

## Aliskiren v kombinaci s losartanem u IgA nefropatie: otevřená pilotní studie

Tang SCW, Lin M, Tam S et al. Aliskiren combined with losartan in immunoglobulin A nephropathy: an open-labeled pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1976–1983.

**A**liskiren, perorální přímý inhibitor reninu (DRI – direct renin inhibitor), je stále ještě poměrně nový lék, který se ponejvíce užívá v léčbě diabetické nefropatie a hypertenze. Jeho potenciální využití u nediatetických chronických nefropatií, kdy se na progresi nefropatie podílí aktivovaný renin-angiotensinový systém (RAS), nebylo dosud dostatečně zkoumáno. Autoři referované studie se zaměřili na léčbu aliskirenem u pacientů s IgA nefropatií (IgAN).

Šlo se o otevřenou prospektivní studii zaměřenou na zhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby aliskirenem u pacientů s IgAN ve fázi perzistentní proteinurie přítomné navzdory léčbě maximální doporučenou dávkou blokátoru receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II (ARB). Do studie během devíti měsíců zařadili konsektivně všechny pacienty, u nichž byla biopticky verifikována IgAN. Další vstupní laboratorní podmínkou byl nález poměru močového proteinu/kreatininu (PCR)  $> 113$  mg/mmol (resp.  $> 1\,000$  mg/g) ve vzorku první ranní moči (tedy přibližně kvantitativní proteinurie  $> 1,0$  g/24 h), prokázáný v minimálně dvou vzorcích moči v intervalu  $\geq 4$  týdnů, který přetrvával i přes zavedenou chronickou léčbu ARB ( $> 3$  měsíce) v maximální dávce, v daném případě šlo o losartan 100 mg denně. Vylučovací kritéria zahrnovala odhadnutou glomerulární filtraci (eGF)  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (tj.  $< 0,25$  ml/s), současný histologický průkaz jiné průvodní nefropatie, vstupní hodnoty kalémie  $> 5,2$  mmol/l při zavedené léčbě ARB, přítomnost diabetes mellitus, recentní léčbu kombinací inhibitorem ACE + ARB či léčbu imunosupresiv. Studie trvala 12 měsíců a hlavním sledovaným ukazatelem byla změna proteinurie po přidání aliskirenu k losartanu. Vstupní dávka aliskirenu činila 150 mg/d, po čtyřech týdnech byla zvýšena na 300 mg/d, s cílovým TK  $< 130/80$  mm Hg. K dosažení tohoto TK ovšem mohla být použita i jiná antihypertenziva s výjimkou inhibitorů ACE. V průběhu léčby byly pravidelně sledovány obvyklé rutinní klinicko-laboratorní parametry, ale taktéž byly odebrány vzorky na vyšetření některých humorálních parametrů – plazmatické reninové aktivity (PRA), sérového aldosteronu a dále interleukinu 6 (IL-6) a transformačního růstového faktoru (TGF- $\beta$ ).

Statistická analýza byla provedena pomocí programu SPSS, bylo dosaženo 90% síly studie detekovat signifikantní změnu proteinurie na hladině významnosti  $p = 0,05$ .

Do studie bylo zahrnuto celkem 25 pacientů a ukončilo ji 21 pacientů, věkový průměr činil  $47,7 \pm 10,9$  roků, převaha byla žen (14 : 6). Průměrný body-mass index (BMI) činil  $26 \pm 5,0$  kg/m<sup>2</sup>, průměrná doba diagnózy IgAN byla  $64,8 \pm 47$  měsíců. Vstupní sérová koncentrace kreatininu činila  $172 \pm 71$   $\mu$ mol/l při eGF  $40,3 \pm 21,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Průměrná hodnota poměru močového proteinu/kreatininu byla  $196 \pm 121$  mg/mmol, resp.  $2,0 \pm 1,0$  g/24 h. Pacienti byli normoalbuminemičtí ( $39,7 \pm 4,0$  g/l) a normokalemičtí ( $4,5 \pm 0,7$  mmol/l).

