

Aliskiren – doustny inhibitor reniny

Aliskiren an oral direct renin inhibitor

Justyna M. Hermanowicz, Włodzimierz Buczko

Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny, Białystok

Streszczenie

Autorzy opisują właściwości farmakologiczne aliskirenu, pierwszego inhibitora reniny, który zwiększa możliwości terapeutyczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W artykule opisano także farmakokinetykę leku po podaniu doustnym, jego interakcje z innymi lekami hipotensyjnymi oraz możliwości zastosowania aliskirenu w terapii. Z dotychczasowych obserwacji wynika, że aliskiren może być stosowany w leczeniu osób z nadciśnieniem tętniczym nietolerujących inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę czy blokerów receptora AT₁ dla angiotensyny.

Słowa kluczowe: aliskiren, inhibitor reniny

Abstract

The authors described the pharmacological properties of aliskiren – the first renin inhibitor. The pharmacokinetics of aliskiren after oral administration in humans, its interaction with other hypotensive drugs and therapeutic significance are also described. The present data indicate that aliskiren can be useful as an alternative tool in the treatment of hypertension in patients who do not tolerate converting enzyme inhibitors or angiotensin AT₁ receptor blockers.

Key words: aliskiren, renin inhibitor

Kardiologia Pol 2008; 66, 9 (supl. 3): 358–361

Idea zablokowania układu renina-angiotensyna (RAS) istnieje od ponad 30 lat. Liczne grupy badaczy bezskutecznie próbowały znaleźć aktywny inhibitor reniny, który byłby podawany doustnie. Niestety, pierwsze generacje leków o takim mechanizmie działania nigdy nie zostały wprowadzone do leczenia. Niska biodostępność, szybka eliminacja oraz słaby efekt hipotensyjny uniemożliwiły ich kliniczne zastosowanie. Odkrycie w 2003 r. aliskirenu, pierwszego inhibitora reniny aktywnego po podaniu doustnym, było niewątpliwie wielkim sukcesem [1–5].

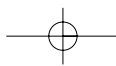
Aliskiren jest lekiem dobrze rozpuszczalnym w wodzie, o niskiej lipofilności [6, 3]. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu układu renina-angiotensyna-aldosteron w punkcie aktywacji (Rycina 1). Blokuje on przekształcenie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejsza stężenie angiotensyny I (Ang I) i angiotensyny II (Ang II) [3, 7, 8]. W przeciwieństwie do innych znanych leków hipotensyjnych (inhibitory enzymu konwertującego – ACE-I, antagoniści receptora angiotensyny – ARB), które powo-

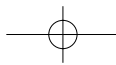
dują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza (PRA), leczenie aliskirenem zmniejsza wartość PRA u chorych z nadciśnieniem tętniczym o ok. 50–80% [8, 9]. Wysoki poziom PRA wiąże się z ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u chorych z nadciśnieniem, a także u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym krwi [8, 10, 11]. Po podaniu doustnym aliskiren obniża PRA oraz poziom angiotensyny I i angiotensyny II przez 48 godz. [12, 13]. W porównaniu z ARB silniej hamuje aktywność reniny [8, 9, 12, 14]. Aliskiren jest inhibitorem wysoce specyficznym. Duże powinowactwo do ludzkiej reniny związane jest z liczbą wiązań z centrum aktywnym enzymu [3, 7]. Wartość IC₅₀ (stała hamowania) dla czystej i osoczowej ludzkiej reniny wynosi ok. 0,6 nM/l [6]. U zdrowych osobników aliskiren w dawkach 40–640 mg wykazuje zależną od dawki redukcję aktywności reninowej osocza, poziomu Ang I i Ang II [8, 9].

Po podaniu doustnym aliskiren osiąga maksymalne stężenia w osoczu po 1–3 godz. [8, 12, 15–17] (Tabela 1).

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Włodzimierz Buczko, Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny, ul. Mickiewicza 2C, 15-222 Białystok, tel./faks: +48 85 748 56 01; e-mail: pharmdyn@umw.edu.pl





