

## L'inibizione della renina nel trattamento dell'ipertensione arteriosa

**Roberto Fogari**

Dipartimento di Medicina Interna  
e Terapia Medica  
Università di Pavia

*Bloccare il sistema renina-angiotensina costituisce un valido approccio antipertensivo, ma è stato necessario più di un secolo di studi per realizzare un farmaco, efficace sull'uomo, in grado di inibire direttamente la renina, l'enzima che agisce sui precursori dell'effettore finale angiotensina II promuovendone la sintesi*

Poco dopo la scoperta della renina nel 1898 si capì subito l'importanza di un'inibizione della sua azione, ma fu necessario più di un secolo per arrivare a realizzarla.

Il primo inibitore si ottenne nel 1972 con la sintesi di pepstatin<sup>1</sup>, efficace però solo *in vitro*.

Nel 1983 si arrivò alla prima esperienza clinica con un peptide derivato dall'angiotensinogeno, il RIP (Renin Inhibitor Peptide)<sup>2</sup>. Esso però possedeva un potente effetto cardiodepressivo, per cui fu abbandonato. Nella metà degli anni '90 vennero sintetizzate numerose sostanze peptidiche modificando la sequenza aminoacidica dell'angiotensinogeno<sup>3</sup>: esse inibivano la renina, ma non si rivelarono efficaci nell'ipertensione sia per il loro scarso assorbimento, sia per la loro breve durata d'azione.

### ■ Aliskiren: studi preliminari

Nel 2000 fece la sua comparsa aliskiren il primo inibitore della renina non peptidico. Esso fu il risultato di un approccio diverso rispetto al passato: si partì infatti dall'analisi cristallografica della struttura del sito attivo della renina<sup>4</sup>. Modificando tale struttura si giunse ad ottenere un potente inibitore selettivo della renina, attivo per via orale, in grado di ridurre, in volontari sani<sup>5</sup>, l'angiotensina II (Ang II) plasmatica fino all'89%.

Avendo un'emivita compresa tra 20 e 40 ore, è adatto alla monosomministrazione giornaliera.

Aliskiren è attualmente approvato in numerosi Paesi per il trattamento dell'ipertensione arteriosa alle dosi di 150 e 300 mg/die.

La prima dimostrazione dell'efficacia di aliskiren si ebbe nel 2001 in ipertesi lievi-moderati trattati alle dosi di 75-150 mg per 2 settimane<sup>6</sup>: si ebbe una riduzione significativa della pressione ambulatoria senza eventi avversi rilevanti.

Nel 2003, con uno studio di dose finding<sup>7</sup>, vennero somministrate diverse dosi (37.5 - 75 - 150 - 300 mg) per 4 settimane, con losartan 100 mg come controllo. Si evidenziò da un lato un effetto dose-risposta, dall'altro l'inefficacia dei 37.5 mg e infine l'elevata efficacia dei dosaggi 150 e 300 mg, che ridussero la pressione in maniera simile a losartan 100 mg.

### ■ Studi verso placebo

Il primo di questi studi su 518 ipertesi lievi-moderati con aliskiren 150, 300 e 600 mg per 8 settimane, evidenziò un abbassamento pressorio maggiore rispetto al placebo, ma l'effetto dose-risposta fu evidente solo passando da 150 a 300 mg<sup>8</sup>.

Un secondo studio su 450 ipertesi giapponesi trattati con aliskiren 75, 150 e 300 mg/die per 8 settimane confermò l'efficacia e l'effetto dose-risposta<sup>9</sup>.

Lo studio più importante di questo gruppo<sup>10</sup> valutò le dosi di 150, 300 e 600 mg in 672 pazienti per 8 settimane e confermò l'efficacia e l'effetto dose-risposta. Inoltre il monitoraggio ambulatorio sulle 24 ore di-

mostrò che l'abbassamento pressorio era uguale di giorno, di notte e nelle prime ore del mattino, con un through/peak di 0.98 con 300 mg ed uno smoothness index di 0.64 vs 0.17 del placebo.

Questo studio ha inoltre individuato quella che si rivelerà come una caratteristica peculiare di aliskiren e cioè la lunga persistenza del suo effetto dopo la sospensione del trattamento: infatti la pressione arteriosa, due settimane dopo la sospensione, era ancora decisamente più bassa rispetto al basale, in particolare di 7.9/6.8 mmHg con 150 mg e di 7.1/6.9 con 300 mg (placebo: -5.3/4.9 mmHg rispetto al basale).

