

## Aliskiren – czy tylko alternatywny bloker układu reninowo-angiotensynowo-aldosteronowego (RAA)?

Praca jest podsumowaniem aktualnego stanu wiedzy na temat aspektów leczniczych aliskirenu - swoistego inhibitora reniny. Aliskiren jest przyczyną spadku aktywności reninowej osocza oraz stężenia angiotensyny-1-10, angiotensyny-1-8 i aldosteronu, natomiast wzrostu stężenia reniny i proreniny. Ponieważ aliskiren nie blokuje wiązania receptora (pro)reniny przez aktywowaną przez ten lek proreninę, zachodzi możliwość niepożądanego aktywacji szlaku MAPK i ERK1/2 wykazującego działanie fibrotyzujące na układ sercowo-naczyniowy i nerki. Potrzebne są jeszcze dalsze badania nad objawami ubocznymi długotrwałego stosowania aliskirenu celem rozstrzygnięcia jego przydatności leczniczej. (NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 189-191)

## Aliskiren – is it only an alternative blocker of the renin angiotensin-aldosterone system (RAA)?

This review is an updated summary of our knowledge concerning therapeutic aspects of the renin inhibitor aliskiren. Aliskiren is the causes not only of decreased plasma renin activity, reduction of angiotensin-1-10, angiotensin-1-8 and aldosterone concentrations respectively, but also of an increase of renin and prorenin concentration in blood plasma. As aliskiren does not block binding of activated (by this drug) prorenin to the (pro)renin receptor, it seems likely, that the MAPK and ERK1/2 pathway becomes activated leading to fibrotization of targeted organs (cardiovascular system, kidneys). This possibility must be evaluated in clinical studies of patients being on long-term aliskiren therapy. (NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 189-191)

Od chwili wykrycia reniny przez *Tigerstedta* i *Bergman* minęło niecałe 120 lat. W tym okresie tzw. układ RAA zrobił zawrotną karierę szczególnie od momentu kiedy wykazano, że stanowi on nie tylko ważne ogniwo regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej, ale również uczestniczy w patogenezie wielu chorób sercowo-naczyniowych, nerek, ośrodkowego układu nerwowego, układu krwiotwórczego, endokrynnego (funkcja gonad), immunologicznego i wielu innych [patrz piśmiennictwo podane w naszych pracach - 13,14, 17-19]. Udział układu RAA w patogenezie chorób układu krążenia i nerek, nękających sumarycznie 30-40% całej ludności dorosłej sprawiły, że rozpoczęte intensywne badania nad lekami blokującymi poszczególne ogniwa układu RAA. Badania te zaowocowały syntezą wielu inhibitorów konwertazy angiotensyny I, blokerów receptorów dla angiotensyny II (AT-1, AT-2) oraz receptora aldosteronowego (MR). W ostatnich latach jesteśmy świadkami wprowadzenia do leczenia nowego blokera układu RAA – aliskirenu.

### Niniejsza praca ma odpowiedzieć na następujące pytania:

A. Czy poszukiwania inhibitorów reniny, będącej kołem zamachowym układu RAA, ma uzasadnienie patofizjologiczne? oraz

B. Jakie jest miejsce aliskirenu – inhibitora reniny – w terapii chorób sercowo-naczyniowych i nerek?

Ad A. Jak to widać na rycinie 1 układ RAA jest układem sprzężenia zwrotnego. Rozrusznikiem tego układu jest renina, wytwarzana przez układ przykłębuszkowy lub inne komórki pozanerkowe. Enzym działając na angiotensynogen jest przyczyną powstawania decapeptydu – angiotensyny I (Ang-1-10). W kolejności Ang-1-10 jest substratem dla konwertazy Ang-1-10 (ACE). W następstwie działania ACE powstaje oktapeptyd – angiotensyna-1-8 (Ang-1-8), który działając na receptor AT-1 wywołuje skurcz naczyń oraz pobudza sekrecję aldosteronu, natomiast hamuje sekrecję reniny. Również aldosteron powodując hiperwolemię działa hamująco na sekrecję reniny. Jak widać na rycinie Ang-1-8 może również powstać szlakiem chymazowym. Ponieważ układ RAA