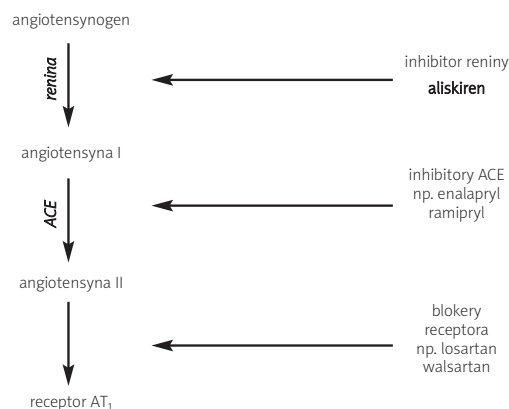
Aliskiren wykazuje niską biodostępność – ok. 2,5%, przyczyna tak słabej dostępności nie została dotąd wyjaśniona [13, 18–20]. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85% oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 71% [24]. Okres półtrwania aliskirenu wynosi 23–70 godz. [3, 6, 8, 13, 19, 21–24]. Tak duże rozbieżności prawdopodobnie związane są z różną długością okresu między podaniem leku a pobraniem próbki do badań [14–17, 24, 25]. Stan stacjonarny w osoczu ustala się w ciągu 7–8 dni w przypadku podawania raz na dobę [8, 18]. Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi ok. 135 l, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej [6]. Lek ten wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47–51%), niezależnie od stężenia [18, 22, 26]. Aliskiren jest metabolizowany w niewielkim stopniu (ok. 20%). Z badań *in vivo* wynika, że głównym enzymem odpowiedzialnym za jego metabolizm może być CYP 3A4 [13, 15, 16, 18, 19]. Aliskiren wydalany jest głównie z kałem w postaci niezmienionej [13, 22]. Po podaniu doustnym ok. 1/4 dawki jest wydalane z moczem w formie niezmetabolizowanej [8].

Aliskiren jest lekiem dobrze tolerowanym w różnych grupach wiekowych. Obserwuje się podobny spadek ciśnienia u osób powyżej 65. roku życia i u osób młodych [25]. Płeć, masa ciała, przynależność do grupy etnicznej nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę aliskirenu. Nie obserwuje się także większych różnic w farmakokinetyce aliskirenu między chorymi z cukrzycą typu 2 i zdrowymi ochotnikami [24, 27]. Sposób dawkowania aliskirenu u osób z zaburzeniami czynności wątroby i nerek nie musi być zmieniony. Stosowanie u dzieci nie jest wskazane ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania [8].

We wstępnej fazie badań aliskiren testowany był na zwierzętach. Z badań tych wynika, iż powoduje on zależną od dawki redukcję ciśnienia krwi u szczurów z nadciśnieniem. Nasila także hipotensyjny efekt innych podawanych równocześnie leków przeciwnadciśnieniowych [18, 20]. Badania na transgenicznym szczurach, których nerki produkowały ludzką reninę, wykazały, iż aliskiren obniża ciśnienie krwi, zmniejsza albuminurię, przerost serca, istotnie redukuje grubość ściany lewej komory oraz zwiększa przeżycie szczurów w porównaniu z osobnikami nieleczonymi aliskirenem [28]. Aliskiren w minimalnych dawkach wykazuje także protekcyjne działanie narządowe, bez istotnego wpływu na ciśnienie [29]. Wyższe dawki leku znacząco obniżają ciśnienie tętnicze krwi oraz całkowicie eliminują śmiertelność testowanych zwierząt [29].

Tabela I. Parametry farmakokinetyczne aliskirenu

	Biodostępność	t_{max}	$t_{1/2}$	Stan stacjonarny	Wiązanie z białkami	Metabolizm	Wydalenie
Dorośli	2,5%	1–3 godz.	23–70 godz.	7–8 dni	47–51%	20% w wątrobie	głównie z kałem



Rycina 1. Uproszczony schemat punktów uchwytu leków blokujących układ RAS

Aliskiren jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym. Jego wpływ oceniano w wielu badaniach z udziałem chorych z pierwotnym, łagodnym, umiarkowanym, a także ciężkim nadciśnieniem tętniczym. Badania trwały 6–52 tygodni, a głównym kryterium oceny skuteczności była zmiana ciśnienia tętniczego zarówno w fazie rozkurczu (DBP), jak i w fazie kurczenia się komór serca (SBP) [13]. Aliskiren badano nie tylko w monoterapii, ale także w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi. W wieloośrodkowym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, 8-tygodniowym badaniu z randomizacją, z udziałem 652 dorosłych chorych z nadciśnieniem, oceniano redukcję ciśnienia tętniczego po zastosowaniu aliskirenu w dawkach 150, 300 i 600 mg, irbesartanu w dawce 150 mg oraz placebo. Uzyskane wyniki wskazywały, iż trzy zastosowane dawki znacząco redukują DBP i SBP w porównaniu z placebo. Przeprowadzone badania wykazały również, że aliskiren w dawkach 300 i 600 mg silniej obniża ciśnienie rozkurczowe w porównaniu z irbesartanem [13, 18, 30].

Istnieją również doniesienia o przeciwwzakrzepowym działaniu aliskirenu. W badaniach *in vitro*, na pełnej krwi ludzkiej po podaniu aliskirenu w stężeniu terapeutycznym obserwowano znaczący wzrost poziomu AT-III. Nie odnotowano natomiast jego wpływu na pozostałe mediatory procesu hemostazy. Zmiany w stężeniach mediatorów następowały natomiast po zastosowaniu wyższych dawek leku. Przeciwwzakrzepowe właściwości aliskirenu wciąż jednak nie są wykorzystywane klinicznie, co wynika z braku dostatecznych danych oraz sprzeczności w działaniu leku na płytki krwi (hamowanie i aktywacja równocześnie) [31].



