

Aliskiren – přímý inhibitor reninu

Mgr. Vladimíra Vojtová¹, MUDr. Ilona Vinklerová², doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.¹

¹Ústav farmakologie LF UP a Fakultní nemocnice Olomouc

²2. interní klinika LF UP a Fakultní nemocnice Olomouc

Aliskiren je perorálně podávané antihypertenzivum, jehož mechanismus účinku spočívá v přímé inhibici reninu. V dávkách 150–300 mg jednou denně prokázal účinnost v léčbě hypertenze a renoprotektivní účinky. Je velmi dobře snášen, nejčastějším nežádoucím účinkem je průjem. Nebyly u něj zjištěny žádné významné lékové interakce. K definitivnímu zařazení mezi běžně používaná antihypertenziva jen zatím chybí údaje o jeho vlivu na morbiditu a mortalitu.

Klíčová slova: aliskiren, renin, hypertenze, farmakodynamika, farmakokinetika.

Aliskiren – direct renin inhibitor

Aliskiren is oral antihypertensive acting as a direct renin inhibitor. In doses 150–300 mg once daily it has proven efficacy in the treatment of hypertension and renoprotective effect. It is well tolerated agent with diarrhoea as a most frequent adverse effect. No significant drug interactions were found. Data from trials evaluating the effects on morbidity and mortality will further define the role of aliskiren in the antihypertensive pharmacotherapy.

Key words: aliskiren, renin, hypertension, pharmacodynamics, pharmacokinetics.

Prakt. lékař. 2009; 5(3): 111–112

Mechanismus účinku

Aliskiren je selektivní přímý inhibitor reninu. Renin řídí první, rychlost limitující krok syntézy angiotenzinu II tím, že katalyzuje štěpení peptidové vazby Leu10–Val11 angiotenzinogenu, čímž vzniká decapeptid angiotenzin I. Angiotenzinogen je jediný známý fyziologický substrát reninu. Renin je tudíž esenciálním a velmi specifickým enzymem renin-angiotenzinového systému, narozdíl od angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE), který může být fyziologicky částečně nahrazen chymázou a není zcela specifický – je aktivní i vůči jiným peptidům, jako je bradykinin (1).

Inhibice reninu vede ke snížení krevního tlaku s podobnou efektivitou, jakou vykazují ACE inhibitory. Vzhledem ke specifitě reninu se při vývoji jeho inhibitorů očekávalo, že budou přinejmenším stejně účinné jako ACE inhibitory, přičemž bude možné se vyhnout jejich nežádoucím účinkům. Dosud testované inhibitory reninu peptidové povahy sice prokazují dostatečný antihypertenzivní účinek, avšak nejsou vhodné k dlouhodobé perorální aplikaci, neboť mají nízkou biologickou dostupnost a příliš krátký poločas eliminace (1). Do klinické praxe byly tedy zavedeny až látky nepeptidové struktury, jejichž představitelem je právě aliskiren.

Farmakokinetika

Aliskiren je po perorálním podání rychle vstřebáván a maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 1–3 hodiny po podání. V rozmezí dávek 75–600 mg je závislost maximálních

plazmatických koncentrací a plochy pod křivkou na podané dávce nelineární – zdvojnásobení dávky vede ke 2,3–2,6násobnému nárůstu C_{max} a AUC. Tento jev zatím není objasněn, pravděpodobně jde o saturabilní mechanismus absorpce. Biologická dostupnost je velmi nízká – průměrně 2,6%. Ustáleného stavu je při aplikaci jednou denně dosaženo za 7–8 dnů. Vazba aliskirenu na plazmatické proteiny se pohybuje v rozmezí 47–51 % a je nezávislá na plazmatické koncentraci. Aliskiren se metabolizuje pouze z malé části na cytochromu P450 (CYP) 3A4, více než 80 % podané dávky se vylučuje nezměněno. Neinhibuje ani neindukuje žádnou z významných izoform cytochromu P450 a ani inhibice nebo indukce těchto enzymů neovlivňuje významně jeho farmakokinetiku. Exkrece se děje prakticky úplně žlučí do stolice, pouze 0,6 % podané dávky se vylučuje močí (2).

