czy fibronektyna i kolagen oraz dochodzi do zmiany w filamentach aktywnych kardiomiocytów (ryc. 1, 3) [12, 14–15]. Konsekwencją tych procesów mogą być uszkodzenia narządowe między innymi nerek i serca, a efekt ten jest niezależny od angiotensyny II i aldosteronu i może występować podczas stosowania inhibitorów ACE i/lub ARB [13, 16]. Sytuacja ta nabiera szczególnego znaczenia w przypadku cukrzycy, gdzie stężenie proreniny jest znacząco podwyższone. Niektóre badania wskazują, że wysoki poziom proreniny predysponuje do wystąpienia powikłań o typie mikroangiopatii oraz zwiększa ryzyko rozwoju nefropatii i retinopatii, co można tłumaczyć między innymi aktywacją PRR [17–20].

Z drugiej jednak strony wysokie stężenie proreniny stwierdza się u kobiet w ciąży, co w tym przypadku nie wiąże się ze złym rokowaniem i jakimkolwiek uszkodzeniem narządowym [21]. Nie obserwowano również stwardnienia kłębuszków nerkowych u szczurów (*transgenic ren-2 rats*), u których wyindukowano 200-krotny wzrost stężenia proreniny [22]. Dane te mogą wskazywać, iż nie w każdej sytuacji może ona wykazywać działania nie-



Rycina 2. Proteolityczna i nieproteolityczna aktywacja proreniny



Rycina 3. Funkcje receptora proreniny/reniny

ERK 1/2 (*extracellularly regulated protein kinases*) — kinazy regulowane pozakomórkowo; HSP27 (*heat shock protein 27*) — białko szoku cieplnego 27; MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) — kinazy białkowe aktywowane miogেনem; PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor type 1*) — inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1; PLZF (*promyelocytic leukaemia zinc finger*) — „palec cynkowy” ostrej białaczki promielocytowej; PRR (*(pro)renin/renin receptor*) — receptor proreniny/reniny; TGF- β (*transforming growth factor β*) — transformujący czynnik wzrostowy β

korzystne. Przeważa aktualnie pogląd, że **prorenina nie indukuje bezpośrednio uszkodzeń narządowych, a raczej nasila niekorzystne oddziaływanie innych czynników, na przykład wysokich stężeń glukozy czy też procesów zapalnych** [12, 23–24]. Ważny jest również w tych rozważaniach fakt, że PRR podlega mechanizmowi *down-regulation*, a czynnikiem zmniejsz-

Tabela 1. Wpływ aliskirenu na stężenie proreniny/reniny, aktywność reninową osocza (PRA, *plasma renin activity*) oraz stężenie angiotensyny I i II

Leki	Prorenina/Renina	PRA	Angiotensyna I	Angiotensyna II
Diuretyki	↑	↑	↑	↑
Beta-adrenolityki	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Inhibitory ACE	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓
ARB	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Aliskiren	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓

ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB (*angiotensin receptor blocker*) — antagonist receptoru AT1 angiotensyny II

szającym jego ekspresję jest właśnie prorenina, która aktywuje szlak PLZF (*promyelocytic leukaemia zinc finger*) (ryc. 3) [25].

FARMAKOLOGICZNA BLOKADA UKŁADU RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON W NEFROPROTEKCJI

Farmakologiczna blokada RAA przy użyciu inhibitorów ACE i/lub ARB jest w chwili obecnej standardem leczenia nefroprotektynego zarówno u chorych z cukrzycową, jak również niecukrzycową chorobą nerek przebiegającą z białkomoczem [4–5, 26–27]. Leki te skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze — najważniejszy czynnik przyspieszający postęp przewlekłych nefropatii. Wykazano, że hamują one postęp uszkodzenia nerek znacznie efektywniej niż leki hipotensyjne o innym mechanizmie działania. Wynika to ze specyficznego blokowania omówionych już niekorzystnych działań peptydów angiotensynowych i aldosteronu, w tym przede wszystkim ich działania mitogenego, prozapalnego i profibrotycznego oraz wpływu na hemodynamikę wewnątrznerkową, przejawiającego się wzrostem ciśnienia wewnątrzkrębuszkowego i białkomoczu. W większości badań dotyczących tego zagadnienia udowodniono, że efekt nefroprotektyni jest najsilniej wyrażony w grupach chorych z wysokim białkomoczem i jest proporcjonalny do stopnia jego redukcji [26, 28].

