

Inhibidores directos de la renina

Alejandro de la Sierra

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna

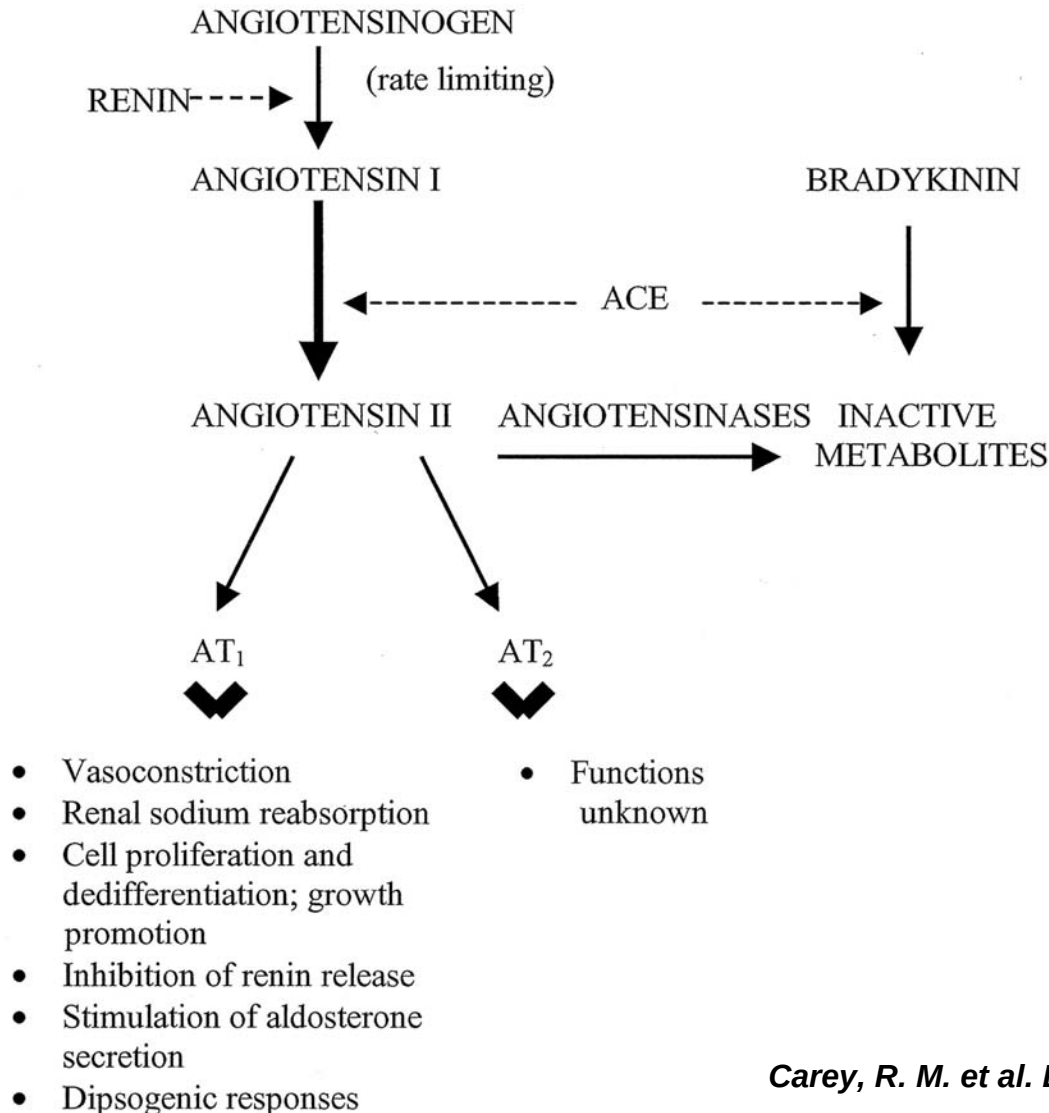
Hospital Clínic. Universidad de Barcelona



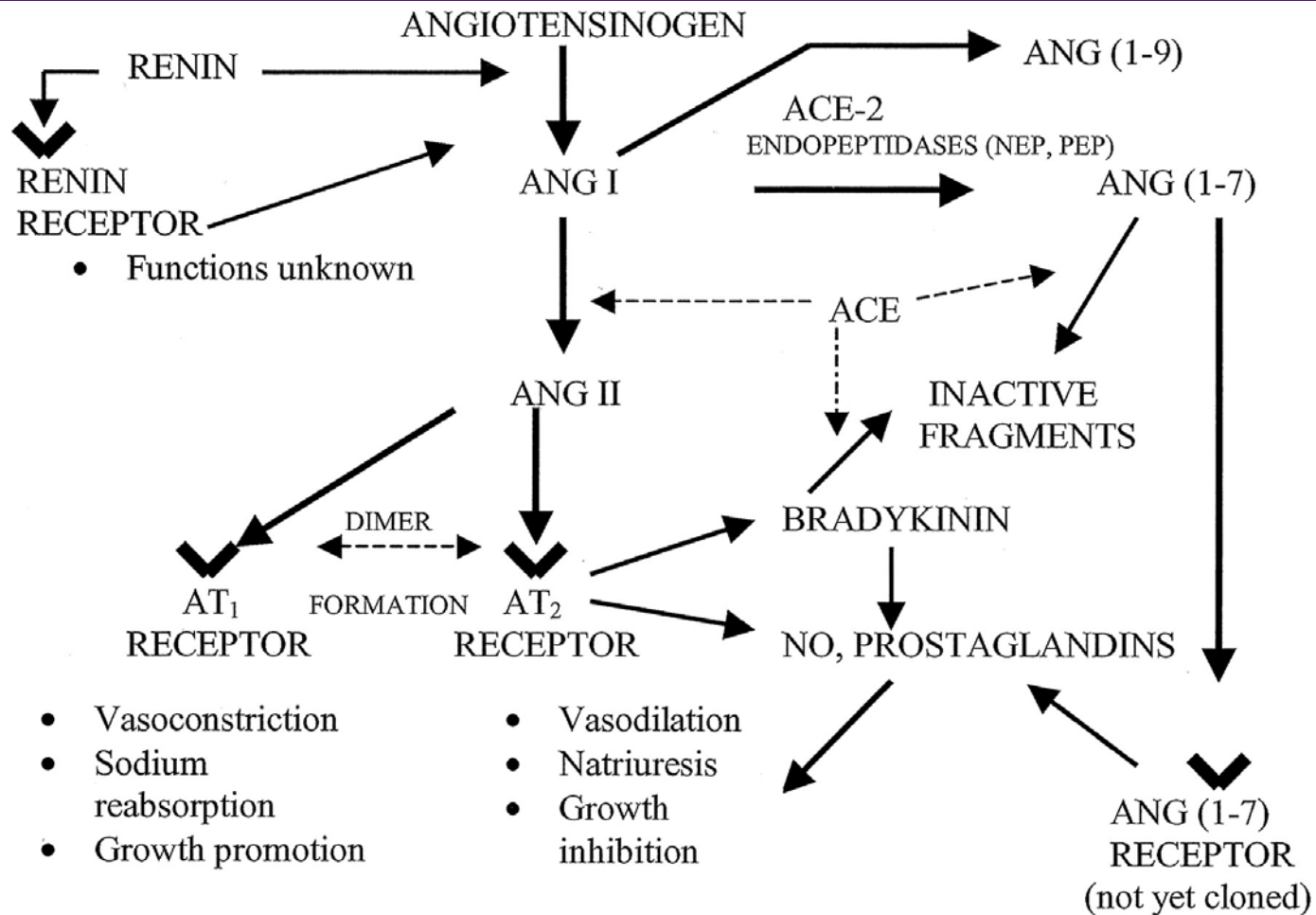
Resumen

- Mecanismo de acción
- Protección orgánica experimental
- Protección orgánica en la clínica