Franciszek KOKOT<sup>1</sup>

Lidia HYLA-KLEKOT<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii SUM w Katowicach

<sup>2</sup>Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii w Chorzowie

#### Słowa kluczowe:

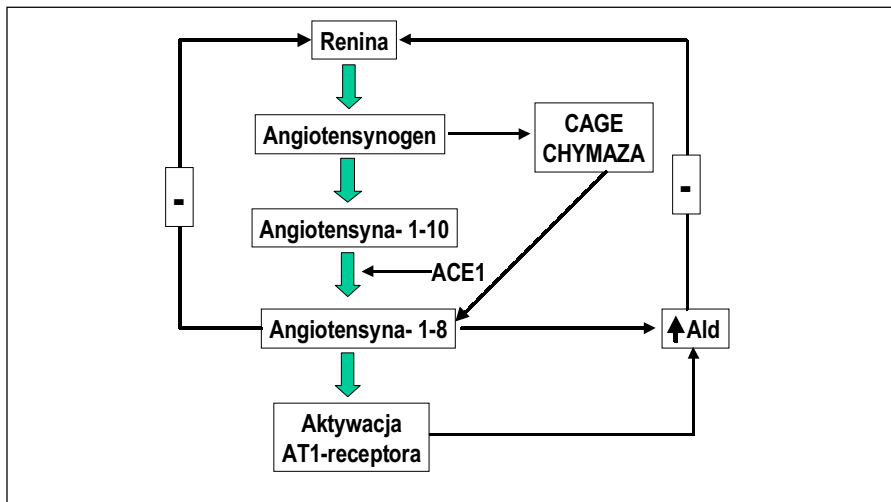
- inhibitory reniny
- aliskiren

#### Key words:

- renin inhibitors
- aliskiren

#### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Franciszek Kokot  
Klinika Nefrologii SUM  
40-029 Katowice, ul. Francuska 20  
Tel./Fax: 032-259-14-20  
e-mail: nefros@spskm.katowice.pl



Rycina 1  
Układ renina-angiotensyna-aldosteron w stanach fizjologicznych.  
Renin-angiotensin-aldosterone system in physiological states.

jest układem sprzężenia zwrotnego, blokada jego na poziomie ACE lub receptora AT-1 jest przyczyną spadku syntezy aldosteronu. Zarówno spadek syntezy aldosteronu jak i Ang-1-8 lub blokada AT-1 są przyczyną odhamowania syntezy reniny czyli wzrostu sekrecji tego enzymu.

Jeszcze do niedawna sądzono, że jedyną rolą reniny (powstającej z proreniny) jest nasilenie angiotensynogeneza. Wnet się jednak okazało, że renina i prorenina mają wspólny receptor, który po połączeniu się z reniną lub/i proreniną nie tylko stymuluje powstawanie Ang-1-8 na powierzchni komórek docelowych, ale aktywują również nie-angiotensynowy szlak sygnalizacyjny MAPK i kinaz ERK1/2 [21] nasilający syntezę profibrotujących czynników (inhibitor aktywatora plazminogenu, TGF- $\beta$ -1, fibronektyna i inne) [7,12,15]. Tak więc renina stała się ważnym winowajcą rozwoju zmian wstecznych w różnych narządach.

W końcu wykazano, że długotrwała terapia inhibitorami ACE lub blokerów receptora AT-1 po przejściowej supresji syntezy Ang-1-8 i aldosteronu jest przyczyną wystąpienia zjawiska „ucieczki” (*escape phenomenon*) charakteryzującego się uruchomieniem alternatywnych szlaków syntezy zarówno Ang-1-8 jak i aldosteronu [30,37,39]. Powyższe fakty sprawiły, że nasiliły się poszukiwania leków bardziej skutecznie blokujących układ RAA i to na poziomie jego rozrusznika tj. reniny. Owocem tych poszukiwań jest aliskiren, pierwszy zarejestrowany w 2007 r. przez FDA doustny inhibitor reniny zalecany w terapii nadciśnienia tętniczego.