### ■ Studi controllati verso altri farmaci

#### ➤ Studi verso sartani

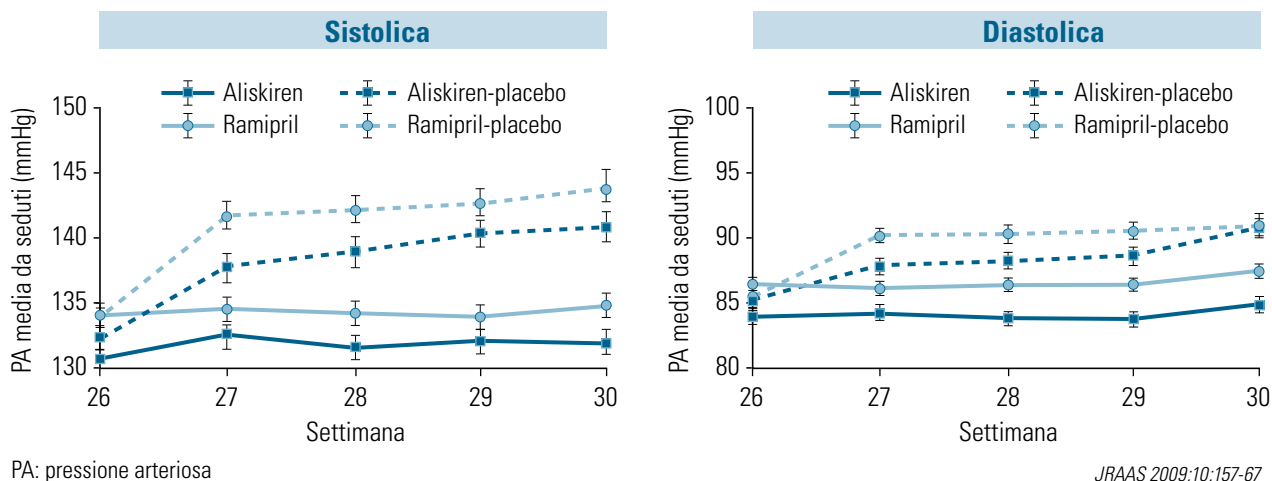
Dopo lo studio preliminare dove l'efficacia di aliskiren 150 e 300 mg era simile a quella di losartan 100 mg<sup>7</sup>, si rese disponibile un confronto con irbesartan 150 mg che evidenziò un effetto antipertensivo sovrapponibile a quello di aliskiren 150 mg<sup>8</sup>.

Nel 2007 fu anche dimostrato<sup>11</sup> che aliskiren 300 mg e valsartan 320 mg riducevano in maniera simile sia la pressione ambulatoria che quella clinica (-13/9 mmHg con aliskiren vs -12.8/9.7 mmHg con valsartan).

Nel 2009 infine un confronto tra aliskiren 300 mg e losartan 100 mg durato 9 mesi in ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra<sup>12</sup>, oltre a confermare la simile efficacia antiper-

Figura 1

## Valori medi della pressione arteriosa in posizione seduta: aliskiren vs ramipril



tensiva, ha evidenziato anche una simile riduzione della massa ventricolare sinistra (-4.9 g/m<sup>2</sup> con aliskiren vs -4.8 g/m<sup>2</sup> con losartan).

#### ► Studi verso ACE-inibitori

Nell'ipertensione severa<sup>13</sup> aliskiren 300 mg o lisinopril 40 mg mostrarono la stessa efficacia antipertensiva, così come fu uguale il numero di pazienti che normalizzarono i valori pressori (circa il 50% in entrambi i gruppi). Diverso fu invece il risultato in ipertesi lievi-moderati: in un ampio studio su 842 pazienti randomizzati a ramipril 5-10 mg o ad aliskiren 150-300 mg<sup>14</sup>, aliskiren si dimostrò superiore a ramipril (-14/11.3 vs -11.3/9.7 mmHg,  $p < 0.01$ ) (figura 1).

Analoghi risultati sono stati ottenuti in due altri studi di confronto vs ramipril: uno su 837 pazienti ipertesi diabetici<sup>15</sup> e uno su 901 pazienti ipertesi anziani.<sup>16</sup>

#### ► Studi verso idroclorotiazide

In 2776 pazienti aliskiren confrontato all'idroclorotiazide<sup>17</sup> a diversi dosaggi si è mostrato sempre più efficace, soprattutto ai dosaggi più elevati (-15.7/10.3 mmHg vs -14.3/9.6 mmHg), con una percentuale di pazienti con pressione arteriosa normalizzata del 63.9% rispetto a 59%. In un recentissimo studio<sup>18</sup> aliskiren 300 mg in monoterapia per 12 setti-

mane ha confermato la sua maggiore efficacia rispetto a idroclorotiazide 25 mg (-17.4/12.2 vs -14.7/10.3 mmHg,  $p < 0.0001$ ). I pazienti che hanno normalizzato i valori pressori sono stati il 60% con aliskiren e il 50.6% con idroclorotiazide.