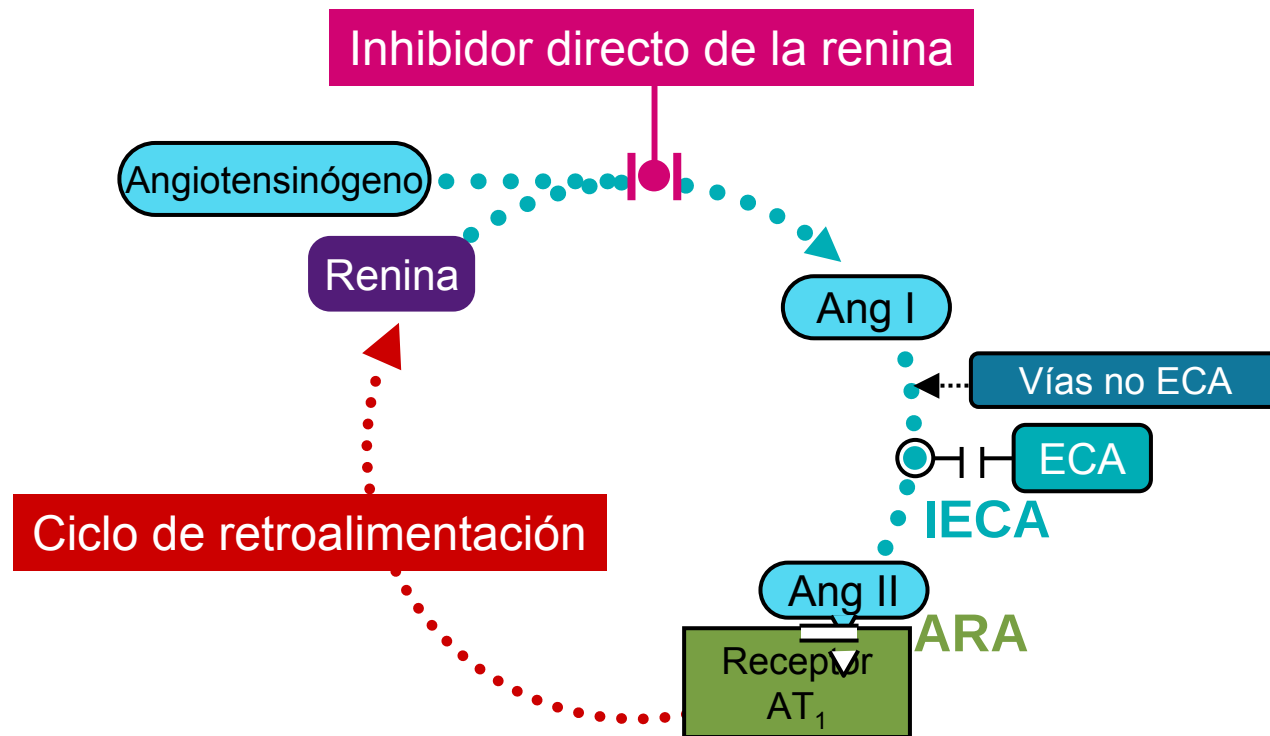
Sistema renina angiotensina. Visión clásica



Sistema Renina Angiotensina. Visión actual



Efectos de los IECA, ARA e inhibidores directos de la renina sobre los componentes del SRA



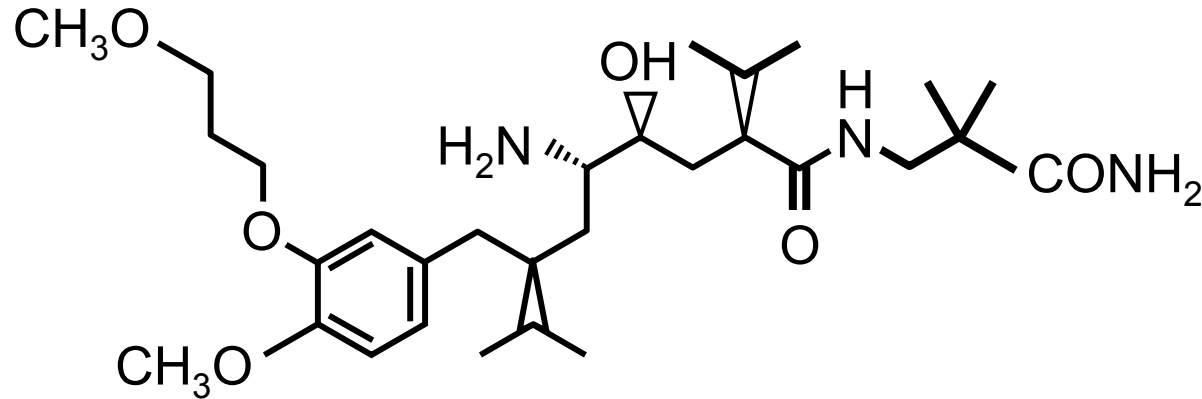
Efectos de los IECA. ARA II y aliskiren sobre los componentes del SRA

	A-I	A-II	Renina	ARP
ACEI	↑	↓	↑	↑
ARB	↑	↑	↑	↑
Aliskiren	↓	↓	↑	↓

El desarrollo de los inhibidores directos de la renina ha representado un reto de la farmacología en los últimos 30 años

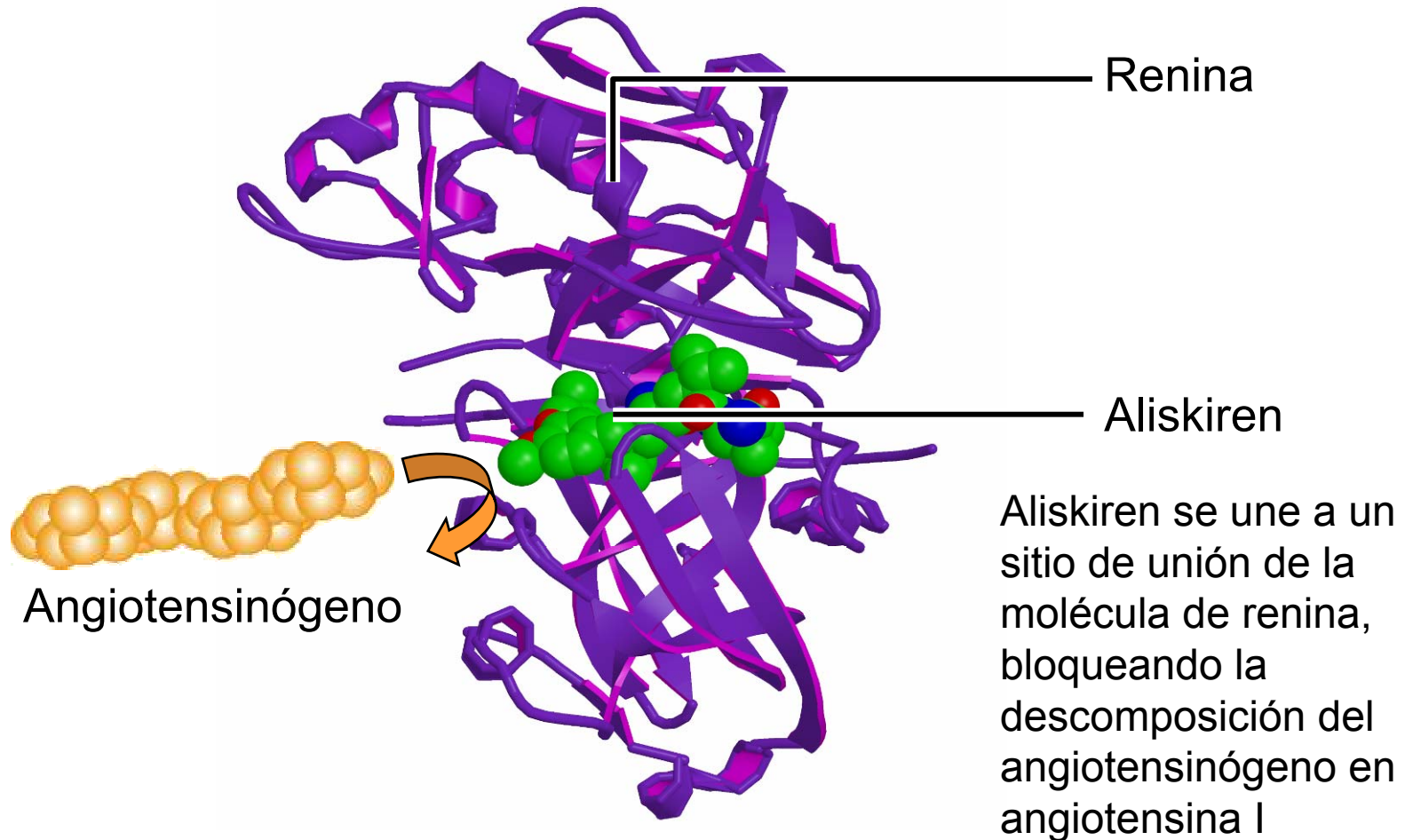
- Anteriormente ya se habían sintetizado y estudiado diversos inhibidores de la renina como el H142, el R-PEP-27, el ditekirén, el enalkirén, el zankirén y el remikirén
- No obstante, estos fármacos no eran efectivos clínicamente debido a las siguientes razones:
 - falta de biodisponibilidad oral
 - baja eficacia
 - semivida corta
 - elevados costes de síntesis