#### Jak działa aliskiren?

Struktura aliskirenu jest bardzo złożona. Lek ten wiąże się z centrum aktywności enzymatycznej reniny uniemożliwiając zarówno syntezę Ang-1-8 jak i aktywację przez kompleks ligand-receptor szlaku sygnalizacyjnego MAPK [7,31]. Dotychczasowe badania sugerują, że aliskiren nie blokuje wiązania reniny do receptora (pro)reniny [7] i indukowaną przez nią aktywację szlaku sygnalizacyjnego [8,32]. Aliskiren nie blokuje również aktywacji szlaku sygnalizacyjnego

(ERK1/2) indukowanego proreniną [9]. Aliskiren wywołuje konformację cząsteczki proreniny co wydłuża półokres trwania proreniny i reniny [4] i jest przyczyną odsłonięcia centrum aktywności enzymatycznej proreniny [20]. Aliskiren wykazuje długotrwałe działanie wazodylatacyjne na naczynia nerkowe oraz nasila natriurezę u osób zdrowych [10]. Zgodnie z oczekiwaniami aliskiren posiada istotny wpływ na poszczególne ogniwka układu RAA. Najczęściej obserwuje się spadek aktywności reninowej (PRA), spadek stężenia Ang-1-8 i Ang-1-10, natomiast wzrost stężenia reniny i proreniny [23,31,40]. Wynik oznaczeń stężenia aldosteronu we krwi u osób pobierających aliskiren były albo niezmiennione, albo obniżone [23 oraz cyt. wg 40]. Należy jednak przypomnieć, że wyniki oznaczeń stężenia reniny chorych leczonych aliskirenem mogą być fałszywie zawyżone posługując się przeciwciałami rozpoznającymi sekwencje aminokwasowe wspólne dla proreniny i reniny [31]. Toteż chcąc uzyskać wiarygodne wyniki zaleca się oznaczanie u osób leczonych aliskirenem aktywności reninowej metodą śledzenia kinetyki enzymatycznej (*enzyme-kinetic assay*) i metodą immunosorbcyjną (*immunosorbent assay*) oraz stężenia proreniny przy użyciu przeciwciał rozpoznających N- lub C-końcowe fragmenty prosegmentu proreniny [31].

Z powyższego wynika, że stosowanie aliskirenu powoduje reaktywną hipersekrecję reniny i proreniny, co może obniżyć lub niwelować hipotensyjne działanie tego leku [33].

#### Ad. B. Miejsce aliskirenu w terapii chorób sercowo-naczyniowych i nerek

Jak to wykazano wyżej, inhibitor reniny – aliskiren jest przyczyną odblokowania syntezy reniny i proreniny oraz wzrostu stężenia tych enzymów we krwi [7,33]. Ponadto aliskiren nie blokuje szlaku sygnalizacyjnego ERK1/2 aktywowanego przez proreninę, co może być przyczyną uszkodzenia narządów docelowych proreniny takich jak nerki i układ sercowo-naczyniowy [7]. Choć taka możliwość jest potencjalnie realna u czło-

wieka, może ona zachodzić tylko przy bardzo wysokich stężeniach reniny i proreniny [cyt. wg 7 i 27]. Jak to wykazali *Feldman* i wsp. [8] aliskiren jest przyczyną zmniejszenia ekspresji receptora (pro)reninowego w kłębuszkach nerkowych, cewkach nerkowych i małych naczyniach korowych u szczurów podwójnie transgenicznych (w odniesieniu do angiotensynogenu i reniny). Uwzględniając jednak fakt, że aliskiren nie blokuje szlaku sygnalizacyjnego ERK1/2 (prowadzącego do fibrotyzacji narządów) [8,9] nie można wykluczyć ujemnych efektów długotrwałego stosowania tego leku. Dodać jednak należy, że w badaniach doświadczalnych wykazano zmniejszenie markerów prozapalnych [28] i profibrotujących [8], jak również niewystępowanie histologicznych objawów włóknienia nerek [8,16] po stosowaniu aliskirenu. Ponadto, jak to wynika z badania AVOID [26] dodanie aliskirenu chorym z cukrzycą typu II leczonym losartanem powoduje znamienne zmniejszenie albuminurii, które jest niezależne od zmian ciśnienia tętniczego. Aktualnie trwają badania ALTITUDE [25], które mają odpowiedzieć na pytanie czy podwójna blokada układu RAA z aliskirenem + ACEI lub AT-1-blokerem ma wpływ na chorobowość i śmiertelność u chorych wysokiego ryzyka z cukrzycą typu II.