Farmakologiczna blokada układu RAA prowadzi do zwolnienia postępu przewlekłych nefropatii. Nie udało się jednak jak do tej pory osiągnąć za jej pomocą zahamowania bądź odwrócenia tego procesu. Przyczyny takiego stanu rzeczy są złożone. Układ RAA jest układem o typie sprzężenia zwrotnego i zablokowanie produkcji angiotensyny 1–8 przez inhibitory ACE lub jej działania na poziomie receptorów AT₁ za pomocą sartanów jest przyczyną odha-

mowania syntezy reniny oraz wzrostu aktywności reninowej osocza (tab. 1). W takiej sytuacji może dochodzić do gromadzenia się angiotensyny I, która szlakami niezależnymi od inhibitorów ACE-1 może być przekształcana do angiotensyny II. Równocześnie gromadząca się podczas leczenia sartanami angiotensyna II może przełamywać kompetycyjną blokadę receptorów AT-1 przez te leki. Stąd też jest obserwowane u wielu chorych zmniejszenie siły działania obu grup leków po pewnym okresie skutecznej terapii. Uwalnianie się układu RAA spod farmakologicznej blokady RAA jest nazywane „zjawiskiem ucieczki” i dotyczy również syntezy aldosteronu, która może być indukowana czynnikami niezależnymi od osi renina-angiotensyna. Przyczyną braku w pełni satysfakcjonujących wyników leczenia może być również fakt istnienia lokalnych, tkankowych układów RAA, gdzie penetracja dostępnych leków jest ograniczona [29].

Alternatywę terapeutyczną w terapii pacjentów z białkomoczem w sytuacji, gdy terapia inhibitorami ACE i ARB nie przynosi w pełni zadowalających efektów lub efekty te są przejściowe, może stanowić nowa grupa leków blokująca układ RAA już na pierwszym etapie jego szlaku.

BEZPOŚREDNIE INHIBITORY RENINY (DRI)

Pierwszym DRI zarejestrowanym w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest aliskiren. Poprzednicy — enalkiren, remikiren, zankiren i terlakiren — nie zostali wprowadzeni do praktyki klinicznej z uwagi na bardzo złą biodostępność przy podawaniu doustnym i krótki czas działania. Wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego jest bardzo małe. Biodostępność wynosi jedynie 2,6% podanej dawki, ale jest ona wystarczająca do zapewnienia długotrwałego efektu terapeutycznego. Lek jest wy-

▶▶ Farmakologiczna blokada układu RAA prowadzi do zwolnienia postępu przewlekłych nefropatii ◀◀

dalany w 90% w postaci niezmiennionej z żółcią, w związku z tym nie wymaga zmiany dawkowania u chorych z upośledzoną funkcją nerek. Okres półtrwania leku wynosi 24–40 godzin, co zapewnia dobrą kontrolę ciśnienia przez całą dobę po zastosowaniu pojedynczej dawki. Stałe stężenie leku uzyskuje się po 5–8 dniach leczenia [30], zaś efekt terapeutyczny utrzymuje się do 2–4 tygodni od zaprzestania leczenia. Najczęstsze działania niepożądane to biegunka, bóle i zawroty głowy, uczucie znużenia oraz zapalenie nosogardzieli. Objawy te nie występują jednak częściej niż przy stosowaniu placebo [31]. Wiązanie aliskirenu z reniną i/lub aktywną proreniną uniemożliwia powstanie angiotensyny 1–8 i w sposób zależny od dawki hamuje dalsze etapy aktywacji układu RAA. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że aliskiren nie blokuje wiązania reniny ani proreniny do PRR i indukowanych przez niego omówionych wyżej niekorzystnych szlaków sygnalizacyjnych [32–33].

Zgodnie z oczekiwaniami aliskiren ma istotny wpływ na poszczególne składowe układu RAA. Lek ten, w przeciwieństwie do inhibitorów ACE, ARB i diuretyków, znacząco obniża aktywność reninową osocza (PRA, *plasma renin activity*) (tab. 1). Po jego zastosowaniu obniża się ona średnio o 75%. Dla porównania, inhibitory ACE oraz ARB podwyższają PRA o około 150%, a w przypadku łącznego ich stosowania do 650% wartości wyjściowej. Wspólne zastosowanie aliskirenu z tymi lekami przeciwdziała więc skutecznie wzrostowi PRA [34]. Zahamowanie sprzężenia zwrotnego po zablokowaniu układu RAA na poziomie reniny prowadzi jednak do istotnego wzrostu stężenia proreniny i reniny (tab. 1). Możliwy niekorzystny wpływ tego efektu w kontekście aktywacji receptorów PPR i szlaku ERK1 (p44) i ERK2 został omówiony powyżej. Uspokajające w tym kontekście są jednak doniesienia wskazujące na zmniejszenie ekspresji receptorów PRR pod wpływem leczenia aliskirenem oraz brak doniesień o nasileniu przez aliskiren procesów zapalnych i włóknienia [33].