Aliskiren: el primer inhibidor directo de la renina disponible oralmente

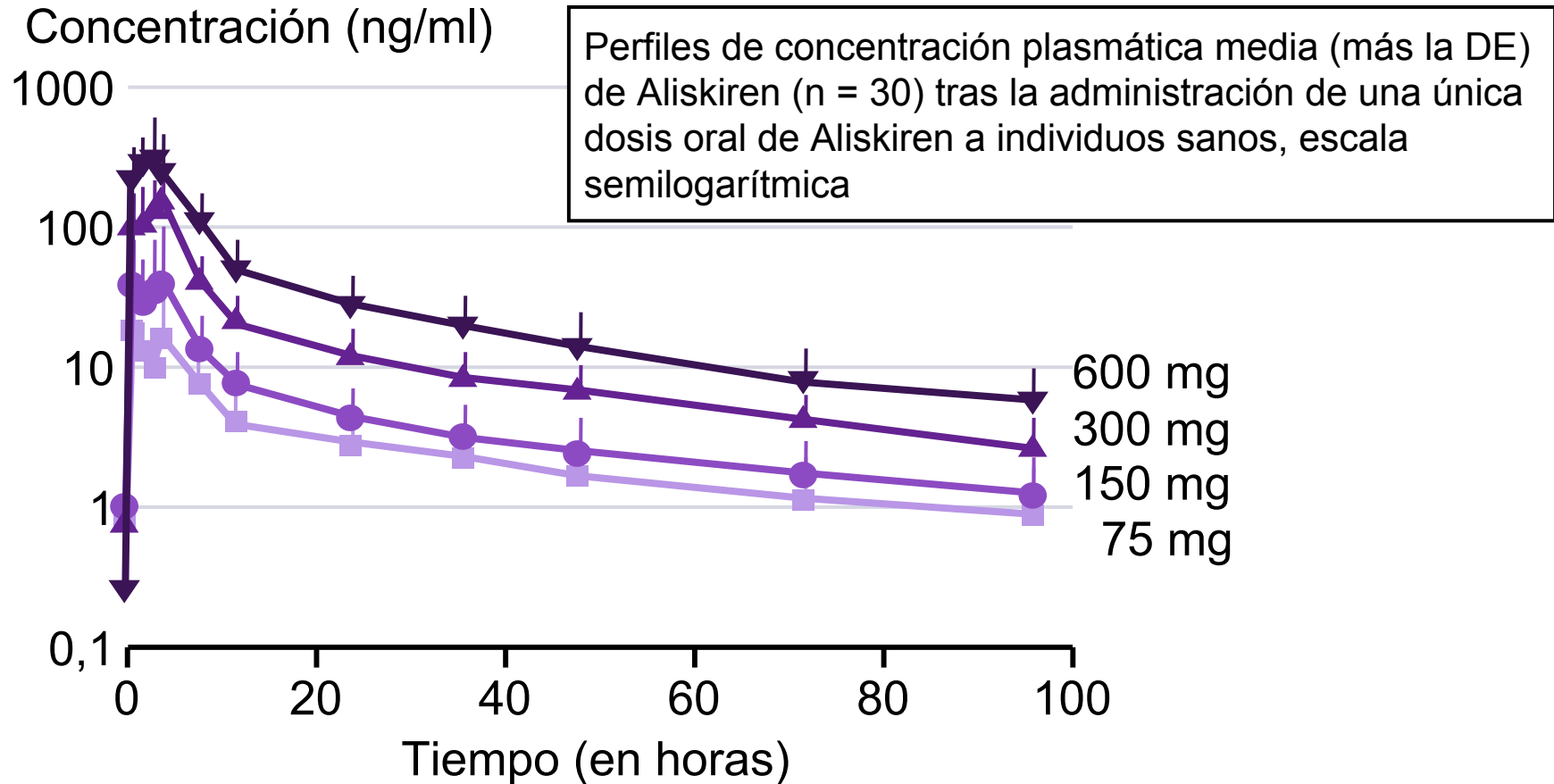


- Peso molecular = 609,8
- Elevada solubilidad en agua y en líquidos biológicos
- Fármaco no peptídico adecuado para la administración por vía oral

Aliskiren se une al centro activo de la renina



Aliskiren posee una semivida que lo convierte en apto para la administración diaria de una dosis en individuos sanos



Resumen

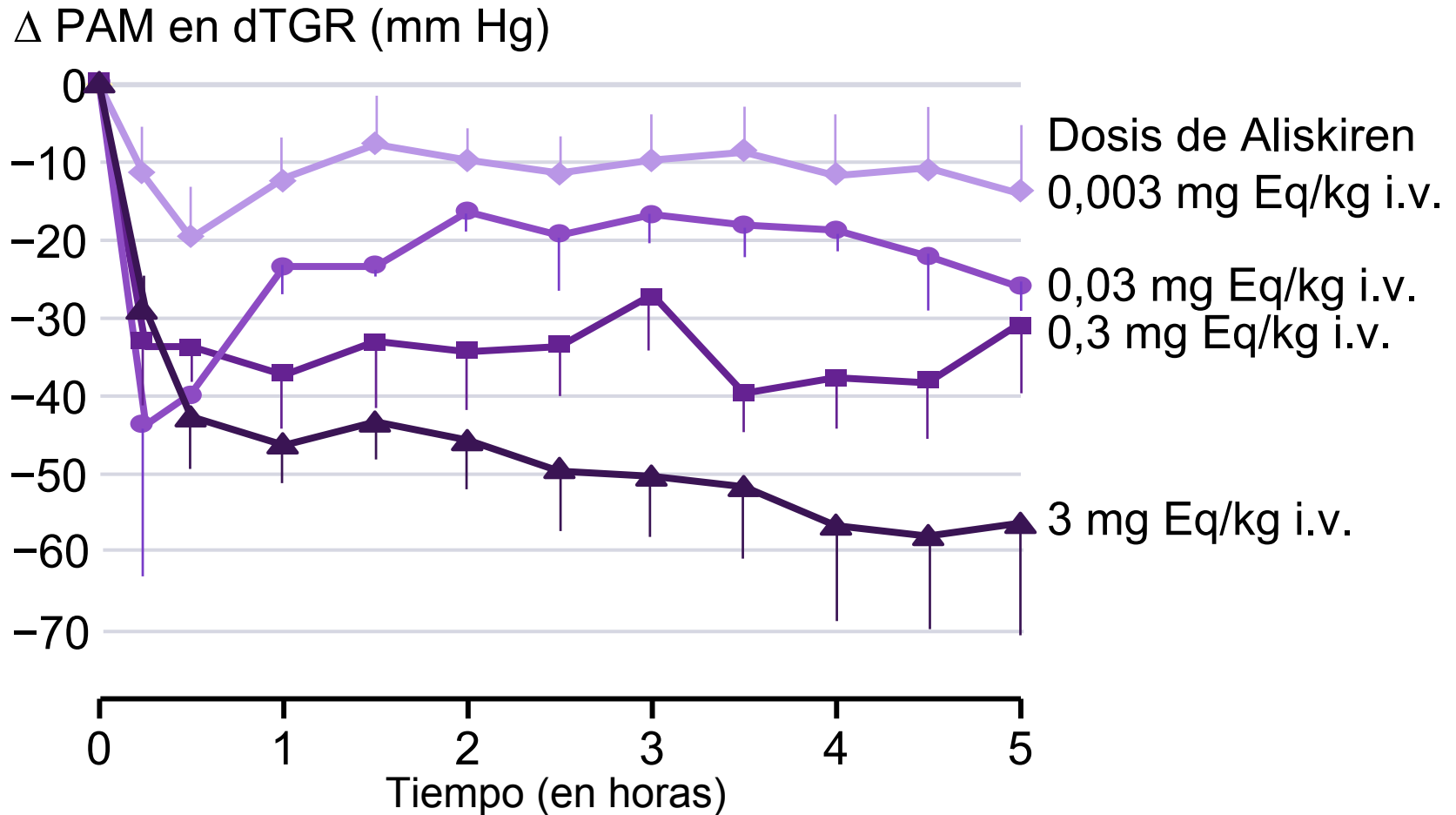
- Mecanismo de acción
- Protección orgánica experimental
- Protección orgánica en la clínica