Oceniano również działanie aliskirenu w połączeniu z inhibitorem konwertazy (ramipryl), blokerem receptora angiotensyny (walsartan), beta-blokerem (atenolol), blokerem kanału wapniowego (amlodypina) oraz diuretykiem (hydrochlorotiazyd). Badania te wykazały, że aliskiren stosowany w terapii skojarzonej może powodować dodatkowy spadek ciśnienia tętniczego [8, 13, 26]. Stosowanie aliskirenu z innymi lekami hipotensyjnymi (ARB i hydrochlorotiazyd) umożliwia także zastosowanie niższych dawek tych leków w celu uzyskania pożądanego efektu hipotensyjnego [9]. Z przeprowadzonych badań wynika, iż terapia kombinowana daje lepsze efekty i jest lepiej tolerowana niż terapia pojedynczym lekiem.

Aliskiren nie wpyływa na aktywność enzymów cytochromu P450, jest słabo metabolizowany przez CYP3A4, w umiarkowanym stopniu wiąże się z białkami, dlatego też stosunkowo rzadko wchodzi w interakcje z innymi lekami [15, 18, 19, 26]. Jest lekiem względnie bezpiecznym. Dotychczas nie odnotowano żadnych poważniejszych działań niepożądanych, do najczęstszych należy biegunka. Sporadycznie mogą wystąpić wysypka, bóle i zawroty głowy, zmęczenie, dolegliwości żołądkowe czy bóle pleców [8, 14, 18, 19]. Podobnie jak wszystkie leki wpływające na układ RAS, aliskiren może wywołać kaszel, a niekiedy nawet obrzęk naczynioruchowy. Przypadki takie zdarzają się niezwykle rzadko, u niewielu ponad 1% chorych przyjmujących aliskiren [8]. Podczas stosowania aliskirenu może wystąpić hiperkaliemia. Zwiększony poziom potasu częściej jednak obserwujemy w terapii skojarzonej z ACE-I, głównie u chorych na cukrzycę. Z tego względu u tych chorych wskazana jest rutynowa kontrola poziomu elektrolitów oraz funkcji nerek [8]. Przeciwwskazaniem do stosowania aliskirenu jest nadwrażliwość na lek oraz drugi i trzeci trymestr ciąży. Nie należy stosować go także u kobiet karmiących piersią oraz u osób z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej [8, 18]. Zalecana dawka preparatu aliskirenu wynosi 150 mg raz na dobę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w nadciśnieniu tętniczym. Lek należy przyjmować podczas posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. U chorych, których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można zwiększyć do 300 mg raz na dobę [8, 18].

Powszechnie wiadomo, iż choroby układu krążenia są olbrzymim problemem społecznym. Stanowią one jedną z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów kobiet i mężczyzn na świecie.

Aliskiren jest lekiem nowej generacji, specyficznie blokującym układ RAS, o innowacyjnym mechanizmie działania i długim okresie półtrwania, zapewniającym proste dawkowanie (raz na dobę). W porównaniu z ACE-I i ARB oferuje on bardziej optymalną blokadę układu RAS oraz bardziej efektywne hamowanie produkcji Ang II. Z tego względu aliskiren wskazany jest między innymi w terapii chorób, w których głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój schorzenia jest angiotensyna II [3, 9, 19, 32, 33].

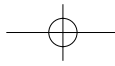
W dostępnej literaturze nie ma danych dotyczących odległych skutków terapii aliskirenem. Wszystkie dotychczas przeprowadzone badania potwierdzają skuteczność jego działania w leczeniu nadciśnienia, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej [19]. Aliskiren może być stosowany w leczeniu nie tylko nadciśnienia tętniczego, ale także nefropatii cukrzycowej, miażdżycy czy niewydolności serca [3]. Ponadto jest on stosunkowo bezpieczny dla osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego i dysfunkcją nerek, gdyż wydalany jest przez wątrobę oraz rzadko reaguje z innymi lekami [33, 34]. Badania kliniczne wskazują, iż aliskiren może, podobnie jak inne inhibitory RAS, działać protekcyjne na serce i nerki [19, 35]. Doniesienia te wymagają jednak potwierdzenia w badaniach klinicznych przeprowadzonych na ludziach.

Biorąc powyższe pod uwagę, należy sądzić, iż aliskiren będzie alternatywą dla inhibitorów konwertazy angiotensyny i blokerów receptora dla angiotensyny w leczeniu osób nietolerujących tych leków. Jest to szczególnie ważne u chorych z cukrzycą, białkomoczem czy albuminurią [13, 19].