W dotychczasowych badaniach klinicznych wskazano, że aliskiren jest lekiem hipotensyjnym równie skutecznym jak inhibitory ACE, ARB, antagoniści wapnia i diuretyki. Na przykład, dawka 300 mg aliskirenu charakteryzowała się skutecznością podobną do 320 mg walsartanu (ARB), 100 mg losartanu (ARB) czy też 40 mg lisinopriłu (inhibitora ACE) [35–36]. Zwiększenie dawki leku do 600

mg/dobę wiązało się z istotnym zwiększeniem ryzyka działań niepożądanych przy niewielkiej poprawie efektu hipotensyjnego [37].

BEZPOŚREDNIE INHIBITORY RENINY W CHOROBAH NEREK

BADANIA EKSPERYMENTALNE

Wyniki dotychczasowych badań eksperymentalnych wskazują, iż aliskiren może wykazywać działanie przeciwdziałające uszkodzeniom narządowym. W badaniach na szczurach wykazano, iż lek ten ma działanie przeciwzapalne, co objawiało się zmniejszeniem nacieków z makrofagów, limfocytów CD4 i CD8 oraz komórek dendrytycznych w obrębie nerek [38]. Stwierdzono również, iż aliskiren zmniejsza zapalenie w obrębie dużych naczyń u myszy, a efekt ten jest niezależny od redukcji ciśnienia tętniczego [39]. Aliskiren przeciwdziałał również tworzeniu się zmian miażdżycowych stymulowanych dietą wysokocholesterolową i poprawiał funkcję śródbłonna [40].

Wyniki licznych badań wskazują, że aliskiren może działać nefroprotekcynie zarówno w cukrzycowych, jak i niecukrzycowych modelach CKD. W eksperymentalnym modelu ciężkiego nadciśnienia powodował porównywalną z walsartanem (ARB) redukcję albuminurii, zmniejszenie przerostu lewej komory serca oraz wydłużenie przeżycia zwierząt [38]. W badaniu przeprowadzonym u szczurów z nefropatią cukrzycową obniżał albuminurię porównywalnie z perindoprilem (inhibitorem ACE), pomimo istotnie mniejszej redukcji ciśnienia tętniczego [41]. Dołączenie aliskirenu do walsartanu (ARB) zmniejszało włóknienie śródmiąższu oraz wielkość odczynu zapalnego w porównaniu z monoterapią tymi lekami w modelu nefropatii obturacyjnej [42]. U szczurów podwójnie transgenicznych w odniesieniu do angiotensynogenu i reniny (TG (m-Ren2)27) z cukrzycą wywołaną streptozocyną aliskiren doprowadził do supresji mRNA dla TGFβ, a w następstwie do zahamowania włóknienia w obrębie kory nerek. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie ekspresji receptorów PRR w kłębuszkach nerkowych, cewkach nerkowych oraz małych naczyniach kory nerki [33]. Zmniejszenie syntezy cytokin fibrogennych oraz redukcję włóknienia w obrębie nerek zaobserwowali również inni badacze w mysim modelu włóknienia nerek (COL4A3^{-/-}). Autorzy wykazali również dłuższe przeżycie zwierząt leczonych aliskirenem [43].

BADANIA KLINICZNE

Dotychczas opublikowane badania przeprowadzono u pacjentów z nefropatią cukrzycową

▶▶ Aliskiren w przeciwieństwie do inhibitorów ACE, ARB i diuretyków znacząco obniża aktywność reninową osocza (PRA) ◀◀

▶▶ Aliskiren jest lekiem hipotensyjnym równie skutecznym jak inhibitory ACE, ARB, antagoniści wapnia i diuretyki ◀◀