Elevada especificidad por la renina humana

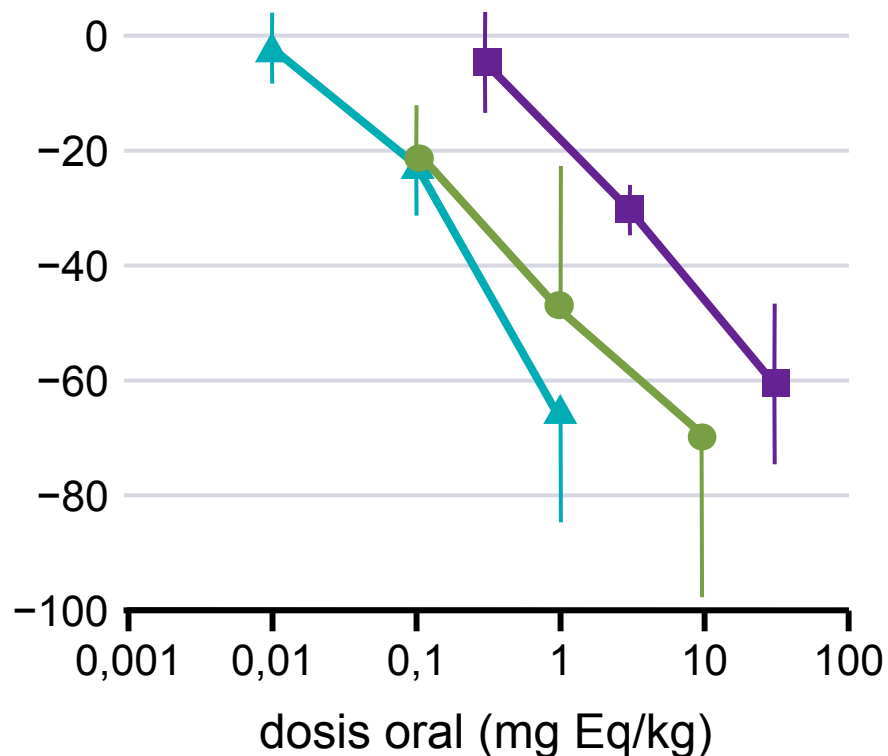
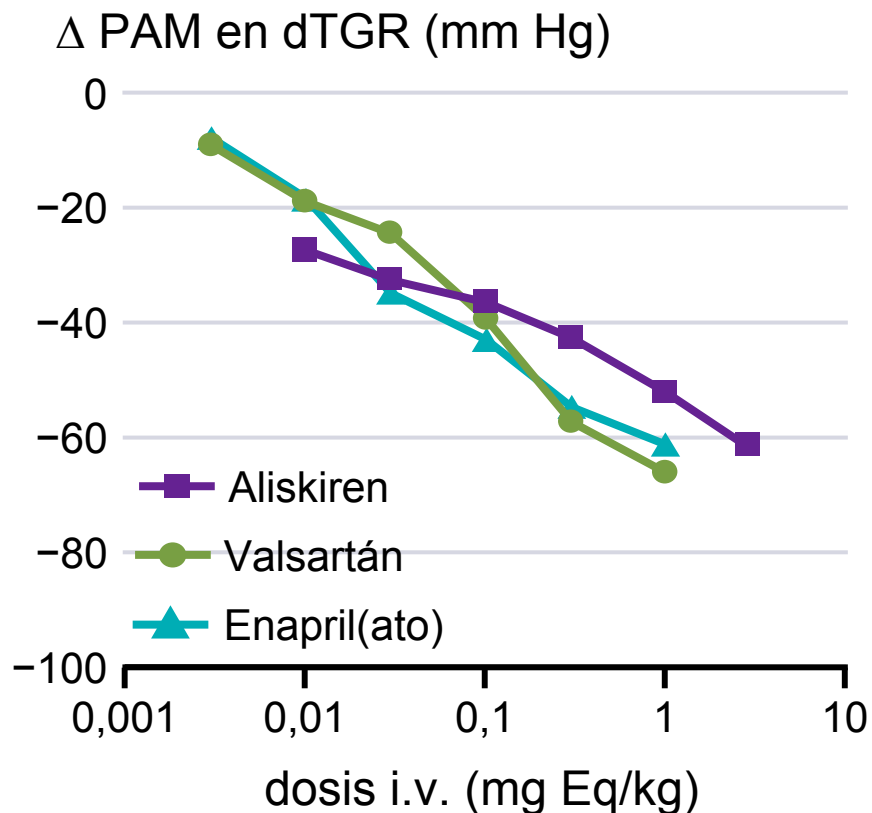
<u>Isoforma de renina</u>	<u>CI₅₀ (nM)</u>
Humanos	0,6
Tití	2
Perro	7
Conejo	11
Cobayas	63
Rata	80
Cerdo	150
Gato	8500

- Aliskiren posee una elevada especificidad por la renina humana lo que representa una dificultad en el estudio en modelos animales
- Modelos animales desarrollados para ensayar los inhibidores de la renina humana:
rata transgénica doble (dTGR)
 - expresa genes para la renina humana y el angiotensinógeno humano
 - los animales desarrollan hipertensión grave y lesiones en el órgano terminal

Aliskiren muestra reducciones de la presión arterial dependientes de la dosis en los dTGR

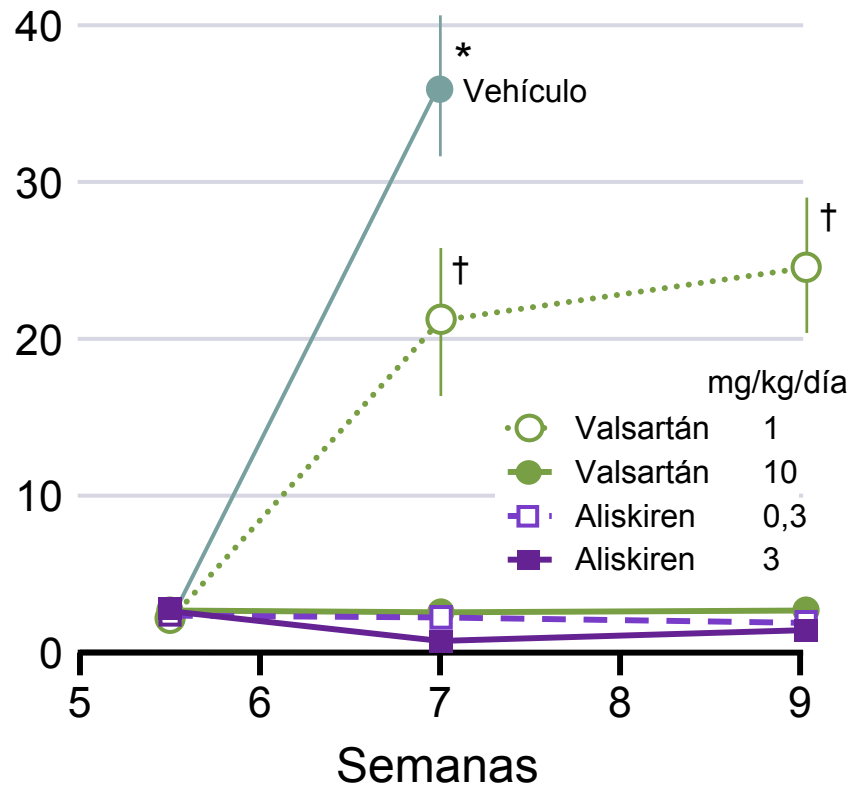


Aliskiren manifiesta una potencia comparable a valsartán y a enalapril(ato) en los dTGR

