

Inibitori della renina e protezione d'organo

Roberto Fogari

Dipartimento di Medicina Interna
e Terapia Medica
Università degli Studi di Pavia

Crescenti evidenze sembrano suggerire come l'inibizione della renina rappresenti una valida opzione terapeutica non solo per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, ma anche nella protezione d'organo

È universalmente riconosciuto che nell'ipertensione arteriosa il Sistema Renina-Angiotensina (SRA) svolge un ruolo fondamentale nel determinare il rischio cardiovascolare. Una sua eccessiva attivazione contribuisce infatti in maniera critica allo sviluppo del danno d'organo, non solo attraverso l'aumento della pressione arteriosa, ma anche attraverso gli effetti diretti che l'angiotensina II (Ang II) esercita sull'endotelio, sul cuore e sul rene¹. D'altra parte è noto come i farmaci che modulano il SRA, cioè gli ACE-inibitori e gli antagonisti dell'Ang II (o sartani) si siano dimostrati in grado non solo di abbassare efficacemente la pressione arteriosa, ma anche di prevenire o di fare parzialmente o totalmente regredire diverse alterazioni a carico degli organi bersaglio dell'ipertensione stessa, quali per esempio l'ipertrofia ventricolare sinistra o la nefropatia, o addirittura di migliorare alcune patologie cardiovascolari anche in assenza di ipertensione arteriosa, come nel caso della cardiopatia ischemica e dello scompenso cardiaco. Negli ultimi anni ha fatto la sua comparsa una nuova classe di farmaci antipertensivi, quella degli inibitori diretti della renina i quali, impedendo la trasformazione dell'angiotensinogeno in angiotensina I mediata dalla renina, sono in grado di modulare il SRA all'origine, aprendo così un nuovo approccio terapeutico alla sua modulazione. Ad oggi di questa nuova classe di farmaci ne è disponibile uno solo: aliskiren.

■ Efficacia antipertensiva

Aliskiren è attualmente approvato per la terapia dell'ipertensione arteriosa².

Somministrato per via orale, si è dimostrato in grado di ridurre drasticamente l'attività reninica plasmatica. Da questo punto di vista, aliskiren differisce nettamente sia dagli ACE-inibitori che dagli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II che, inibendo il feedback negativo angiotensina-renina, inducono in realtà un notevole aumento della renina e dell'attività reninica plasmatica. La riduzione dell'attività reninica indotta da aliskiren è dose-dipendente e si è osservato che ai dosaggi utilizzabili in clinica è in grado di ridurre i livelli di Ang II circolante fino all'89%³. Basti ricordare che con enalapril, a parità di riduzione dell'Ang II, l'attività reninica plasmatica aumenta di circa 15 volte.

Aliskiren, alle dosi di 150-300 mg/die, ha dimostrato un'efficacia antipertensiva simile, e in alcuni casi superiore, a quella degli altri farmaci antipertensivi attualmente disponibili^{4,5}. È risultato efficace e ben tollerato anche in popolazioni particolari, quali gli anziani, gli obesi e i diabetici⁶; in questi ultimi si è dimostrato superiore al ramipril sia per entità che per durata dell'abbassamento pressorio.

La terapia dell'ipertensione arteriosa non è però finalizzata all'abbassamento della pressione in sé, ma alla prevenzione delle complicanze cardiovascolari e dei danni d'organo che gli elevati valori pressori comportano; da questo punto di vista, data la recentissima comparsa in clinica di aliskiren, la maggior parte degli studi sono ancora in corso. Tuttavia, sono già disponibili i risultati di alcuni studi che sembrano confermare che anche aliskiren, come altri inibitori del SRA, è in grado di esercitare una protezione d'organo.

■ Effetti cardioprotettivi

Le potenzialità cardioprotettive di aliskiren emergono oltre che da numerosi studi sperimentali, anche dai risultati dei primi studi clinici giunti a conclusione.

Nei modelli animali è stato dimostrato che dopo infarto sperimentale, aliskiren attenua la disfunzione diastolica, migliorando sia la funzione diastolica che sistolica; riduce inoltre l'ipertrofia post-infartuale, l'apoptosi e l'attività metalloproteinasi, indipendentemente dagli effetti sulla pressione arteriosa⁷.