▶▶ Aliskiren jest zarezerwowany do stosowania u chorych z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, zwłaszcza u pacjentów, u których terapia inhibitorami ACE i/lub ARB jest nieefektywna lub źle tolerowana◀◀

wą. W większości trwały krótki czas i obejmowały nieliczne grupy chorych. W jednym z pierwszych badań klinicznych wykazano, że zastosowanie aliskirenu u chorych z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem i białkomoczem spowodowało znamienne obniżenie stężenia albuminy do stężenia kreatyniny w moczu (UACR). Wielkość albuminurii powróciła do wartości wyjściowych po 12 dniach od zaprzestania leczenia [44]. W największym jak do tej pory opublikowanym badaniu *Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes (AVOID)* Parving i wsp. badali wpływ dołączenia aliskirenu lub placebo do stosowanego uprzednio losartanu w dawce 100 mg/dobę u 599 chorych z nefropatią cukrzycową [45]. W badaniu wykazano, że zastosowanie aliskirenu w dawce 300 mg/dobę powoduje 20-procentową redukcję albuminurii w porównaniu z efektem placebo ($p = 0,002$). U ponad 24,7% chorych leczonych aliskirenem redukcja albuminurii przekroczyła 50% (u chorych otrzymujących placebo 12%, $p < 0,001$). Tempo spadku współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) było podobne w obu grupach i wynosiło odpowiednio 2,4 i 3,8 ml/min ($p = 0,07$). Terapia aliskirenem była dobrze tolerowana, a liczba zanotowanych działań niepożądanych była porównywalna z placebo. Analizując szczegółowo zdarzenia niepożądane, zaobserwowano, iż jedynie liczba incydentów hiperkalemii > 6 mmol/l była większa w grupie otrzymującej aliskiren w porównaniu z grupą placebo (14/201 v. 5/200, tj. 4,7 v. 1,7%) [45].

W innym badaniu porównywano skuteczność monoterapii aliskirenem i ARB irbesartanem oraz wpływ terapii łączonej tymi lekami na redukcję albuminurii [46]. Wykazano, iż aliskiren w dawce 300 mg/dobę i irbesartan w dawce 300 mg/dobę porównywalnie obniżają albuminurię u pacjentów z nefropatią cukrzycową (odpowiednio 48% i 58% v. placebo). W przypadku terapii łączonej tymi lekami doszło do dalszej redukcji albuminurii (o 71% w porównaniu z placebo) i była ona znamienne silniejsza niż monoterapia każdym z leków. W badaniu opublikowanym w roku ubiegłym Persson i wsp. porównali wpływ 2-miesięcznej terapii różnymi dawkami aliskirenu na stopień redukcji albuminurii u chorych z cukrzycową chorobą nerek i nadciśnieniem tętniczym [47]. Jak się okazało, obniżenie albuminurii było znamienne większe przy zastosowaniu aliskirenu w dawce 300 mg niż 150 mg (odpowiednio 36% i 48%) w porównaniu z place-

bo. Zwiększenie dawki aliskirenu do 600 mg nie powodowało dalszej znamiennej redukcji albuminurii (52%).

Badania własne autorów (w trakcie publikacji) przeprowadzone u chorych z białkomoczem w przebiegu nefropatii niezwiązanej z cukrzycą wskazują na 23-procentowe obniżenie białkomoczu względem placebo przy zastosowaniu aliskirenu w dawce 150 mg/dobę. Podobne obniżenie białkomoczu (25% v. placebo) uzyskano, stosując w tej samej grupie chorych inhibitor ACE (perindopril) w równoważnej hipotensyjnej dawce 10 mg/dobę (badanie typu *cross-over*). Zwiększenie dawki aliskirenu do 300 mg/dobę spowodowało dalszą redukcję białkomoczu do 36% względem placebo. Efekt ten jest wiązany z dalszym znaminnym obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego. Terapia aliskirenem, jak również perindoprilem skutkowała obniżeniem stężenia markerów włóknienia w moczu (TGF β i PIIINP). Zaobserwowane w tym przypadku różnice nie osiągnęły jednak znamiennej statystycznej.

PODSUMOWANIE

Aliskiren jest pierwszym doustnym DRI wprowadzonym do leczenia nadciśnienia tętniczego. Obecnie lek ten jest zarezerwowany do stosowania u chorych z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, zwłaszcza u pacjentów, u których terapia inhibitorami ACE i/lub ARB jest nieefektywna lub źle tolerowana. **Dotychczasowe badania eksperymentalne i kliniczne dają podstawy do przypuszczeń, iż leczenie aliskirenem może znaleźć miejsce również w postępowaniu nefroprotektynym.** Wskazują one, że **może on skutecznie obniżać białkomocz w monoterapii, a zwłaszcza wzmacniać blokadę układu RAA w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub ARB.** Aby jednak lek ten wszedł do kanonu postępowania nefroprotektynego, korzyści z jego stosowania muszą zostać potwierdzone w dużych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Trzeba również w pełni wyjaśnić wątpliwości dotyczące funkcji i skutków pobudzenia receptorów PRR. Być może pierwsze wiążące informacje uzyskamy po zakończeniu trwającego obecnie badania *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetic Nephropathy (ALTITUDE)*, obejmującego 8600 chorych z cukrzycą typu 2, w którym punktami końcowymi są zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, podwojenie stężenia kreatyniny czy też schyłkowa niewydolność nerek.