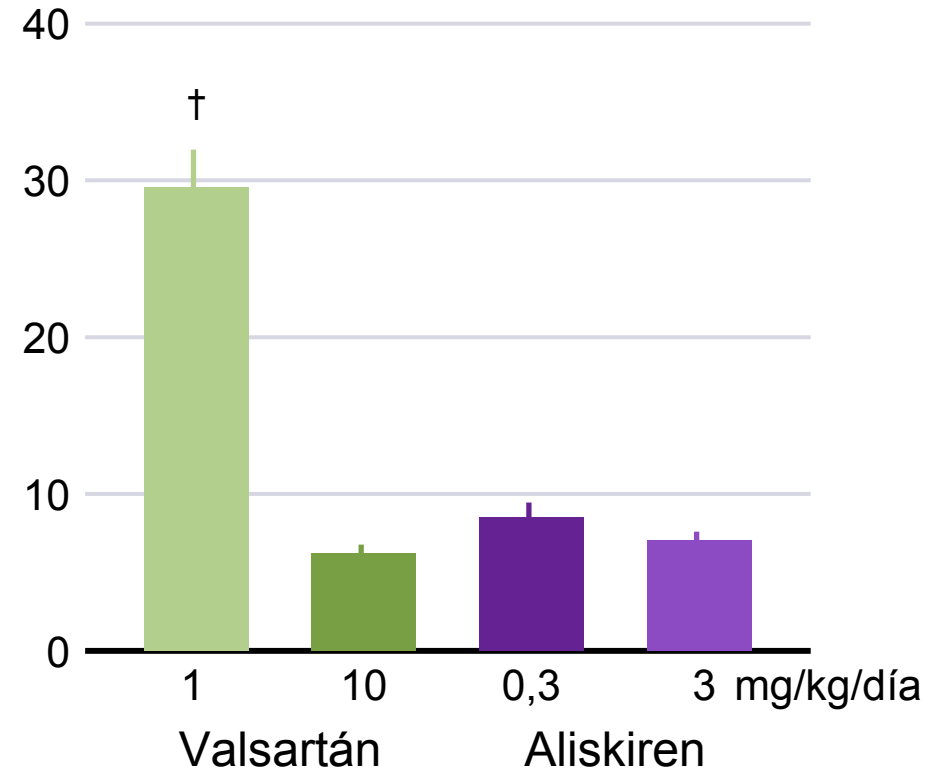


Aliskiren previene la albuminuria e inhibe la inflamación renal en las dTGR

Albuminuria en dTGR

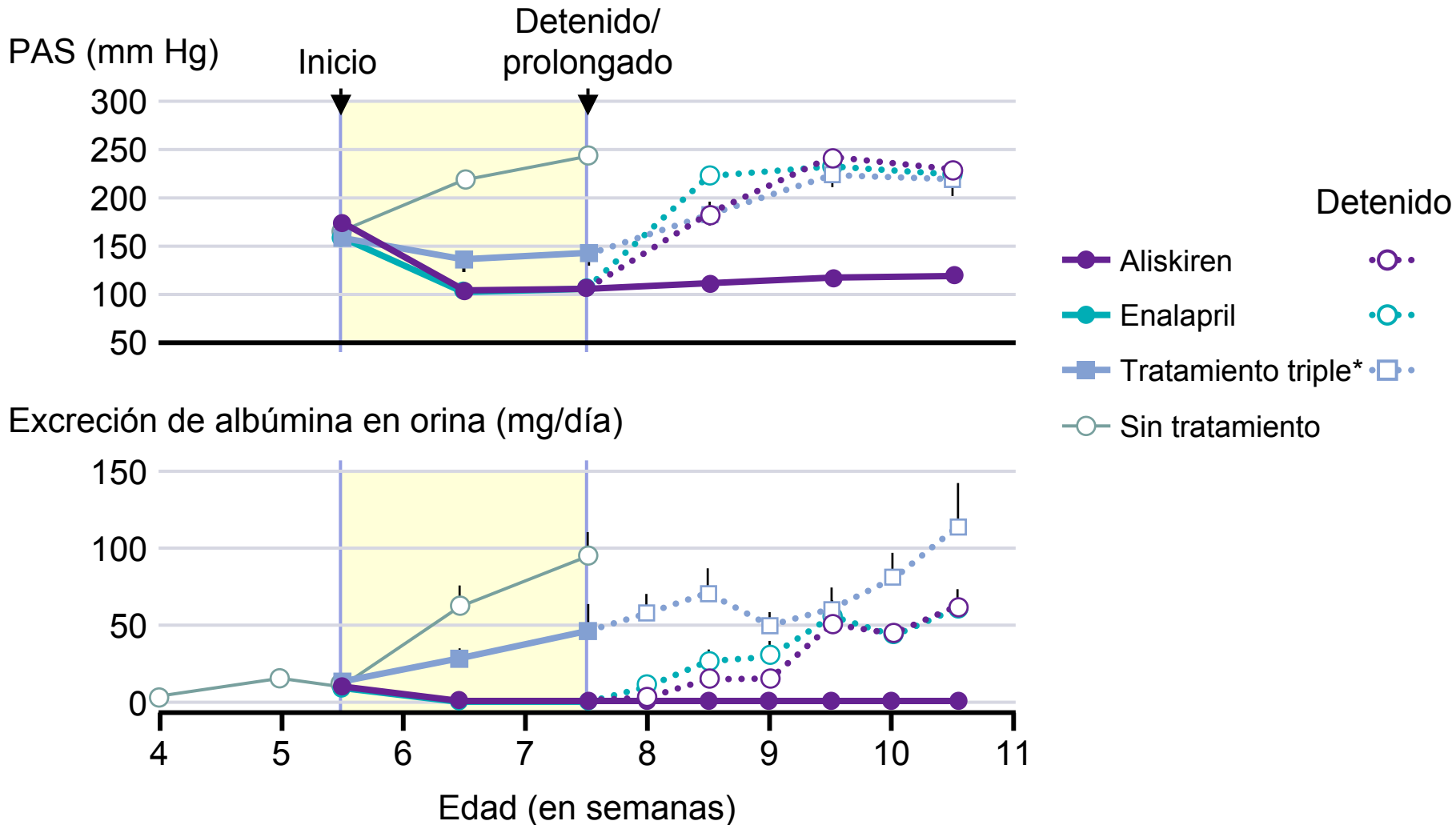


Infiltración renal de macrófagos en dTGR

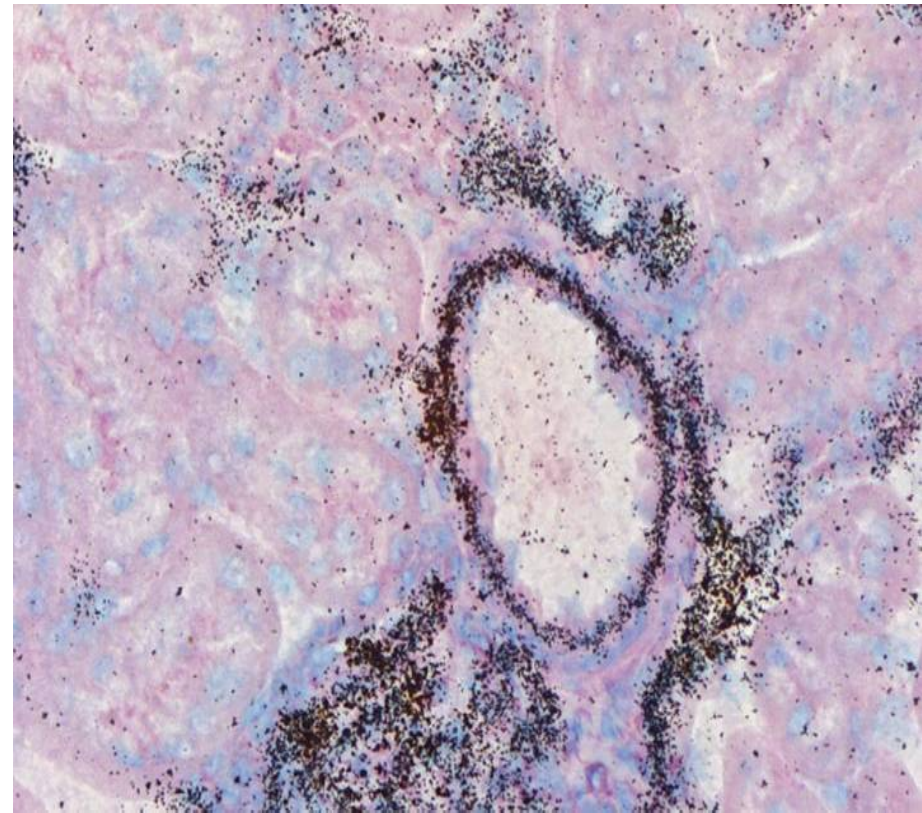
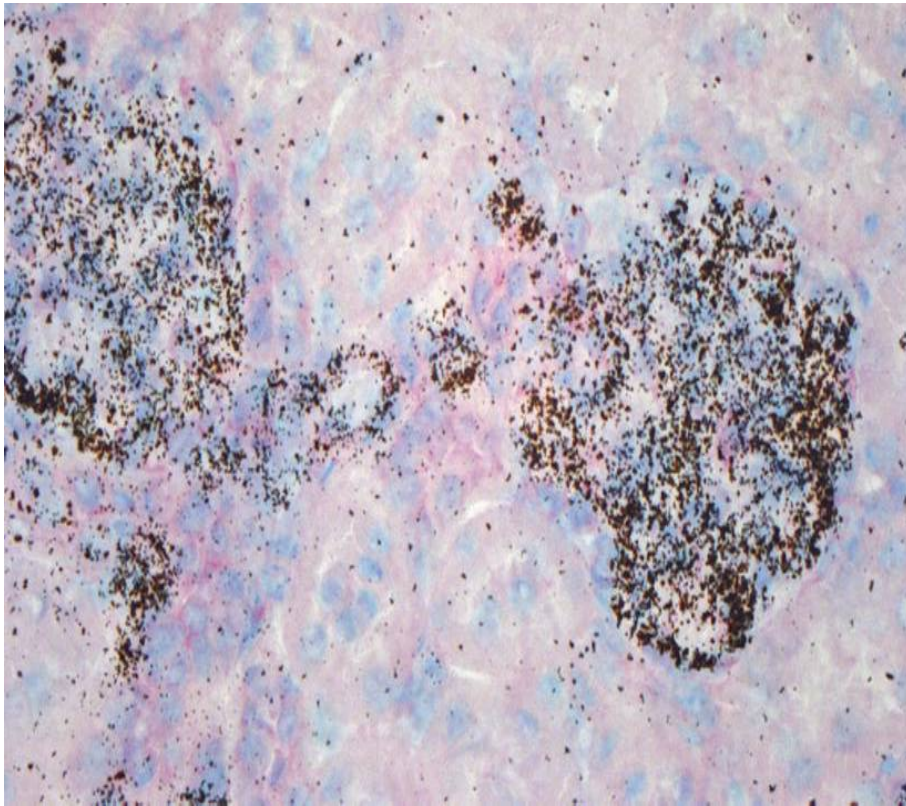