#### ► Persistenza dell'effetto antipertensivo

Diversi studi hanno riportato la caratteristica di aliskiren di mantenere l'efficacia antipertensiva oltre le 24 h: nello studio di Oh<sup>10</sup> dopo 4 giorni di sospensione era ancora presente l'80% dell'effetto e dopo due settimane il 64%. Nello studio di Andersen<sup>14</sup>, in 687 pazienti trattati con ramipril o aliskiren per 6 mesi, dopo l'interruzione del trattamento la pressione arteriosa è tornata ad aumentare più rapidamente tra i pazienti trattati con ramipril che con aliskiren: tenuto conto che in entrambi i gruppi la maggior parte dei pazienti aveva ottenuto un valore della pressione sistolica <140 mmHg, il valore medio di 140/90 mmHg fu raggiunto dopo 1 settimana con ramipril, dopo 4 settimane con aliskiren.

In un recente studio di monitoraggio in 654 pazienti trattati per 42 giorni con aliskiren o irbesartan o ramipril<sup>19</sup> è stato valutato il profilo pressorio il giorno dopo l'interruzione del trattamento rispetto a quello du-

rante il trattamento. I valori pressori medi sulle 24 h hanno mostrato un rialzo con ramipril e non si sono modificati né con irbesartan, né con aliskiren. Osservando i profili pressori emerge che solo con aliskiren si è conservata una loro esatta sovrapposizione, sia che siano state assunte tutte le dosi sia dopo aver saltato una dose, mentre con irbesartan si osserva una separazione in più punti tra i due profili (figura 2).

La percentuale di riduzione conservata durante le 24 ore senza farmaco è risultata del 91% con aliskiren, del 77% con irbesartan e del 65% con ramipril.

La spiegazione di questo effetto di aliskiren risiederebbe nella sua capacità di mantenere bassa l'attività reninica plasmatica (PRA) fino ad oltre 72 ore.

#### ■ Studi di efficacia in combinazione con altri farmaci

##### ► Associazione aliskiren/idroclorotiazide

In uno studio di 8 settimane, 2776 pazienti con ipertensione lieve o moderata sono stati randomizzati a differenti dosaggi di aliskiren o di idroclorotiazide o alla loro combinazione<sup>17</sup>. L'associazione è risultata più efficace delle monoterapie. Particolar-

mente efficace si è dimostrata l'associazione 300/12.5 mg (abbassamento pressorio di -19.8/13.9 mmHg), portando l'80.6% di pazienti alla normalizzazione rispetto al 63.9% con aliskiren in monoterapia e al 59% con idroclorotiazide in monoterapia.

➤ **Associazione aliskiren/valsartan**

In 1797 ipertesi lievi-moderati randomizzati ad aliskiren 300 mg o a valsartan 320 mg o alla loro combinazione per 8 settimane<sup>11</sup>, la terapia di combinazione ha ridotto la pressione arteriosa di 17.2/12.2 mmHg, in maniera maggiore di aliskiren da

solo (-13/9 mmHg) e di valsartan da solo (-12.8/9.7 mmHg) ( $p < 0.0001$  per entrambi).

L'elevata efficacia di questa combinazione è stata successivamente confermata da uno studio in aperto del 2008 in 336 pazienti ipertesi seguiti per 6 mesi<sup>20</sup>: l'abbassamento pressorio è stato di 24.6/15.9 mmHg con una ottima tollerabilità.

