

# Aliskiren v prevenci nefropatie

**Prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, II. interní klinika 2. LFUK a FN Motol**

**MUDr. Jiří Slíva, Ph.D. Ústavy farmakologie, 2. a 3. LF UK, Praha**

*Inhibice osy renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) hraje významnou úlohu nejenom v léčbě hypertenze, ale je důležitá i v prevenci a léčbě diabetické nefropatie. Třebaže příznivý účinek byl zaznamenán u dnes komerčně dostupných ACE inhibitorů či sartanů, z dlouhodobého hlediska se nedaří progresi zcela zastavit a nebo dokonce zvrátit, což je mnohdy vysvětlováno nedostatečnou inhibicí systému RAAS. Vystává tak zcela logický předpoklad, podle kterého by iniciální blokáda reninu měla být provázena lepšími klinickými výsledky. Látkou s takovým účinkem, která je v České republice registrována, je aliskiren. Na možnou příznivou úlohu podávání aliskirenu v prevenci nefropatie bylo upozorňováno ještě dříve, než tato látka vstoupila na český farmaceutický trh. K dispozici jsou proto výsledky z animálních modelů i z klinických studií.*

## Preklinické zkušenosti

U diabetických transgenních potkanů TG(mRen-2)27 s aplikovaným streptozocinem, tedy animálního modelu diabetické nefropatie, byla porovnávána účinnost aliskirenu v dávce 10 mg/kg/den s perindopilem 0,2 mg/kg/den. Nejenom, že obě látky v 16týdenním horizontu významně snižovaly hodnotu krevního tlaku, ale současně snižovaly albuminurii a omezovaly strukturní změny ledviny. Třebaže ovlivnění krevního tlaku bylo lehce vyšší po podání perindoprilu, aliskiren výrazněji omezoval rozvoj intersticiální fibrózy.<sup>1</sup> Obdobných výsledků bylo dosaženo i v jiné, 10týdenní studii za využití stejného modelu, přičemž její autoři zde navíc popisují i negativní vliv aliskirenu v dávkách 10 či 30 mg/kg/den na tvorbu renálního transformačního růstového faktoru (TGF-beta) a tvorbu vláken kolagenu typu I. Aliskiren snižoval i expresi receptorů pro renin v oblasti glomerulů, tubulů či kortikálních cév.<sup>2</sup> Obdobných výsledků bylo dosaženo i při kombinaci aliskirenu s valsartanem.<sup>3,4</sup>

## Klinické zkušenosti

V jedné z prvních studií sledujících antihypertenzní a antiproteinurické účinky aliskirenu u 15 diabetiků 2. typu, došlo po 2–4 dnech nejenom k poklesu systolického krevního tlaku, ale i k výraznému snížení UACR (poměr albumin/kreatin v moči). Zajímavé je, že po ukončení léčby se krevní tlak vrátil na původní úroveň po třech dnech; signifikantně rozdílná hodnota UACR oproti výchozím hodnotám přetrvávala i 12 dní po ukončení léčby.<sup>5</sup>

Příznivý vliv aliskirenu na UACR byl předmětem rozsáhlé mezinárodní, randomizované a dvojitě zaslepené studie AVOID (*Aliskiren in the Evaluation of Pro-*

*teinuria in Diabetes*), které se zúčastnilo 599 hypertoniků s diabetem 2. typu a nefropatií, u kterých byla porovnávána účinnost aliskirenu v denní dávce 150 mg po 3 měsíce s následným zvýšením na dvojnásobek, a to v kombinaci s losartanem 100 mg/den oproti losartanu v téže dávce společně s placebem. Aliskiren v denní dávce 300 mg oproti placebo výrazně snižoval UACR, a to v průměru o 20% (95% CI; 9–30;  $p < 0,001$ ). Poklesu o více než 50% bylo dosaženo u 24,7% osob ve skupině léčené aliskirenem a losartanem, zatímco u placebo v kombinaci s losartanem se jednalo pouze o 12,5% osob ( $p < 0,001$ ). U nemocných léčených kombinací dvou aktivních látek byla na konci této 6měsíční studie zjištěna poněkud nižší hodnota krevního tlaku (STK o 2 mm Hg ( $p = 0,07$ ) a DTK o 1 mm Hg ( $p = 0,08$ ). Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn jakkoli významný rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků.<sup>6</sup>

Velmi důležité a přínosné jistě budou výsledky právě probíhající intervenční klinické studie III. fáze klinického testování ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetic nephropathy*; NCT00549757), jejímž primárním cílem je zhodnotit, zda aliskiren v denní dávce 300 mg ovlivňuje kardiovaskulární či renální morbiditu a mortalitu oproti placebo přidanému ke konvenční léčbě (tj. inhibitory ACE či sartany) u diabetiků 2. typu starších 35 let s makroalbuminurií, mikroalbuminurií a sníženou funkcí ledvin, infarktem myokardu, srdečním selháváním či cévní mozkovou příhodou v osobní anamnéze a sníženou funkcí ledvin. Studie je koncipována jako mezinárodní, randomizovaná a dvojitě zaslepená. Zahájena byla v říjnu 2007 a její ukončení je plánováno na leden 2012.<sup>7</sup>

## Závěr

Studie ALTITUDE je společně se studii APOLLO a ATMOSPHERE součástí rozsáhlého programu nazvaného ASPIRE HIGHER, jehož cílem je z dlouhodobého hlediska přinést co možná nejucelenější přehled o přínosech a bezpečnosti aliskirenu a přímé inhibice reninové aktivity u pacientů s hypertenzí a srdečním či ledvinovým selháním. Na závěr pouze připomeňme, že užívání aliskirenu u hypertoniků s diabetem 2. typu se recentně v prostředí Spojených států ukázalo být nákladově efektivní.<sup>8</sup>

Pro optimální léčbu osob s nefropatií, respektive v její prevenci, však i nadále základem zůstává především důsledný screening osob, u kterých lze sníženou činnost ledvin předpokládat (zejm. diabetici či hypertonici).

## Literatura

- Kelly DJ, Zhang Y, Moe G, Naik G, Gilbert RE. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia* 2007; 50:2398-2404.
- Feldman DL, Jin L, Xuan H et al. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)27 rats. *Hypertension* 2008; 52:130-136.
- Yamamoto E, Kataoka K, Dong YF et al. Aliskiren enhances the protective effects of valsartan against cardiovascular and renal injury in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Hypertension* 2009; 54:633-638.
- Dong YF, Liu L, Lai ZF et al. Aliskiren enhances protective effects of valsartan against type 2 diabetic nephropathy in mice. *J Hypertens*. 2010.
- Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2008; 73:1419-1425.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Holtenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358:2433-2446.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:1663-1671.
- Delea TE, Sofrygin O, Palmer JL et al. Cost-effectiveness of aliskiren in type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:2205-2213.