Dávkování

Obvyklé dávkování je jednou denně per os v dávce 150 mg, v případě nedostatečného účinku může být dávka zvýšena na 300 mg. Plný antihypertenzivní účinek nastupuje po dvoutýdenním podávání a stejnou dobu přetrvává i při vysazení. Mírná nebo středně těžká porucha eliminační funkce ledvin není podle dosavadních výsledků klinických studií důvodem k redukci dávkování, stejně jako onemocnění jater.

Jisté rozdíly v účinnosti byly zaznamenány mezi specifickými skupinami nemocných – u černochů byla odpověď na léčbu slabší, zatímco u Asiátů a starých pacientů byla naopak

odpověď silnější, takže u nich byly postačující nižší dávky (3); údaje z jiných prací však tyto závěry nepotvrzují.

Nežádoucí účinky a interakce

Během klinického hodnocení byly zaznamenány pouze mírné a přechodné nežádoucí účinky, které jen výjimečně vyžadovaly přerušení léčby. Jediným nežádoucím účinkem, který se vyskytoval statisticky významně častěji u aliskirenu než u placeba, byl průjem. Při dávce 300 mg denně byl jeho výskyt 3 %, při dávce 600 mg přesahoval 10 %. Další nejčastěji zaznamenané nežádoucí účinky byly bolesti hlavy a nasofaryngitida. Souvislost nasofaryngitidy s léčbou aliskirenem je však sporná, neboť v některých studiích byl její výskyt nižší, než v placebové skupině. Ojedinele se vyskytuje i angioneurotický edém, jeho výskyt je však podle dosavadních dat poloviční až šestinový ve srovnání s ACE inhibitory (3).

Zcela nedávno byla publikována kauzistika aliskirenem vyvolaného prodloužení QT intervalu s rozvojem komorové arytmie typu torsade-de-points (4).

Byla provedena řada menších studií na zdravých dobrovolnících s cílem popsat možné farmakokinetické interakce. Zatím jedinou prokázanou interakcí je redukce maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) furosemidu o 49 % a plochy pod křivkou (AUC) o 28 %, přičemž současně podávaný aliskiren dosahoval o 20 % nižší C_{max} a o 7 % menší AUC. Klinický význam této interakce není znám, je však třeba zvýšené

opatrnosti při léčbě kombinací těchto dvou léčiv (5). Naopak žádné významné ovlivnění plazmatických koncentrací nebylo zjištěno při podávání aliskirenu s izosorbid-mononitratem, digoxinem, atorvastatinem, ketokonazolem, amlodipinem, valsartanem, hydrochlorothiazidem, ramipilem, acenokumarolem, celecoxibem, pioglitazonem a alopurinolem. Významnější by mohly být farmakodynamické interakce s dalšími inhibitory renin-angiotenzinového systému, především z důvodu rizika hyperkalémie a vlivu na prokrvení ledvin, avšak klinický rozsah tohoto rizika zatím není znám.

Kontraindikací podávání aliskirenu je známá alergie na účinnou látku, ostatní kontraindikace vycházejí ze zkušeností s ostatními látkami inhibujícími renin-angiotenzinový systém. Jedná se především o bilaterální stenózu renálních tepen a graviditu, podávání při kojení se nedoporučuje pro nedostatek humánních dat o přestupu do mateřského mléka.

Bezpečnostní profil aliskirenu ještě nemůžeme považovat za definitivně zhodnocený, je třeba vyčkat na jeho delší používání v běžné klinické praxi a na následné vyhodnocení farmakovigilančních údajů.