➤ **Associazione aliskiren/amlodipina**

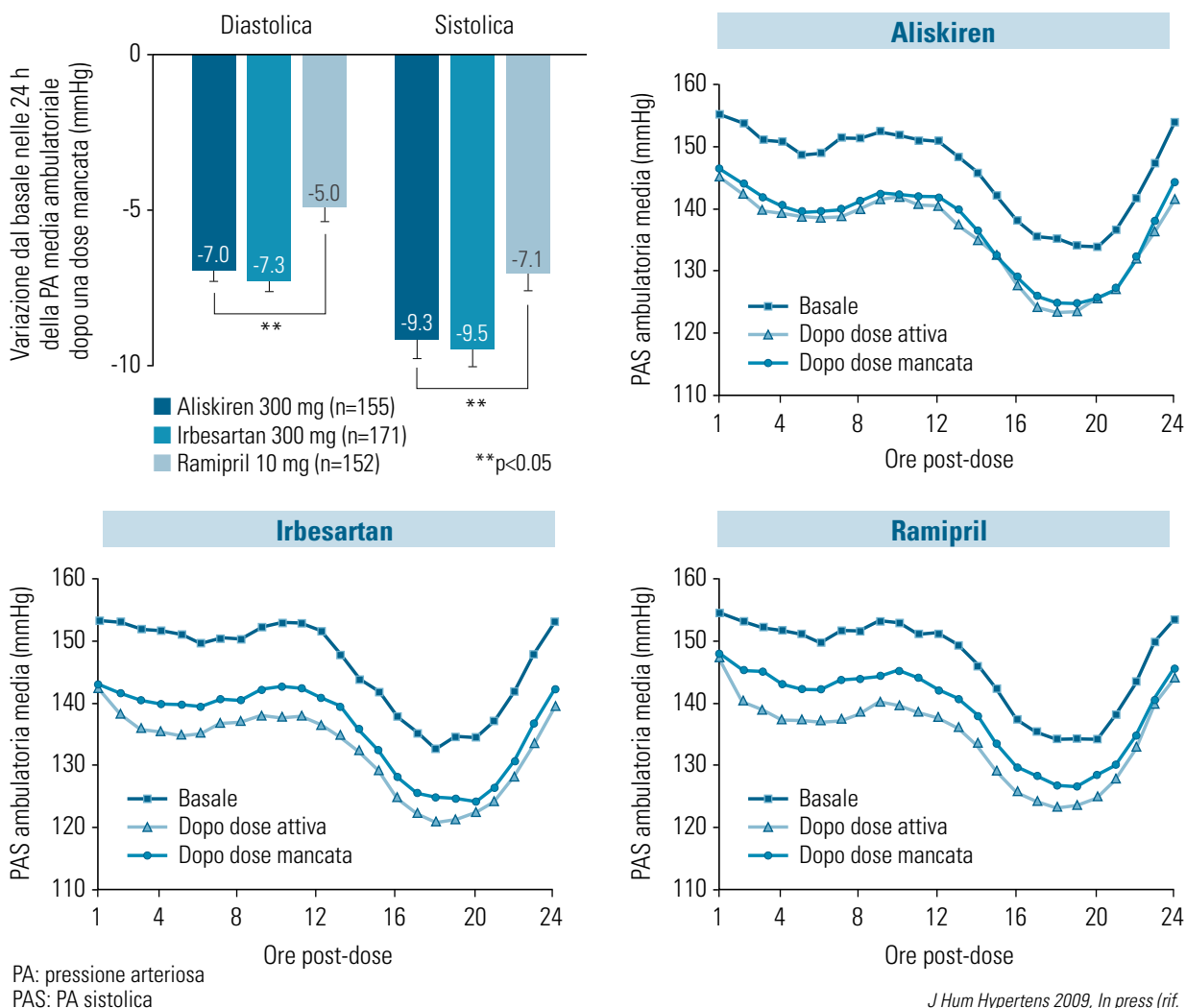
Questa associazione è stata valutata su 545 ipertesi non controllati da amlodipina 5 mg<sup>21</sup>. I pazienti sono stati randomizzati ad amlodipina

10 mg o all'associazione amlodipina 5 mg/aliskiren 150 mg per 6 settimane. La riduzione pressoria con l'associazione fu imponente rispetto alla monoterapia con amlodipina 5 mg: il decremento della sistolica da -5 mmHg passò a -11 mmHg e quello della diastolica da -4.8 mmHg a -8.5 mmHg ( $p < 0.0001$  per entrambi).

Anche amlodipina 10 mg indusse un simile decremento pressorio, sia pur con una minore significatività statistica ( $p < 0.002$ ); tuttavia esso si accompagnò a una maggiore incidenza di edema malleolare (11.2% vs 2.1% con la combinazione).

Figura 2

**Profilo pressorio dei pazienti dopo la sospensione di una dose vs l'assunzione di tutte le dosi**



L'elevata efficacia di questa combinazione è stata confermata da uno studio in aperto su 556 pazienti ipertesi lievi-moderati seguiti per 12 mesi<sup>22</sup>, che mostrarono una riduzione pressoria di 24.2/15.5 mmHg, con una percentuale di normalizzazione del 74.3%. Si evidenziò inoltre che il calo pressorio era maggiore (29.1/17.1 mmHg) negli ipertesi moderati, quasi ad indicare che tanto più è alta la pressione tanto maggiore è la sua efficacia.