Choć badania aliskirenu u nerkowo chorych są dopiero w stadium początkowym, to dotychczas otrzymane wyniki napawają optymistycznie [11,40]. W najbliższych latach należy oczekiwać odpowiedzi na pytanie jakie jest bezpieczeństwo stosowania aliskirenu w skojarzeniu z ACEI lub AT-1 blokerami, sympatykolitykami lub blokerami receptora aldosteronowego oraz jakie są korzyści i wady (niebezpieczeństwo wystąpienia hiperkaliemii) takiego leczenia skojarzonego. Dotyczy to zarówno chorych ze sprawną jak i upośledzoną wydolnością nerek. Szczególnie interesujące będą zapewne wyniki badań nad skojarzonym podawaniem aliskirenu z blokerami receptorów mineralokortykoidowych posiadających jak to wynika z badań ostatnich lat [30,31] istotne znaczenie w patogenezie chorób nerek. Skoro potrójna blokada układu RAA na poziomie ACE, AT-1-receptora i receptora mineralokortykoidowego okazała się skuteczna u chorych na przewlekłe choroby nerek (nie chorujących na cukrzycę) [35] nie jest wykluczone, że w przyszłości aliskiren zastąpi niektóre blokery kaskady reninowo-angiotensynowo-aldosteronowej.

W końcu kilka słów należy poświęcić stosowaniu aliskirenu u chorych na nadciśnienie tętnicze. Wykazano, że aliskiren stosowany w dawce 100-300 mg obniża ciśnienie skurczowe i rozkurczowe w stopniu podobnym do ACEI i AT-1 blokerów [2,3,6,24,28,34,38]. Lek ten może być stosowany w monoterapii nadciśnienia tętniczego jak i w skojarzeniu z ACEI i AT-1-blokerami lub lekami moczopędnymi [2,3,24,29,34,38]. Lek podany doustnie wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego osiągając szczytowe stężenie we krwi po 3-6 godzinach po podaniu [23]. Tylko niewielkie ilości leku (~1%) ulegają wydalaniu przez nerki, natomiast większość drogą żółci, co sprawia, że nie jest wymagana redukcja dawki u chorych z upośledzoną czynnością nerek. Stwierdzo-

no, że lek jest bezpieczny i dobrze tolerowany [1,36]. Co ciekawe stwierdzono, że aliskiren może zmniejszyć częstość występowania „zjawiska ucieczki” występującej u niektórych chorych długotrwale leczonych ACEI [36]. Wykazano również, że lek ten stabilizuje płytki miażdżycowe, zmniejszając progresję miażdżycy naczyń [22]. Aliskiren był przedmiotem wielu badań zestawionych w pracach [11] i [33]. Dalsze badania nad efektywnością tego leku w różnych stanach chorobowych są w toku (patrz piśmiennictwo podane w pracach 11, 25, 33). Wnioski wypływające z badań zakończonych można ująć w następujących punktach:

- Aliskiren jest lekiem obniżającym ciśnienie skurczowe i rozkurczowe w stopniu podobnym jak to czynią ACEI oraz blokery receptorów AT-1. Może on być stosowany w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z innymi lekami hipotensyjnymi.

- W odróżnieniu od ACEI i AT-1-blokerów aliskiren jest przyczyną spadku aktywności reninowej osocza natomiast wzrostu stężenia reniny i proreniny we krwi.