Klinické zkušenosti

Byla publikována řada studií prokazujících účinnost aliskirenu na hodnoty krevního tlaku. Jejich podrobný přehled až do roku 2008 publikoval v českém jazyce Souček se spolupracovníky (6), takže zájemce můžeme odkázat na jeho práci. Později byly publikovány výsledky studie AGELESS (Aliskiren for Geriatric Lowering of Systolic Hypertension), ve které aliskiren dosáhl statisticky významně vyššího procenta dosažení cílové hodnoty krevního tlaku než ramipril po 12 i 36 týdnech léčby (7). Přehled šesti klíčových

studií fáze III klinického hodnocení (tj. placebem kontrolovaných, s použitou dávkou v rozmezí 150–300 mg a provedených na více než 300 pacientech) zpracovali Triller a kol. (3). Podle nich aliskiren v dávce 300 mg dosahuje statisticky signifikantní redukci jak systolického, tak diastolického krevního tlaku ve srovnání s placebem. Ve srovnání s jinými antihypertenzivy vykazuje aliskiren v dávkách 150–300 mg denně účinnost srovnatelnou se středními dávkami hydrochlorothiazidu a inhibitorů ACE. V kombinaci s těmito dvěma látkami dosahuje zlepšení jejich antihypertenzivního účinku pouze při použití vyšší uvedené dávky. Kromě vlastního antihypertenzivního účinku prokázal aliskiren renoprotektivní účinky, nezávislé na redukci krevního tlaku, u pacientů s hypertenzí, diabetem 2. typu a nefropatií (8).

V letošním roce byla v American Journal of Hypertension publikována Sealeym a Laraghem metaanalýza dat ze tří klinických studií, podle které aliskiren selhává v kontrole systolického krevního tlaku u většiny pacientů s nízkou plazmatickou reninovou aktivitou (PRA) a navíc i u třetiny pacientů se střední nebo vysokou PRA. U části těchto pacientů PRA dokonce vzrostla, stejně jako systolický krevní tlak. Autoři docházejí k závěru, že monitorování PRA by mohlo být užitečným nástrojem k rozhodování o výběru aliskirenu k léčbě hypertenze (8).

Závěr

Aliskiren je první antihypertenzivum, jehož mechanismus účinku spočívá v zásahu do renin-angiotenzinového systému přímou inhibicí enzymatické aktivity reninu. Podle dosavadních výsledků je jeho účinnost srovnatelná s diuretiky, ACE inhibitory, vápníkovými blokátory a sartany. Jeho bezpečnost a snášenlivost se jeví jako velmi dobrá. Je však třeba zdůraznit, že aliskiren

nemá zatím k dispozici dostatečná data o vlivu na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu, takže nemůže být, až do dokončení příslušných klinických studií, považován za antihypertenzivum první volby.

*Zpracováno s podporou
výzkumného záměru MSM 6198959216.*

Literatura

1. Rahuel J, Rasetti V, Maibaum J, et al. Structure-based drug design: the discovery of novel nonpeptide orally active inhibitors of human renin. *Chem Biol* 2000; 7(7): 493–504.
2. Vaidyanathan S, Jarugula V, Dieterich HA, Howard D, Dole WP. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of aliskiren. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(8): 515–531.
3. Triller DM, Evang SD, Tadrous M, Yoo BK. First renin inhibitor, aliskiren, for the treatment of hypertension. *Pharm World Sci* 2008; 30(6): 741–749.
4. Peitz GJ, Malesker MA, Sojka SG. Aliskiren-Induced QT Interval Prolongation. *South Med J*. 2009 Mar 9. [Epub ahead of print].
5. Vaidyanathan S, Bartlett M, Dieterich HA, et al. Pharmacokinetic interaction of the direct renin inhibitor aliskiren with furosemide and extended-release isosorbide-5-mononitrate in healthy subjects. *Cardiovasc Ther*. 2008; 26(4): 238–246.
6. Souček M, Fráňa P, Plachý M, Řiháček I. Aliskiren. *Remedia* 2008; 18: 266–272.
7. Duprez DA, Davis P, Botha J. The AGELESS Study: The Effect of Aliskiren vs Ramipril Alone or in Combination with Hydrochlorothiazide and Amlodipine in Patients ≥ 65 Years of Age with Systolic Hypertension. *Circulation* 2008; 118: 886–887.
8. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–2446.
9. Sealey JE, Laragh JH. Aliskiren fails to lower blood pressure in patients who have either low PRA levels or whose PRA falls insufficiently or reactively rises. *Am J Hypertens* 2009; 22(1): 112–121.

Mgr. Vladimíra Vojtová

Ústav farmakologie LF UP Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
vojtova@wo.cz