### ► Confronto vs altre combinazioni

Sono disponibili un paio di studi a lungo termine che hanno permesso di confrontare combinazioni comprendenti aliskiren rispetto ad altre combinazioni.

Il primo ha confrontato aliskiren/idroclorotiazide con ramipril/idroclorotiazide<sup>14</sup>, dimostrando che la riduzione pressoria è maggiore che con ramipril/idroclorotiazide (-17.9/13.2 vs -15.2/12 mmHg,  $p < 0.05$ ). È stata inoltre confermata la persistenza nel tempo dell'effetto di aliskiren: infatti dopo la sospensione del trattamento il valore di 140/90 mmHg è stato raggiunto dopo una settimana nel gruppo ramipril e dopo 4 settimane nel gruppo aliskiren.

Il secondo studio si è svolto in pazienti ipertesi obesi non normalizzati da idroclorotiazide in monoterapia; fu aggiunto aliskiren, irbesartan o amlodipina per 8 settimane<sup>23</sup>. Tutte e 3 le combinazioni comportarono un ulteriore significativo decremento pressorio, con una riduzione pressoché analoga con le combinazioni aliskiren/idroclorotiazide (-15.8/11.9 mmHg e -15.4/11.3 mmHg rispettivamente) e meno marcata nella combinazione con amlodipina (-13.6/10.3 mmHg), ove peraltro si è avuta una maggiore incidenza di edema malleolare (11.1% rispetto allo 0.8% di aliskiren/idroclorotiazide).

### ■ Conclusioni

Aliskiren è un efficace antipertensivo, in grado di esercitare un ottimo controllo pressorio per tutte le 24 ore. La sua efficacia è superiore a quella dell'idroclorotiazide e a quel-

la degli ACE-inibitori e simile a quella dei sartani. Se usato in associazione produce un significativo potenziamento dell'effetto di idroclorotiazide o di amlodipina ed è sempre molto ben tollerato. La pos-

sibilità che esso offre di antagonizzare il sistema renina-angiotensina attraverso un approccio completamente nuovo fornisce un'ulteriore opzione terapeutica nella terapia dell'ipertensione arteriosa.

### BIBLIOGRAFIA

- Gross F, Lazar J, Orth H. Inhibition of the renin-angiotensinogen reaction by pepstatin. *Science* 1972; 175: 656.
- Zusman RM, Burton J, Christensen D, et al. Hemodynamic effects of a competitive renin inhibitory peptide in humans: evidence for multiple mechanisms of action. *Trans Assoc Am Physicians* 1983; 96: 365-74.
- Rongen GA, Lenders JW, Smits P, Thien T. Clinical pharmacokinetics and efficacy of renin inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 6-14.
- Rahuel J, Rasetti V, Maibaum J, et al. Structure-based drug design: the discovery of novel nonpeptide orally active inhibitors of human renin. *Chem Biol* 2000; 7: 493-504.
- Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension* 2002; 39: E1-8.
- Stanton AV, Jensen C, Mann J, O'Brien ET. Blood pressure lowering with SPP 100: a novel orally active renin inhibitor. A pilot study. *Hypertension* 2001; 38: 526.
- Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003; 42: 1137-43.
- Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, et al. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012-8.
- Kushiro T, Itakura H, Abo Y, et al. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res* 2006; 29: 997-1005.
- Oh BH, Mitchell J, Herron JR, et al. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1157-63.
- 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: 221-9.
- Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009; 119: 530-7.
- Strasser RH, Puig JG, Farsang C, et al. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21:780-7.
- Andersen K, Weinberger MH, 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: 589-99.
- Uresin Y, Taylor 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: 190-200.
- Duprez DA, Davis P, Botha J. The AGELESS Study: the effect of aliskiren vs ramipril alone or in combination with hydrochlorothiazide and amlodipine in patients >65 years of age with systolic hypertension. *Circulation* 2008; 118: 886-887.
- Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25: 217-26.
- Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, et al. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation* 2009; 119: 417-25.
- Palatini P, Jung W, Shlyakhto E, et al. Maintenance of blood-pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or ramipril: results of a randomized, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2009 (in press).
- Chrysant SG, Murray AV, Hoppe UC, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of aliskiren in combination with valsartan in patients with hypertension: a 6-month interim analysis. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1039-47.
- Drummond W, Munger MA, Rafique Essop M, et al. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 742-50.
- Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 951-9.
- Jordan J, Engeli S, Boye SW, et al. Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1047-55.