STRESZCZENIE

Aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron odgrywa kluczową rolę w progresji przewlekłej choroby nerek. Leki hamujące ten układ, takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora dla angiotensyny II, zwalniają postęp nefropatii cukrzycowej oraz nefropatii na podłożu niezwiązanym z cukrzycą i są powszechnie rekomendowane w leczeniu przewlekłej choroby nerek przebiegającej z białkomoczem. Mimo pozytywnych efektów leczenia nie udało się dotychczas osiągnąć za ich pomocą

zahamowania bądź odwrócenia tego procesu. Duże nadzieje w tym kontekście są związane z nową grupą leków hamujących układ RAA, bezpośrednimi inhibitorami reniny. Aliskiren jest pierwszym przedstawicielem tej grupy zarejestrowanym do leczenia nadciśnienia tętniczego. Dotychczasowe badania eksperymentalne i kliniczne dają podstawy do przypuszczeń, iż leczenie aliskirenem może znaleźć miejsce również w postępowaniu nefroprotekcijnym.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 2, 153–160

Słowa kluczowe: układ renina-angiotensyna-aldosteron, nefroprotekcja, aliskiren, białkomocz

1. Krol E., Rutkowski B., Czarniak P. i wsp. Early detection of chronic kidney disease: results of the Polnef study. *Am. J. Nephrol.* 2009; 29: 264–273.
2. Foley R.N., Collins A.J. End-stage renal disease in the united states: an update from the united states renal data system. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2644–2648.
3. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. i wsp. Prevalence of chronic kidney disease in the united states. *JAMA* 2007; 298: 2038–2047.
4. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The collaborative study group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456–1462.
5. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–860.
6. Tylicki L., Larczynski W., Rutkowski B. Renal protective effects of the renin-angiotensin-aldosterone system blockade: from evidence-based approach to perspectives. *Kidney Blood Press. Res.* 2005; 28: 230–242.
7. Ferrario C.M. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006; 7: 3–14.
8. Szczepańska-Sadowska E., Cudnoch-Jędrzejewska A. Układ renina-angiotensyna-aldosteron główny układ hormonalny w rozwoju nadciśnienia tętniczego. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2007: 199–221.
9. Brewster U.C., Setaro J.F., Perazella M.A. The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. *Am. J. Med. Sci.* 2003; 326: 15–24.
10. Estacio R.O. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in diabetes: role of direct renin inhibitors. *Postgrad. Med.* 2009; 121: 33–44.
11. Tylicki L., Larczynski W., Rutkowski B. Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron w leczeniu przewlekłych chorób nerek: podstawy patofizjologiczne. *Nefrol. Dial. Pol.* 2004; 8: 102–106.
12. Nguyen G., Muller D.N. The biology of the (pro)renin receptor. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 18–23.
13. Nguyen G., Delarue F., Burckle C., Bouzahir L., Giller T., Sraer J.D. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J. Clin. Invest.* 2002; 109: 1417–1427.
14. Huang Y., Wongamorntham S., Kasting J. i wsp. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int.* 2006; 69: 105–113.
15. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int.* 2006; 69: 1503–1506.
16. Huang Y., Noble N.A., Zhang J., Xu C., Border W.A. Renin-stimulated TGF-beta1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. *Kidney Int.* 2007; 72: 45–52.
17. Hollenberg N.K. Direct renin inhibition and the kidney. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010; 6: 49–55.
18. Deinum J., Ronn B., Mathiesen E., Derckx F.H., Hop W.C., Schalekamp M.A. Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 1006–1010.
19. Wilson D.M., Luetscher J.A. Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1101–1106.
20. Sakoda M., Itoh H., Ichihara A. Podocytes as a target of prorenin in diabetes. *Curr. Diabetes Rev.* 2011; 7: 17–21.
21. Itskovitz J., Rubattu S., Levron J., Sealey J.E. Highest concentrations of prorenin and human chorionic gonadotropin in gestational sacs during early human pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75: 906–910.
22. Peters B., Grisk O., Becher B. i wsp. Dose-dependent titration of prorenin and blood pressure in cyp11a1ren-2 transgenic rats: absence of prorenin-induced glomerulosclerosis. *J. Hypertens.* 2008; 26: 102–109.
23. Huang J., Matavelli L.C., Siragy H.M. Renal (pro)renin receptor contributes to development of diabetic kidney disease through transforming growth factor-beta1-connective tissue growth factor signalling cascade. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011; 38: 215–221.
24. Huang J., Siragy H.M. Glucose promotes the production of interleukine-1beta and cyclooxygenase-2 in mesangial cells via enhanced (pro)renin receptor expression. *Endocrinology* 2009; 150: 5557–5565.
25. Scheffé J.H., Menk M., Reinemund J. i wsp. A novel signal transduction cascade involving direct physical interaction of the renin/prorenin receptor with the transcription factor promyelocytic zinc finger protein. *Circ. Res.* 2006; 99: 1355–1366.
26. Tylicki L., Jakubowska A., Rutkowski B. Praktyczne aspekty zastosowania farmakologicznej blokady układu reni-