- Dotychczas brak badań klinicznych dotyczących wpływu aktywacji proreniny przez aliskiren na aktywność szlaku sygnalizacyjnego MAPK i ERK1/2 pobudzającego fibrotyzację narządów.

- Dotychczas brak również dobrze udokumentowanych prac na temat wpływu długotrwałego podawania aliskirenu na zmiany sercowo-naczyniowe, nerkowe i mózgowo spowodowane długotrwałym nadciśnieniem tętniczym.

Po wprowadzeniu do leczenia aliskirenu pojawiły się prace, które wyraźnie ostudziły entuzjastyczne przyjęcie tego leku przez hipertensjologów i nefrologów. Dotyczą one głównie nieokreślonego jeszcze wpływu długotrwałego podawania tego leku na aktywność szlaku MAPK i ERK1/2 wykazującego działanie profibrotyczne zarówno na układ sercowo-naczyniowy jak i na nerki. Jak dotychczas, aliskiren jest skutecznym inhibitorem rozrusznika układu RAA jakim jest renina. Do wyjaśnienia jednak pozostają skutki uboczne długotrwałej blokady tego enzymu, zapewne spowodowane m.in. uruchomieniem przez ustrój mechanizmów kompensacyjnych.

#### Piśmiennictwo

1. Andersen K., Weinberger M.H., Egan B. et al.: Comparative efficacy and safety of aliskiren an oral direct renin inhibitor and ramipril in hypertension: a 6 month, randomized, double-blind trial. *J. Hypertens.* 2008, 26, 589.
2. Azizi M.: Renin inhibition. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006, 15, 505.
3. 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.
4. Batenburg W.W., de Bruin R.J.A., van Gool J.M.G. et al.: Aliskiren-binding increases the half-life of renin and prorenin in rat aortic vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008, 28, 1151.
5. Becker G.J., Hewitson T.D., Chrystostomou A.: Aldosterone in clinical nephrology - old hormone, new questions. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 2316.
6. Brown M.J.: Aliskiren. *Circulation* 2008, 118, 773.
7. Danser A.H.J.: (Pro)renin receptors: are they biologically relevant? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2009, 18, 74.
8. Feldman D.L., Jin L., Xuan H. et al.: Effect of aliskiren on blood pressure albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG (mREN-2) 27 rats. *Hypertension* 2008, 52, 130.
9. Feldt S., Batenburg W.W., Mazak I. et al.: Prorenin and renin-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in monocytes is not blocked by aliskiren or the handle-region peptide. *Hypertension* 2008, 51, 682.
10. Fisher N.D.L., Danser A.H.J., Nussberger J. et al.: Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation* 2008, 117, 3199.
11. Gaddam K.K., Oparil Z.: Renin inhibition should it supplant ACE inhibitors and ARBS in high risk patients. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008, 17, 484.
12. Huang Y., Wongamorntham S., Kasting J. i wsp.: Renin increases mesangial cell transforming growth factor- $\beta$ 1 and matrix protein through receptor-mediated angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int.* 2006, 69, 105.
13. Hyla-Klekot L., Pulcer B., Kokot F.: Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) - nowe aspekty patogenetyczne i lecznicze. Część 1. Prorenina-renina i jej receptory, konwertaza angiotensyny-1-10, angiotensyna-1-8 i jej receptory, trzewna tkanka tłuszczowa jako źródło syntezy ogólnego układu RAA. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007, 11, 242.
14. Hyla-Klekot L., Pulcer B., Kokot F.: Układ renina-angiotensyna-aldosteron - nowe aspekty patogenetyczne i lecznicze. Część 2. Aldosteron - ważny induktor szlaków patogenetycznych uszkadzających układ sercowo-naczyniowy i nerki. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007, 11, 307.
15. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T. et al.: Contribution of nonproteolytically activated prorenin in glomeruli of hypertensive renal damage. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 2495.
16. Kelly D.J., Zhang Y., Moe G. et al.: Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia* 2007, 50, 2398.
