Aliskiren snižuje aktivitu sympatického nervového systému a krevní tlak u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Siddiqi L, Oey PL, Blankestijn PJ. Akiskiren reduces sympathetic nerve aktivity and blood pressure in chronic kidney disease patiens. Nephrol Dial Transpl 2011;26:2930–2934.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je často spojeno se zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému, který se podílí na patogenezi hypertenze a kardiovaskulárním poškození. Zvláště výrazný je tento nález u nemocných s CKD a s metabolickým syndromem. Z hlediska patofyziologického se přepokládá, že renální hypoxie aktivuje jak systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), tak sympatikus. Zvýšená aktivita aferentních nervových vláken a cirkulující angiotensin II aktivují v CNS sympatické receptory (včetně imidazolinových). Tato aktivita je snížena, nikoli však plně normalizována, podáním inhibitorů ACE či blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II (sartany). Tento nález vede k představě, že RAAS je zahrnut do patogeneze zvýšené aktivity sympatiku a látky ovlivňující RAAS mohou významně ovlivnit i sympatickou hyperaktivitu. Podání přímého blokátoru reninu – aliskirenu – hypertenzním pacientům s CKD by mohlo ovlivnit periferní sympatickou nervovou aktivitu ve svalu.

Tuto hypotézu testovali autoři studie v souboru celkem 25 nemocných s CKD 2–4 a stabilní renální funkcí (po dobu minimálně tří měsíců byla variabilita hodnoty eGF < 5 %), kteří byli randomizováni na skupinu intervenovanou (15 nemocných na začátku studie, validní měření dokončilo 10 nemocných) a skupinu kontrolní (10 nemocných, všichni dokončili). Mezi oběma skupinami nebyl statisticky významný rozdíl z hlediska renální funkce, BMI, věku či pohlaví.

Pacienti měli závažnou hypertenzi, která po vysazení léků přesahovala hodnoty 145/90 mm Hg. Vylučovací kritéria byla dále: diabetes mellitus, nefrotický syndrom, těhotenství, transplantace ledviny či solitární ledvina. Nemocní byli léčeni standardně inbibitory ACE a sartany. Při dekompenzaci hypertenze nad uvedené hodnoty bylo povoleno pouze podání diuretik. V intervenované skupině byla medikace inhibitory ACE a sartany přerušena na dobu čtyř týdnů, kdy byla poprvé měřena periferní sympatická svalová aktivita (MSNA). Následně byla aplikován aliskiren v dávce 300 mg/den a byl podáván šest týdnů, poté bylo provedeno druhé vyšetření MSNA. Pacienti kontrolního souboru dostávali nezměněnou kombinaci inhibitoru ACE, sartanu a diuretika po celou dobu 10 týdnů a byla u nich vyšetřena MSNA ve stejných časových intervalech, tj. 4. a 10. týden. Žádný z probandů obou souborů nedostával erytropoetin.

U všech nemocných byla na začátku a v termínech stanovení MSNA vyšetřena renální funkce (eGR dle MDRD a renální clearance kreatininu dle Cockcrofta a Gaulta). Dále byly vyšetřeny hodnoty BMI, plazmatické reninové aktivity (PRA), odpady Na do moči/24 hodin a proteinurie/24 hodin. MSNA byla vyšetřena standardně užívanou metodou s mikroelektrodou v nervovém vlákně svalového fasciklu m. peroneus s použitím techniky dle Vallba. MSNA byla vyjádřena počtem impulsů za minutu a dále vztažena k tepové frekvenci. Po zavedení elektrody následovala 20minutová adaptační fáze a pak bylo provedeno stimulační vyšetření.

Ve skupině s podáváním aliskirenu bylo prokázáno statisticky signifikantní snížení hodnoty MSNA ($p < 0,01$) ve srovnání s výchozí hodnotou. Významné bylo i snížení TK, a to jak v systolické, tak diastolické složce. Lze tedy předpokládat souvislost obou zjištěných veličin. Statisticky významně též klesla hodnota PRA a hodnota proteinurie ($p < 0,01$). Naproti tomu se nezměnily hodnoty vyloučeného množství Na do moči/24 hodin. V kontrolní skupině se hodnoty vyšetření MSNA během vyšetření nezměnily. Neměnily se ani další měřené parametry, tj. PRA, TK, proteinurie a vylučování Na do moči. Po celou dobu sledování byly stabilní hodnoty GF a BMI (k vyloučení retence tekutin či naopak deprese ECT).