*p < 0,05 en comparación con otros grupos; †p < 0,05 en comparación con otros grupos
Las ratas que no recibieron tratamiento murieron sobre la 8ª semana

Aliskiren produce un descenso de la presión arterial y ofrecen protección renal comparable con los IECA en las dTGR

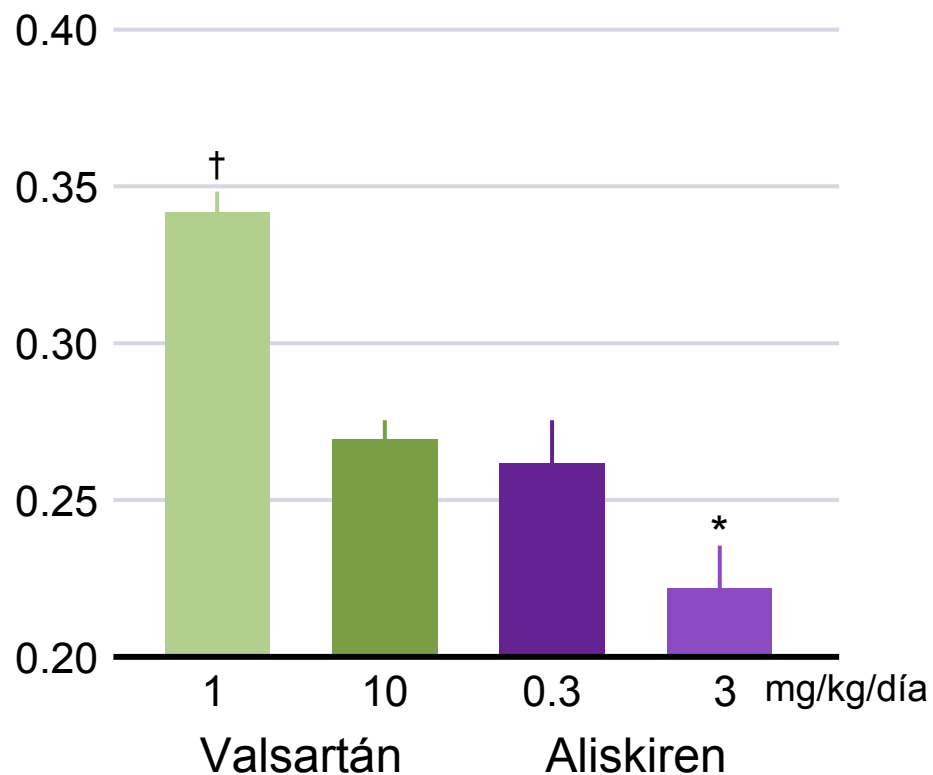


Aliskiren se localiza en los glomérulos y en las arterias renales

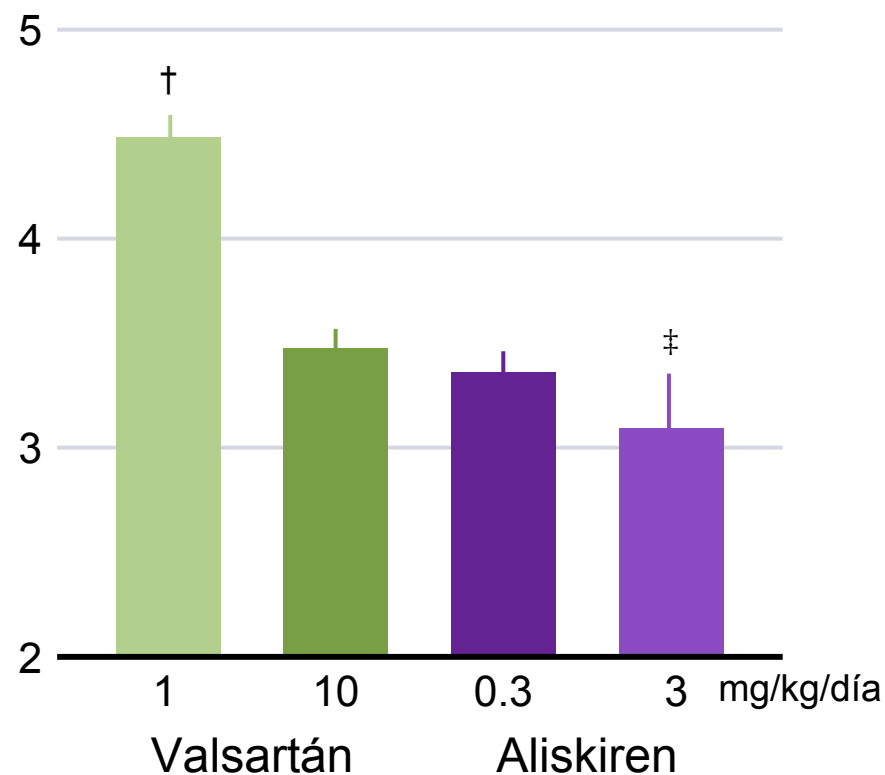


Aliskiren previene la hipertrofia del ventrículo izquierdo y reduce la masa del ventrículo izquierdo en las dTGR

Grosor de la pared ventricular izquierda en las dTGR (en cm)



Índice de hipertrofia cardíaca en las dTGR (mg/g)



*p < 0,05 en comparación con otros grupos; †p < 0,05 en comparación con otros grupos;

‡p < 0,05 en comparación con valsartán 10 mg. dTGR, ratas transgénicas dobles.

Las ratas a las que no se les administró tratamiento murieron alrededor de la octava semana

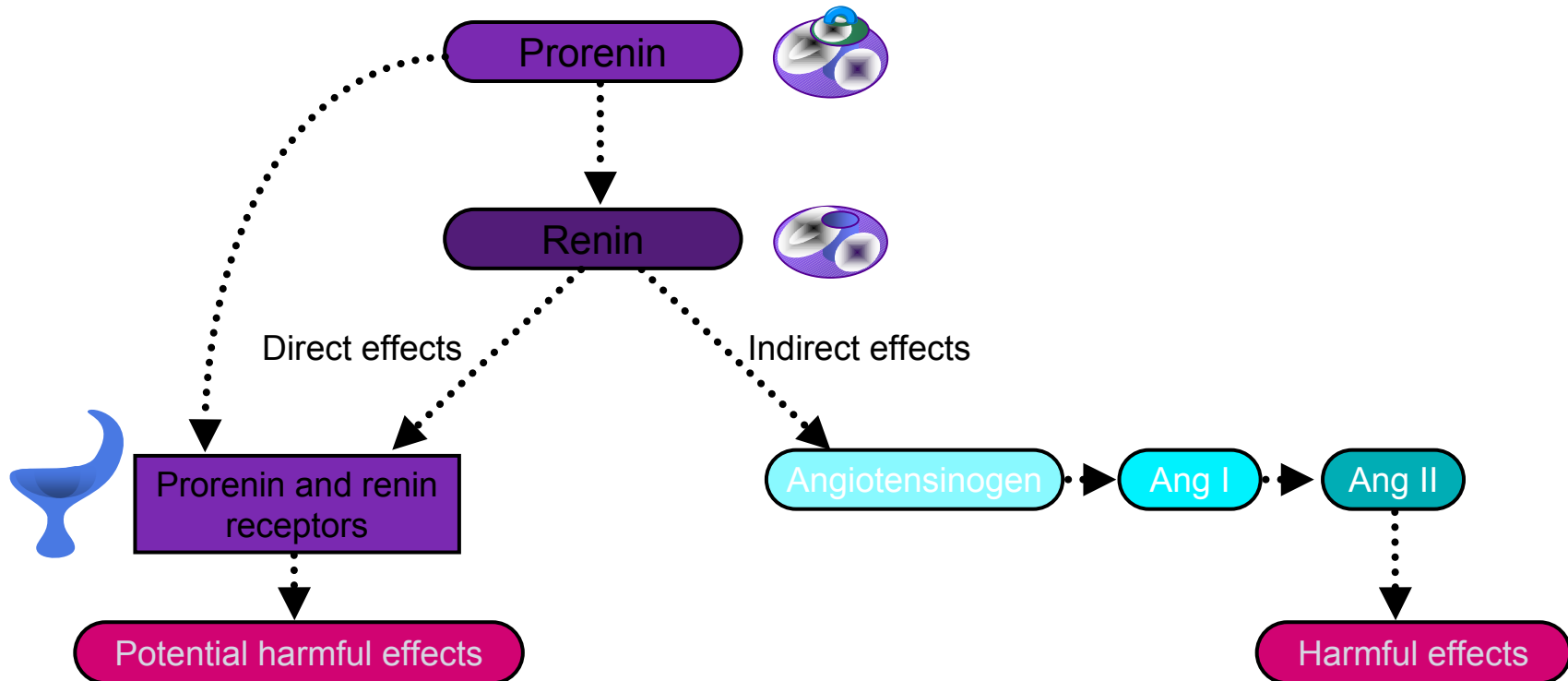
Pilz B, et al. 2005

Los próximos estudios en animales se centrarán en cuestiones clave

- ¿El receptor de renina/prorrenina desempeña una función en la patogenia de la enfermedad cardiovascular?
- ¿Cuál es el efecto de Aliskiren sobre el funcionamiento del receptor de renina/prorrenina?
- ¿Aliskiren puede bloquear la actividad enzimática de la renina/prorrenina?