Nell'uomo sono disponibili attualmente i risultati di due studi clinici che hanno valutato in un caso i suoi effetti sulla massa ventricolare sinistra nell'ipertensione arteriosa e nell'altro i suoi effetti nello scompenso cardiaco.

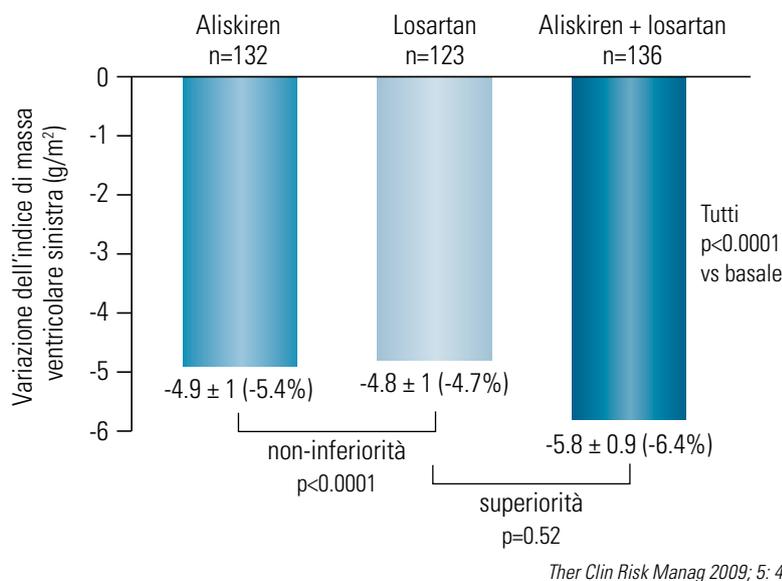
Il primo di questi è lo studio ALLAY (ALiskiren Left ventricular Assessment of hYpertension) nel quale 460 pazienti ipertesi in sovrappeso sono stati trattati con aliskiren, con losartan o con la loro combinazione⁸. La riduzione della massa ventricolare è risultata analoga con le due monoterapie e solo lievemente superiore con la combinazione⁹ (figura 1).

Questo risultato porta a ritenere aliskiren un'efficace opzione terapeutica negli ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra.

Il secondo studio è lo studio ALOFT (ALiskiren Observation of heart Failure Treatment) che ha valutato l'effetto di aliskiren nello scompenso cardiaco in pazienti già in trattamento con ACE-inibitori¹⁰. Il razionale di questo studio è rappresentato dal fatto che l'interruzione del feedback negativo angiotensina-re-

Figura 1

Regressione della massa ventricolare sinistra in pazienti trattati con aliskiren, losartan o la loro combinazione⁹



nina da parte degli ACE-inibitori porta a un aumento compensatorio della secrezione di renina nonché dell'attività reninica plasmatica: ne deriva la possibilità che ciò possa attenuare il beneficio del trattamento, per un effetto autolimitante. Si è quindi ipotizzato che l'aggiunta di aliskiren alla terapia in atto in scompensati in trattamento cronico con ACE-inibitori possa risultare vantaggioso. Lo studio ALOFT ha valutato questa ipotesi in 302 pazienti scompensati in classe NYHA II-IV, tutti con una concentrazione di BNP (Brain Natriuretic Peptide) superiore a 100 pg/ml e tutti in trattamento con un ACE-inibitore o con un sartano. I pazienti cui fu aggiunto aliskiren hanno mostrato, rispetto a quelli cui fu aggiunto placebo, un significativo miglioramento del profilo neuroormonale, caratterizzato da una marcata riduzione dei livelli plasmatici di BNP, nonché, come atteso, di quelli dell'attività reninica. Si è anche osservata una riduzione dell'escrezione urinaria di aldosterone.

Questi risultati fanno supporre che nei pazienti con scompenso cardiaco aliskiren rappresenti una possibile alternativa ad altri bloccanti del si-

stema renina angiotensina, oppure un'utile opzione di complementarità se dato in associazione. Ovviamente, prima di fare conclusioni definitive sono necessari altri studi di dimensioni maggiori, che peraltro sono già in corso.

Effetti nefroprotettivi

Numerosi studi sperimentali nonché i dati dei primi studi clinici sembrano indicare che aliskiren possiede una notevole potenzialità nefroprotettiva.