Po šesti měsících trvání studie došlo k redukci močového PCR o 22 % (95% interval spolehlivosti [IS] 9,1–36,7;  $p = 0,029$  oproti vstupním hodnotám), zatímco na konci studie bylo dosaženo ještě výraznější redukce močového PCR, tj. o 26,3 % (95% IS 20,1–43,6;  $p = 0,001$  oproti vstupním hodnotám), přičemž 24 % pacientů dosáhlo více než 50% snížení močového PCR. V průběhu studie nebyla u žádného z pacientů zaznamenána významná změna eGF, sérových koncentrací albuminu a IgA ani hodnot BMI. Dále došlo k významnému snížení PRA u všech pacientů o  $83,7 \pm 16,8$  % ( $p < 0,0001$ ), zatímco sérové koncentrace aldosteronu byly redukovány jen u 52 % pacientů. Pokud jde o hodnoty středního TK, byly v průměru nezměněny po šesti měsících a mírně redukovány na konci studie. Sérové koncentrace IL-6 a TGF $\beta$  byly po šesti měsících léčby signifikantně sníženy ( $p < 0,05$ , resp.  $p = 0,01$ ), zatímco koncentrace v moči zůstaly nezměněny. Pokud jde o nežádoucí účinky léčby, u dvou pacientů (8 %) byla zaznamenána alergická reakce (pruritus a mírný angioedém), která vymizela po vysazení aliskirenu, u dalších dvou pacientů byly zaznamenány palpitace a u šesti pacientů (24 %) došlo k rozvoji hyperkalémie ( $K > 5,5$  mmol/l), která byla účinně zvládnuta buď přidáním diuretika do medikace, či podáním iontoměniče, bez nutnosti vysazení aliskirenu.

Autoři uzavírají, že studie potvrdila antiproteinurický účinek aliskirenu u pacientů s IgAN, s významným snížením proteinurie. Dále doporučují uspořádání prospektivní dlouhodobé studie s cílem stanovení účinnosti renoprotektivity aliskirenu.

### ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN**

*Aliskiren je přímý inhibitor reninu, který patří mezi léky relativně nově uvedené na trh. Dostupná data prokázala jeho bezpečnost*

a účinnost v léčbě arteriální hypertenze (Oparil et al., 2007). Současně byl prokázán i jeho antiproteinurický účinek u pacientů s diabetem 2. typu s mikroalbuminurií po přidání k již zavedené léčbě ARB (studie AVOID) (Parving et al., 2008) či dokonce nezávisle na úrovni renální funkce, resp. tíži renální insuficience (Persson et al., 2010). Výsledky těchto studií naznačily, že aliskiren může mít též pozitivní vliv i u ostatních chronických nefropatií nediabetického původu, u nichž aktivace RAS představuje jednu z klíčových rolí při progresi nefropatie. IgAN představuje vhodný model takové nefropatie, s prokázanou aktivací RAS a s prokázaným přínosem při léčbě inhibitory ACE či ARB (Coppo et al., 2007).

Autoři námi diskutované studie, která je první prací referující o užití aliskirenu v léčbě IgAN, na základě těchto předpokladů navrhli i uspořádání své studie, které bylo dosti podobné jako ve studii AVOID (Parving et al., 2008). Není proto celkem žádným překvapením, že i dosažené výsledky byly podobné, tj. redukce močového PCR 22 % versus 20 %, i když byly přítomny jisté rozdíly ve studované populaci – např. etnické (čínský původ 100 % vs. 2 %), nižší BMI (26 vs. 33), nižší eGF (40,3 vs. 68,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) a vyšší proteinurie, resp. PCR (geometrický průměr 167 vs. 58 mg/mmol). Na druhou stranu byl výrazný rozdíl ve velikosti studované populace (25 vs. 599 pacientů).