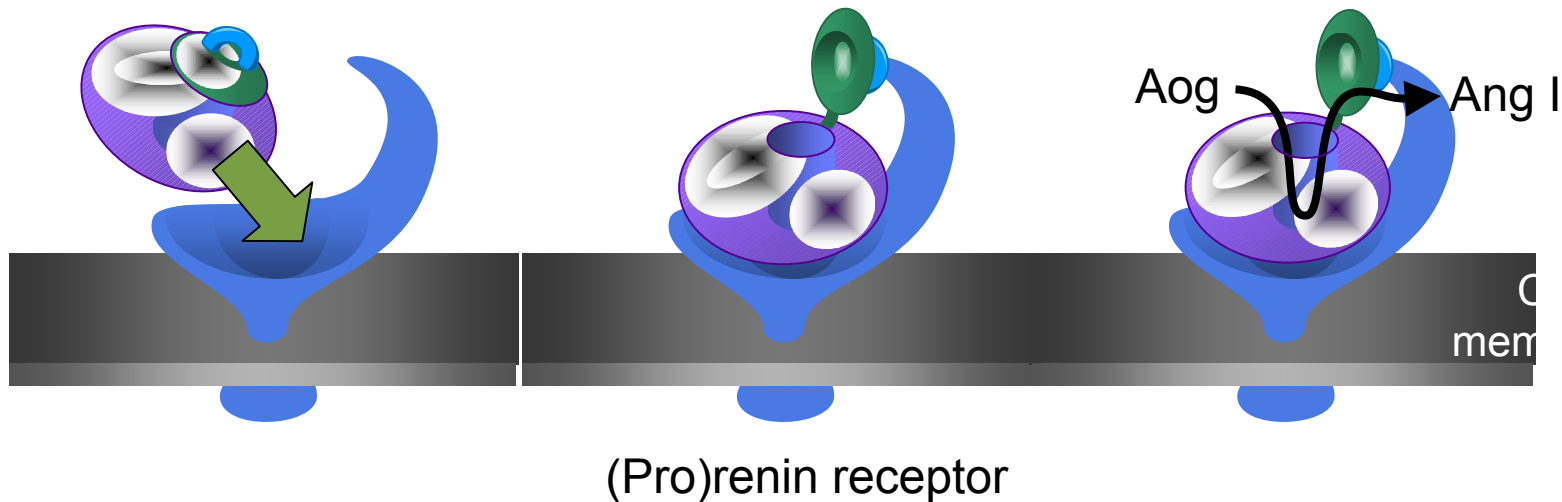
Prorenin and renin may exert direct effects via the (pro)renin receptor

- The existence of a functional (pro)renin receptor suggests that renin and prorenin may exert direct physiological effects



Prorenin also possesses Ang I-generating activity

- Prorenin prosegment has a 'gate and handle' structure
 - Prorenin receptor binds to the handle region of prorenin, causing the gate to open, exposing the active site ¹
- Receptor-bound prorenin displays Ang I generating activity comparable to that of renin in solution ²
 - Activation of receptor-bound prorenin has also been observed in vivo ³



¹ Suzuki et al. 2003; ² Nguyen et al. 2002;

³ Methot et al. 1999.

Resumen

- Mecanismo de acción
- Protección orgánica experimental
- Protección orgánica en la clínica

ALOFT

ALiskiren Observation of Heart Failure Treatment

Primary outcome measure: Safety

Incidence of:

- Renal dysfunction – any relevant MeDRA AE term or creatinine >3.0 mg/dL (266 µmol/L)
- Symptomatic hypotension – any relevant MedDRA AE term
- Hyperkalaemia – potassium >5.5 mmol/L (confirmed by central lab) or MeDRA AE term for hyperkalaemia

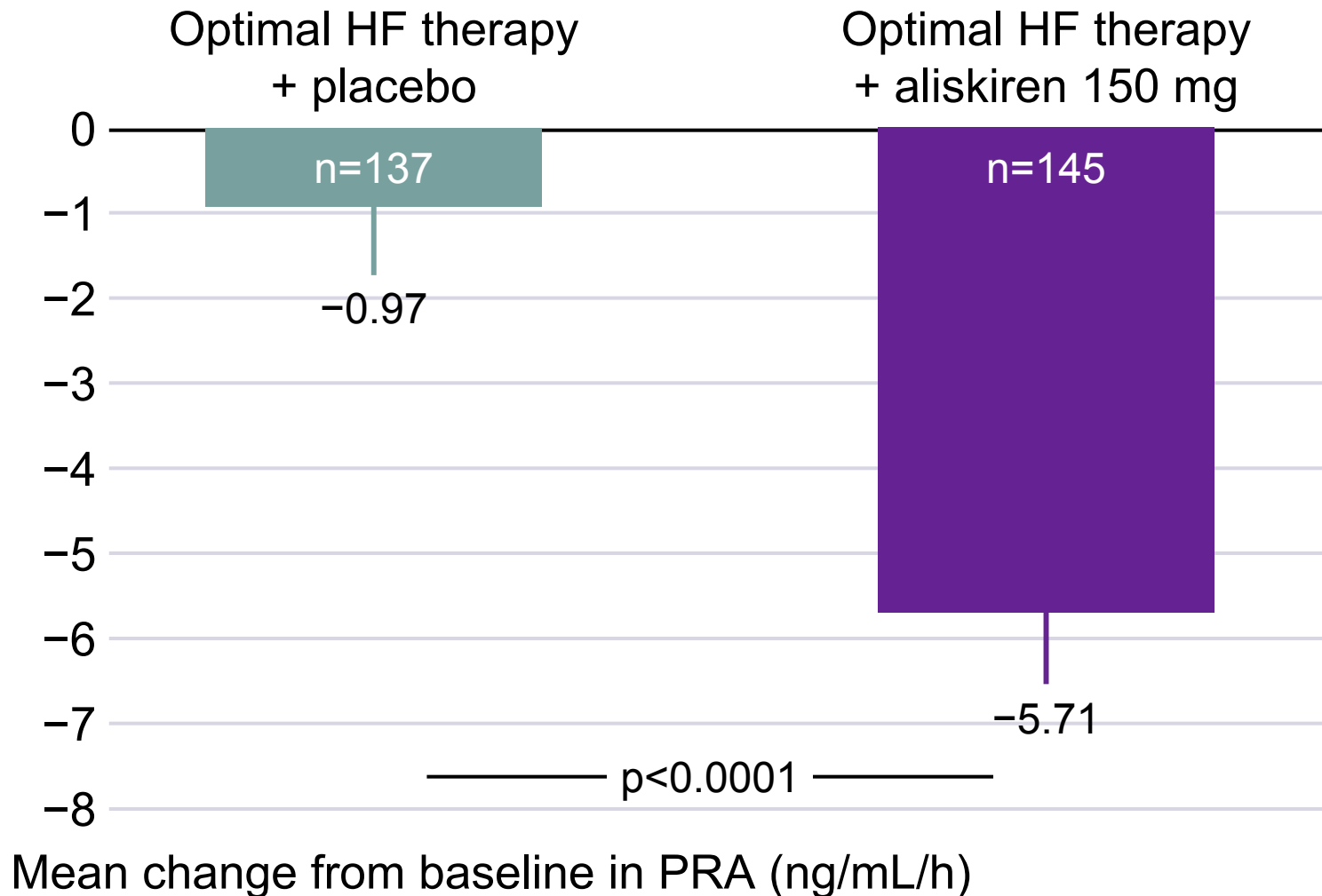
Concomitant heart failure treatments at baseline were similar between the aliskiren and placebo groups

Treatment, n (%)	Placebo (n=146)	Aliskiren 150 mg (n=156)
ACEI	123 (84)	130 (83)
ARB	21 (14)	25 (16)
Aldosterone antagonist	49 (34)	52 (33)
β -blocker	138 (95)	147 (94)