17. Kokot F., Ficek R.: Patogenetyczne aspekty układu reninowo-angiotensynowo-aldosteronowego - wczoraj i dziś. *Kardiologia Polska*, 2001, 54, 295.
18. Kokot F., Ficek R.: Rola układu reninowo-angiotensynowo-aldosteronowego (RAA) w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Postępy Nauk Medycznych* 2002, 15, 117.
19. Kokot F., Hyla-Klekot L.: Układ reninowo-angiotensynowo-aldosteronowy (RAA) wczoraj i dziś. *Nefrol. Dial. Pol.* 2008, 12, 181.
20. Menard J., Guyene T-T., Peyrard S., Azizi M.: Conformational changes in prorenin during renin-inhibition in vitro and in vivo. *J. Hypertens.* 2006, 24, 529.
21. Nabi A.H., Kageshima A., Uden M.M. i wsp.: Binding properties of rat prorenin and renin to the recombinant rat renin/prorenin receptor prepared by a baculovirus expression system. *Int. J. Mol. Med.* 2006, 18, 493.
22. Nussberger J., Wuerzner G., Jensen C., Brunner H.R.: Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100) Comparison with enalapril. *Hypertension* 2002, 39, e1-e8.
23. Nussberger J., Aubert J.F., Bouzourene K. et al.: Renin inhibition by aliskiren prevents atherosclerosis, progression: comparison with irbesartan atenolol and amlodipine. *Hypertension* 2008, 51, 1306.
24. Oparil S., Yarows S.A., Patel S. et al.: Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2007, 370, 221.
25. Parving H-H., Brenner B.M., MacMurray J.J.V. et al.: Aliskiren trial in type 1 diabetes using cardiorenal end-points (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 1663.
26. Parving H-H., Persson F., Lewis J.B. et al.: Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 2433.
27. Peixoto A.J., Oria M.: Is there a role for direct renin inhibitors in chronic kidney disease? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2009, 18, 397.
28. Pilz B., Shagdasuren E., Wellner M. et al.: Aliskiren, a human renin inhibitor ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005, 46, 569.
29. Pool J.L., Schmieder R.E., Azizi M. et al.: Aliskiren an orally effective renin inhibitor provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am. J. Hypertens.* 2007, 20, 11.
30. Ritz E., Tomaschitz A.: Aldosterone, a vasculotoxic agent - novel functions for an old hormone. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 2302.
31. Schalekamp M.A.D.H., Derckx F.H.M., Deinum J., Danser A.H.J.: Newly developed renin and prorenin assays and the clinical evaluation of renin inhibitors. *J. Hypertens.* 2008, 26, 928.
32. Sclafani J.H., Neumann C., Goebel M. et al.: Prorenin engages the (pro)renin receptor like renin and both ligand activities are unopposed by aliskiren. *J. Hypertens.* 2008, 26, 1787.
33. Sealy J.E., Laragh J.H.: Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: Reactive renin secretion may limit its effectiveness. *Am. J. Hypertens.* 2007, 20, 587.
34. Staessen J.A., Li Y., Richert T.: Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006, 368, 1449.
35. Tylicki L., Rutkowski P., Renke M. et al.: Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD: an open-label crossover randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2008, 52, 486.
36. Uresin Y., Taylor A.A., Kilo C. et al.: 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.
37. van den Meiracker A.H., Man in't Velt A.J., Admiraal P.J. et al.: Partial escape of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition during prolonged ACE inhibitor treatment: does it exist and does it affect the antihypertensive response? *J. Hypertens.* 1992, 10, 803.
38. Weir M.R.: Renin inhibitors: novel agents for renoprotection or a better angiotensin receptor blocker for blood pressure lowering? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2007, 16, 416.
39. Wenzel U.: Aldosterone and progression of renal disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008, 17, 44.
40. Wiggins K.J., Kelly D.J.: Aliskiren: a novel renoprotective or simply an alternative to ACE inhibitors? *Kidney Intern.* 2009, 76, 23.