Piśmiennictwo

- na-angiotensyna-aldosteron w nefroprotekcji. *Forum Nefrol.* 2009; 2: 1–9.
27. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. i wsp. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (calm) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–1444.
 28. Stompór T. Układ renina-angiotensyna-aldosteron w rozwoju i progresji przewlekłej choroby nerek. *Przewod. Lek.* 2009; 5: 25–30.
 29. Rutkowski B., Tylicki L. Antagoniści receptora angiotensyny II — terapia skojarzona z inhibitorami konwertazy angiotensyny. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłto W. (red.). *Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.* Medycyna Praktyczna, Kraków 2006: 333–346.
 30. Pimenta E., Oparil S. Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensives with multiple risk factors. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2009; 5: 459–464.
 31. 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.
 32. Danser A.H. (pro)renin receptors: are they biologically relevant? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2009; 18: 74–78.
 33. Feldman D.L., Jin L., Xuan H. i wsp. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic tg(mren-2)27 rats. *Hypertension* 2008; 52: 130–136.
 34. Oparil S., Yarows S.A., Patel S., Zhang J., Satlin A. Dual inhibition of the renin system by aliskiren and valsartan. *Lancet* 2007; 370: 1126–1127.
 35. Pimenta E., Oparil S. Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensives with multiple risk factors. *Vasc. Health Risk Manag.* 2009; 5: 453–463.
 36. Gradman A.H., Kad R. Renin inhibition in hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 519–528.
 37. Oh B.H., Mitchell J., Herron J.R., Chung J., Khan M., Keefe D.L. 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: 1157–1163.
 38. 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.
 39. Ino J., Kojima C., Osaka M., Nitta K., Yoshida M. Dynamic observation of mechanically-injured mouse femoral artery reveals an antiinflammatory effect of renin inhibitor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 1858–1863.
 40. Poss J., Werner C., Lorenz D., Gensch C., Bohm M., Laufs U. The renin inhibitor aliskiren upregulates pro-angiogenic cells and reduces atherogenesis in mice. *Basic. Res. Cardiol.* 2010; 105: 725–735.
 41. Kelly D.J., Zhang Y., Moe G., Naik G., Gilbert R.E. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia* 2007; 50: 2398–2404.
 42. Wu W.P., Chang C.H., Chiu Y.T. i wsp. A reduction of unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis by a therapy combining valsartan with aliskiren. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*; 299: F929–941.
 43. Gross O., Gergert R., Rubel D., Temme J., Theissen S., Muller G.A. Renal protective effects of aliskiren beyond its antihypertensive property in a mouse model of progressive fibrosis. *Am. J. Hypertens.* 2011; 24: 355–361.
 44. Persson F., Rossing P., Schjoedt K.J. i wsp. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2008; 73: 1419–1425.
 45. Parving H.H., Persson F., Lewis J.B., Lewis E.J., Hollenberg N.K. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2433–2446.
 46. Persson F., Rossing P., Reinhard H. i wsp. Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *Diabetes Care* 2009; 32: 1873–1879.
 47. Persson F., Rossing P., Reinhard H. i wsp. Optimal anti-proteinuric dose of aliskiren in type 2 diabetes mellitus: a randomised crossover trial. *Diabetologia* 2010; 53: 1576–1580.