Tra i primi si è osservato che in modelli animali resi diabetici aliskiren, oltre che abbassare la pressione arteriosa, induce una riduzione della albuminuria, del contenuto renale di collagene e dei recettori della prorenina, meccanismo quest'ultimo proposto come possibile spiegazione dell'effetto antifibrotico renale¹¹. Questi dati sono stati confermati in altri modelli animali suggerendo che aliskiren potesse esprimere risultati simili a quelli ottenibili con ACE-inibitori o sartani.

Per quanto riguarda gli studi sull'uomo, dopo un primo piccolo studio su 15 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e proteinuria in cui si era os-

servata, oltre che una significativa riduzione della pressione sulle 24 ore, anche una riduzione di circa il 45% dell'albuminuria¹², si sono resi disponibili i risultati dello studio AVOID (Aliskiren in the eValuatiON of proteinuria In Diabetes). Scopo di questo studio era di valutare se il doppio blocco del sistema renina-angiotensina, ottenibile aggiungendo aliskiren a losartan ai dosaggi massimali (100 mg), fosse in grado di raggiungere risultati superiori a quelli ottenuti col solo losartan¹³. Sono stati studiati 599 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e proteinuria in trattamento con losartan: l'aggiunta di aliskiren ha indotto un'ulteriore riduzione del 20% della proteinuria rispetto a quanto già ottenuto dal solo losartan⁹ (figura 2).

Il dato molto interessante che emerge è che l'aggiunta di aliskiren non ha sostanzialmente ridotto ulteriormente la pressione arteriosa (-2/-1 mmHg), suggerendo che l'effetto nefroprotettivo sia del tutto indipendente dalle modificazioni pressorie.

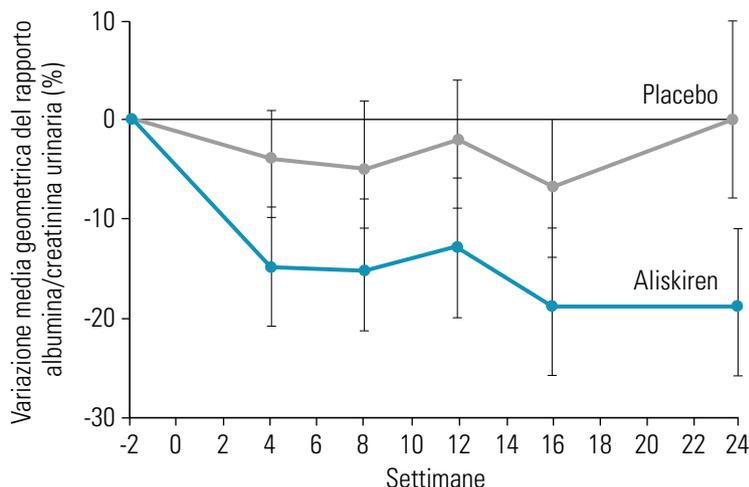
L'ipotesi è che questo effetto sia dovuto ad una modulazione del SRA più completo di quello ottenibile con ACE-inibitori o con sartani. Per verificare questa ipotesi si è confrontato l'effetto di aliskiren con quello di captopril sul flusso plasmatico renale in 20 soggetti normotesi il cui SRA era stato attivato attraverso la somministrazione di dieta iposodica: aliskiren ha indotto un aumento del flusso plasmatico renale significativamente maggiore e più persistente nel tempo rispetto a quello ottenuto con captopril, oltre a provocare una significativa natriuresi¹⁴. Questi risultati sembrano confermare l'ipotesi che aliskiren è in grado di modulare il SRA in modo più completo di quanto non facciano gli ACE-inibitori e questo potrebbe spiegare il suo maggior effetto nefroprotettivo.

Effetti vasoprotettivi

Numerosi studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina II sono in grado di atte-

Figura 2

Variazione rispetto al basale del rapporto albumina/creatinina urinario⁹



Ther Clin Risk Manag 2009; 5: 459-64

nuare la progressione della placca aterosclerotica.

Per quanto riguarda aliskiren esistono per ora solo risultati di studi sperimentali a supporto di una sua possibile attività in questo senso: su modelli animali si è dimostrato che aliskiren ha la stessa efficacia di irbesartan di attenuare la progressione della placca aterosclerotica, ma a differenza di irbesartan, ne fa anche aumentare il contenuto in cellule muscolari lisce, migliorandone presumibilmente la stabilità¹⁵.