Dosažený antiproteinurický účinek byl nezávislý na TK, protože všichni pacienti byli v průběhu celé studie normotenzní. Na druhou stranu došlo k dramatickému poklesu PRA (o více než 70 % vstupních hodnot), zatímco hodnoty aldosteronu tento pokles zdaleka nekompensovaly. Je proto věcí diskuse, jak se vlastně antiproteinurický a antihypertenzivní účinek uplatňuje v kontextu celé kaskády RAS a její možné blokády. Pravděpodobně se mohou uplatňovat tři následující mechanismy:

1. reninem katalyzovaná konverze angiotensinogenu na angiotensin I je účinnější než ostatní stupně konverze RAS kaskády, resp. její zablokování se projeví efektivněji než zablokování vyšších stupňů RAS kaskády (Hollenberg, 2007);
2. bylo prokázáno, že aliskiren redukuje nejenom PRA, ale i renální expresi (pro)reninového receptoru, který má svoji funkci i jako mediátor v zánětlivé a fibrotické metabolické cestě u mesangálních buněk (Nguyen et al., 2002) či u animálního modelu diabetu (Feldman et al., 2008); aliskiren tak může přispívat k orgánové protekci cestou snížení škodlivého účinku aktivovaného (pro)reninového receptoru, který je nezávislý na aktivaci angiotensinu II;
3. aliskiren z principu svého účinku blokuje jak uvolnění reninu tak následné zvýšení PRA, které je naopak typické při léčbě inhibitory ACE či ARB (Oparil et al., 2007; Uresin et al., 2007). Tímto způsobem přeruší potenciálně nežádoucí zpětnou vazbu RAS.

Zajímavou otázkou je i účinnost kombinované blokády aliskirenu s jiným blokátorem RAS versus monoterapie. V recentně publikované studii (Persson et al., 2009) bylo u pacientů s DM 2. typu a albuminurií prokázáno, že kombinace aliskirenu a irbesartanu vykazuje vyšší antiproteinurický účinek než jejich léčba jako monoterapie. Ovšem i přidání aliskirenu k již zavedené monoblokádě ARB (Parving et al., 2008) či duální blokáde inhibitory ACE + ARB (de Nicola, 2011) vedlo k dalšímu snížení albuminurie. Je tedy pravděpodobné, že kromě „klasické“ blokády RAS se uplatňují i další antiproteinurické mechanismy popsané výše.

Jedním z nejčastějších nežádoucích účinků léčby blokátory RAS je rozvoj hyperkalémie, který je typický zejména při přítomné renální insuficienci a často vede k nutnosti snížení dávek či vysazení

léčby. Je třeba mít na zřeteli, že v referované studii byla incidence hyperkalémie vyšší (24 %) než např. ve studii AVOID (13,7%) (Parving et al., 2008). Důvodem pravděpodobně byla přítomnost pokročilejšího stupně renální insuficience (viz hodnoty eGF výše). Na druhou stranu však bylo možné hyperkalémii dobře zvládnout přidáním diuretiky a u žádného pacienta nevedla k nutnosti vysazení aliskirenu.

Lze uzavřít, že aliskiren se prokázal jako lék účinný u IgAN nejen jako antihypertenzivum, ale i jako účinné antiproteinurické agens, které pravděpodobně prostřednictvím tohoto účinku bude disponovat i velmi slibným potenciálem jako lék zpomalující progresi jakékoli chronické nefropatie s proteinurií. Tento předpoklad bude však nutno ověřit uspořádáním dlouhodobé randomizované studie.

#### Literatura

- Coppo R, Peruzzi L, Amore A et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1880–1888
- 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
- Hollenberg NK. Renin inhibition: what are the clinical perspectives? *Semin Nephrol* 2007; 27: 511–518
- Nguyen G, Delarue F, Burckle C et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109: 1417–1427
- Nicola L de, Zamboli P, Bellizzi V et al. Letter to the Editor. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 959–965
- Oparil S, Yarows SA, 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: 221–229
- 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
- Persson F, Lewis JB, Lewis EJ et al. Impact of baseline renal function on the efficacy and safety of aliskiren added to losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care* 2010; 33: 2304–2309
- Persson F, Rossing P, Reinhard H et al. 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.
- Uresin Y, Taylor AA, 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: 190–198.