Przeprowadzone dotychczas badania wskazują, że aliskiren może już wkrótce dołączyć do innych leków szeroko stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Piśmiennictwo

1. Fisher ND, Hollenberg NK. Renin inhibition: what are the therapeutic opportunities? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 592-9.
2. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977; 196: 441-4.
3. Stanton A. Potential of renin inhibition in cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003; 4: 6-10.
4. Wood JM, Cumin F, Maibaum J. Pharmacology of renin inhibitors and their application to the treatment of hypertension. *Pharmacol Ther* 1994; 61: 325-44.
5. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303: 698-705.
6. Campbell DJ. Interpretation of plasma renin concentration in patients receiving aliskiren therapy. *Hypertension* 2008; 51: 15-8.
7. Müller DN, Luft FC. Direct renin inhibition with Aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 221-8.
8. Tecturna (aliskiren) tablets [prescribing information] East Hanover, NJ. *Novartis Pharmaceuticals Corporation* September 2007. <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/tecturna.pdf>. Accessed April 16, 2007
9. Bruckner A. Creighton University Drug Information Center-Drug Monograph Aliskiren Novartis 2007.
10. Alderman MH, Cohen HW, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity levels in hypertensive persons: their wide range and lack of suppression in diabetic and in most elderly patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1-7.
11. Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, et al. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1-8.
12. 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: 3126-33.
13. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; 368: 1449-56.
 14. Opril S, Yarows SA, Patel S, et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 221-9.
 15. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen Ch, Brunner HR. Angiotensin II suppression in human by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP 100) comparison with enalapril. *Hypertension* 2002; 39: 1-8.
 16. Vaidyanathan S, Jermamy J, Yeh Ch, et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, exhibits similar pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 690-8.
 17. Vaidyanathan S, Limoges D, Yeh C, Dieterich H. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, shows dose linear pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79 (suppl): P64.
 18. Cada DJ, Levien T, Baker DE. Aliskiren. *Hospital Pharmacy* 2007; 42: 737-98.
 19. Cheng JW. Aliskiren: renin inhibitor for hypertension management. *Clin Ther* 2008; 30: 31-47.
 20. Wood JM, Schnell, Christian R, et al. Aliskiren, a novel, orally effective renin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2005; 23: 417-26.
 21. Ferro A, Gilbert G, Krum H. Importance of renin in blood pressure regulation and therapeutic potential of renin inhibition. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 577-81.
 22. Waldmeier F, Glaenzel U, Wirz B, et al. Absorption, distribution, metabolism and elimination of direct renin inhibitor aliskiren in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1418-28.
 23. Wuerzner G, Azizi M. Renin inhibition with aliskiren. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 426-30.
 24. 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: 1125-34.
 25. Vaidyanathan S, Reynolds Ch, Yet CM, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the novel oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 453-60.
 26. Vaidyanathan S, Valencia J, Kemp C, et al. Lack of pharmacokinetic interaction of aliskiren a novel direct renin inhibitor for the treatment of hypertension with the antihypertensive amlopine, valsartan, hydrochlorothiazide (HCTZ) and ramipril in healthy volunteers. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1343-56.
 27. Vaidyanathan S, Zhao C, Yeh CM, Dieterich HA. Pharmacokinetics and safety of novel oral renin inhibitor aliskiren in patients with type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: (suppl): P-12.
 28. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; 46: 569-76.
 29. Dechend R, Shagdarsuren E, Gratz P, et al. Lowdose renin inhibitor and lowdose AT₁-receptor blocker therapy ameliorate target organ damage in rats harbouring human renin and angiotensinogen genes. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007; 8: 81-4.
 30. Weir M, Bush C, Zhang J, et al. Antihypertensive efficacy and safety of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with HTN. *Eur Heart J* 2006; 27 (suppl): 229.
 31. Serebruany VL, Malinin A, Barsness G, et al. Effects of aliskiren, a renin inhibitor, on biomarkers of platelet activity, coagulation and fibrinolysis in subjects with multiple risk factors for vascular disease. *J Hum Hypertens* 2008; 22: 303-10.
 32. Fischli W, Clozel JP, Breu V, et al. A renin inhibitor with increasing effects on chronic treatment. *Hypertension* 1994; 24: 163-9.
 33. Neuberger GW, Kukin ML, Penn J, et al. Hemodynamic effects of renin inhibition by enalkiren in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991; 67: 63-6.
 34. Kiowski W, Beermann J, Rickenbacher P, et al. Angiotensinergic versus nonangiotensinergic hemodynamic effects of converting enzyme inhibition in patients with chronic heart failure. Assessment by acute renin and converting enzyme inhibition. *Circulation* 1994; 90: 2748-56.
 35. Sureshkumar KK, Vasudevan S, Marcus RJ, et al. Aliskiren: clinical experience and future perspectives of renin inhibition. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 825-37.