Inoltre si è visto che in conigli iperlipidemiche predisposti a sviluppare spontaneamente aterosclerosi, aliskiren è in grado di migliorare la funzione endoteliale, valutata determinando la produzione di NO acetilcolina-mediata¹⁶.

Nell'uomo non sono ancora disponibili dati, ma è già iniziato un grosso trial clinico, lo studio ACQUARIUS (Aliskiren quantitative atherosclerosis regression intravascular ultrasound study) che, utilizzando l'ultrasonografia intravascolare, fornirà nel prossimo futuro informazioni relativamente all'eventuale potenzialità di aliskiren di modificare il quadro aterosclerotico in pazienti con coronaropatia¹⁷.

■ Prospettive future

Numerosi studi clinici sono attualmente in corso per valutare se e quanto aliskiren sia efficace nel prevenire o nel fare regredire i danni d'organo a carico dell'apparato cardiovascolare. I principali di essi sono i seguenti:

- ASPIRE (safety and efficacy of Aliskiren in Post-myocardial Infarction patients): in questo studio, che coinvolge pazienti con infarto miocardico acuto, si sta valutando l'eventuale efficacia dell'aggiunta di aliskiren alla terapia ritenuta ottimale nella prevenzione del rimodellamento ventricolare sinistro¹⁸.

- ALTITUDE (ALiskiren Trial in Type 2 diabetes Using cardiovascular and renal Disease End points): si tratta di uno studio controllato versus placebo col quale si vuole determinare se l'aggiunta di aliskiren alla terapia convenzionale riduce la mortalità e morbilità cardiovascolare e renale in 8.600 pazienti con diabete di tipo 2, proteinuria, riduzione del filtrato glomerulare e anamnesi positiva per malattie cardiovascolari¹⁹.

- AVANT-GARDE (Aliskiren and Valsartan reduce NT-proBNP via renin-angiotensin-Aldosterone system blockade): questo studio sta

valutando se aliskiren, da solo o in combinazione con valsartan, è in grado di migliorare la funzione ventricolare sinistra in pazienti con sindrome coronarica acuta stabilizzata e con preservata funzione sistolica¹⁷. In conclusione l'introduzione di aliskiren nell'armamentario terapeutico ha aperto nuove prospettive nella terapia dell'ipertensione e dei danni d'organo ad essa relati.

I primi studi completati sugli effetti di aliskiren sul danno d'organo dimostrano un'efficacia non solo non inferiore, ma in taluni casi decisamente superiore a quella degli altri inibitori del sistema renina-angiotensina.

Quando saranno disponibili i risultati dei grandi trial clinici attualmente in corso si potrà ulteriormente definire il ruolo di questo nuovo farmaco nella pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Dzau VJ. *Hypertension* 2001; 37: 1047-52.
2. Gradman AH, Kad R. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 519-28.
3. Nussberger J, et al. *Hypertension* 2002; 39: e1-e8.
4. Andersen K, et al. *J Hypertens* 2008; 26: 589-99.
5. Brown MJ. *Circulation* 2008; 118: 773-84.
6. Uresin Y, et al. *JRAAS* 2007; 8: 190-8.
7. Westermann D, et al. *Hypertension* 2008; 52: 1068-75.
8. Solomon SD, et al; Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. *Circulation* 2009; 119: 530-7.
9. Pimenta E, Oparil S. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 459-64.
10. McMurray JJ, et al; for the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 17-24.
11. Feldman DL, et al. *Hypertension* 2008; 52: 130-6.
12. Persson F, et al. *Kidney Int* 2008; 73: 1419-25.
13. Parving HH, et al; AVOID Study Investigators. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46.
14. Fisher ND, et al. *Circulation* 2008; 117: 3199-205.
15. Nussberger J, et al. *Hypertension* 2008; 51: 1306-11.
16. Imanishi T, et al. *Hypertension* 2008; 52: 563-72.
17. Sever PS, et al. *JRAAS* 2009; 10: 65-76.
18. Safety and Efficacy of Aliskiren in Post Myocardial Infarction Patients (ASPIRE): Accessed 16 February 2009. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00414609?term=aliskiren+and+heart+failure&rank=2>.
19. Parving HH, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1663-71.