Autoři uzavírají, že u hypertenzních pacientů s CKD 2–4 bylo šestitýdenní podávání aliskirenu v dávce 300 mg/den spojeno se snížením periferní sympatické aktivity i systémového TK ve srovnání se standardním podáváním inhibitoru ACE a sartanu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Dosud se o problematice přímého inhibitoru reninu aliskirenu diskutuje především s ohledem na jeho efekt v systému RAAS. Jak známo, aliskiren je selektivně účinný přímý inhibitor lidského reninu. Svým přímým účinkem na renin blokuje renin-angiotensin-aldosteronový systém, a tím blokuje konverzi angiotensinogenu na angiotensin I a snižuje hladiny angiotensinu I a angiotensinu II. Zatímco ostatní látky inhibující RAAS (inhibitory ACE a sartany) působí kompenzační zvýšení reninové aktivity v plazmě, léčba aliskirenem plazmatickou reninovou aktivitu snižuje o 50–70 %. Zvýšená plazmatická reninová aktivita je spojována se zvýšením kardiovaskulárního rizika u nefrologických nemocných s hypertenzí i normotenzí.

Aliskiren je vylučován převážně stolicí v nezměněné podobě a jen malá část je eliminována při prvním průchodu játry (cca 12 %). Z nefrologického hlediska je velmi významné, že méně než 10 % aliskirenu se vylučuje ledvinami. Po perorálním podání je vyloučeno do moči méně než 1 % z podané dávky.

Z hlediska nefrologického má velký význam účinek aliskirenu na proteinurii. Ve studii AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes), dvojitě slepé randomizované mezinárodní studii s 599 diabetiky 2. typu s nefropatií, byl prokázán vliv aliskirenu na snížení poměru albumin : kreatinin. Antiproteinurický potenciál duální blokády aliskirenem a losartanem, vyjádřený poklesem vylučování albuminu do moči o 50 % a více, byl téměř dvojnásobný ve srovnání s účinkem samotného AT_1 blokátoru. Nebyl také prokázán zvýšený výskyt hyperkalémie. Lze tedy předpokládat, že analogického účinku by bylo možné dosáhnout i u nefrologických nemocných bez diabetu. Snížení proteinurie pod 1 g/24 hodin významně ovlivňuje progresi renální insuficience a stabilizuje i metabolický stav nemocných.

Mortalitní studie ALTITUDE měla prokázat kardiorenální účinnost a bezpečnost léku v širokém užití. S ohledem na ovlivnění renin-angiotensin-aldosteronového systému u nefrologických nemocných je nutno brát v potaz současně podávání léků ovlivňujících transport draslíku v distálním tubulu ledvin, a to pro možné zvýšené riziko hyperkalémie. Pro farmakologickou interferenci s cyklosporinem A se zatím nedoporučuje podávat aliskiren po transplantaci a zvýšený dohled je třeba i u nemocných s minerálovým rozvratem a snížením cirkulačního objemu. Opatrné dávkování je nutné i při výrazně snížené funkci ledvin, u dialyzovaných nemocných, nemocných s nefrotickým syndromem, renovaskulární hypertenzí, jednostrannou stenózou renální tepny a závažným městnavým srdečním selhání (NYHA 3–4). Kontraindikací podání jsou však oboustranné závažné stenózy renálních arterií. Doporučuje se monitorovat účinky furosemidu, které mohou být sníženy při podání s aliskirenem. Při souběžném podávání statinu, ketoconazolu a některých antibiotik (claritromycin, erytromycin apod.), amiodaronu a léčebných přípravků, které zvyšují kalémii, je nutná zvýšená opatrnost a kontrola kalia. Nedoporučuje se ani podávání grapefruitové šťávy.

Komentovaná studie nepochybně přispívá k poznatkům o mechanismech hyperaktivity sympatiku a možnostech jejího ovlivnění u nemocných s CKD přímým blokátorem reninu aliskirenem. Tato otázka je velmi aktuální zvláště pak u nemocných s častým metabolickým syndromem a u nemocných s proteinurií.

Studie má však své limity. Především nešlo o dvojitě slepou, placebem kontrolovanou studii. Podávaná dávka aliskirenu byla fixní po celou dobu, proto nemohl být posuzován efekt na MSNA v závislosti na dávce léku. Nešlo také o cross-over studii, která by lépe zhodnotila rozdílnost účinku mezi inhibitory ACE, resp. sartany a aliskirenem.

Největším nedostatkem studie je malý počet nemocných. I při metodicky přesném zpracování nelze vyloučit chybu malých čísel v klinické studii. Nepochybně zajímavé by bylo i srovnání s účinkem na transplantovanou ledvinu, která je denervovaná (aliskiren není zatím pro transplantované nemocné oficiálně povolen).

Studie však umožňuje nový pohled na optimalizaci léčebných postupů u hypertoniků s CKD 2–4 a proteinurií, a to i s ohledem na zvýšenou aktivitu sympatiku.

Literatura

Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. The combination of aliskiren, a direct renin inhibitor, and losartan in patient with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008;358:2433–2446.

Siddiqi I, Prakmen NH, Velthuis BK, et al. Sympathetic aktivity in chronic kidney disease is related to left ventricular mass despote antihypertensive treatment. Nephrol Dial Transpl 2010;25:3272–3277.

Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, et al. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic aktivity in human peripheral nerves. Physiol Rev 1979;59:919–957.

Widimský J Jr, Slíva J. Přímé inhibitory reninu: nová léková skupina antihypertenziv. Farmakoterapie 2008;8:569–571.