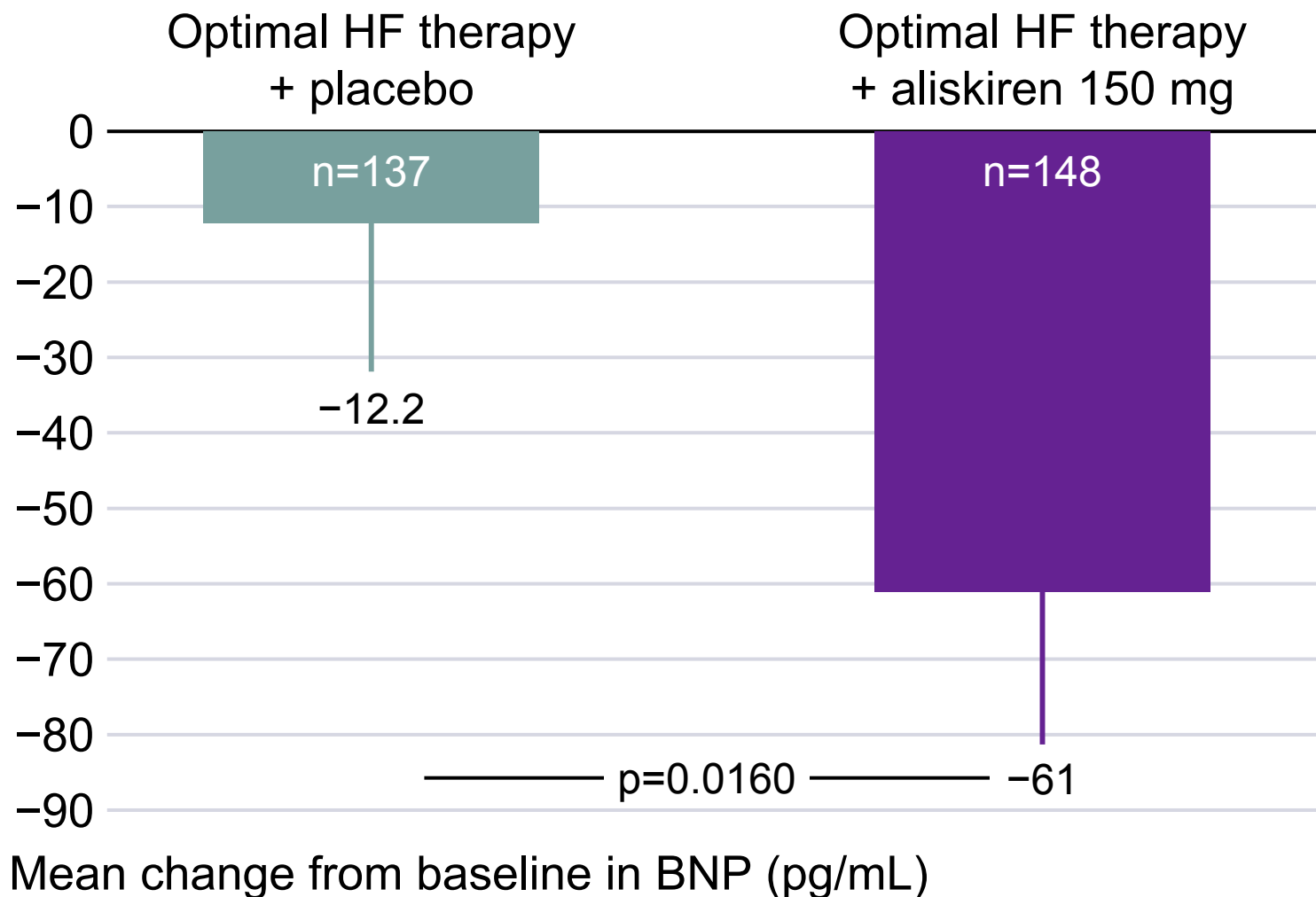
The incidence of pre-specified safety assessments was similar between the aliskiren and placebo groups

Assessment, n (%)	Placebo (n=146)	Aliskiren 150 mg (n=156)	p value
Renal dysfunction	2 (1.4)	3 (1.9)	1.0000
Symptomatic hypotension	2 (1.4)	5 (3.2)	0.4495
Hyperkalaemia	7 (4.8)	10 (6.4)	0.4989
Any of the above	11 (7.5)	17 (10.9)	0.3294

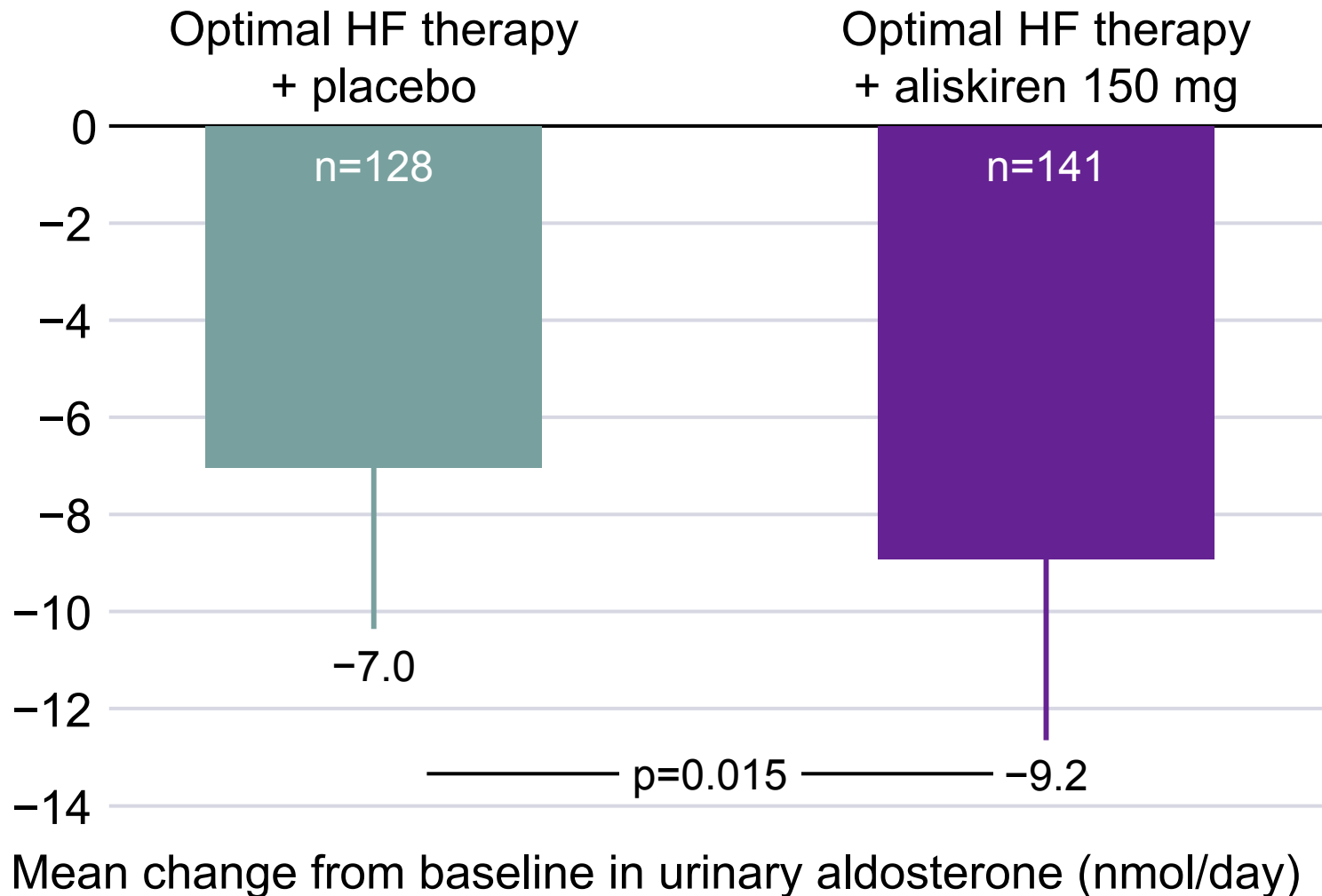
Aliskiren provides significant reductions in PRA compared with placebo



Aliskiren provides significant reductions in BNP compared with placebo



Aliskiren provides significant reductions in urinary aldosterone compared with placebo



Summary and conclusions

- Aliskiren effectively inhibited PRA, even though most patients were treated with a β -blocker
- In patients with HF, addition of aliskiren to an ACEI, ARB or an aldosterone antagonist was well tolerated
- Aliskiren had favourable neurohumoral actions, providing significant reductions in plasma BNP, plasma NT-proBNP and urinary aldosterone levels compared with placebo
- The potential therapeutic role of aliskiren as alternative or “add-on” therapy to an ACEI or ARB in HF is worth investigating further

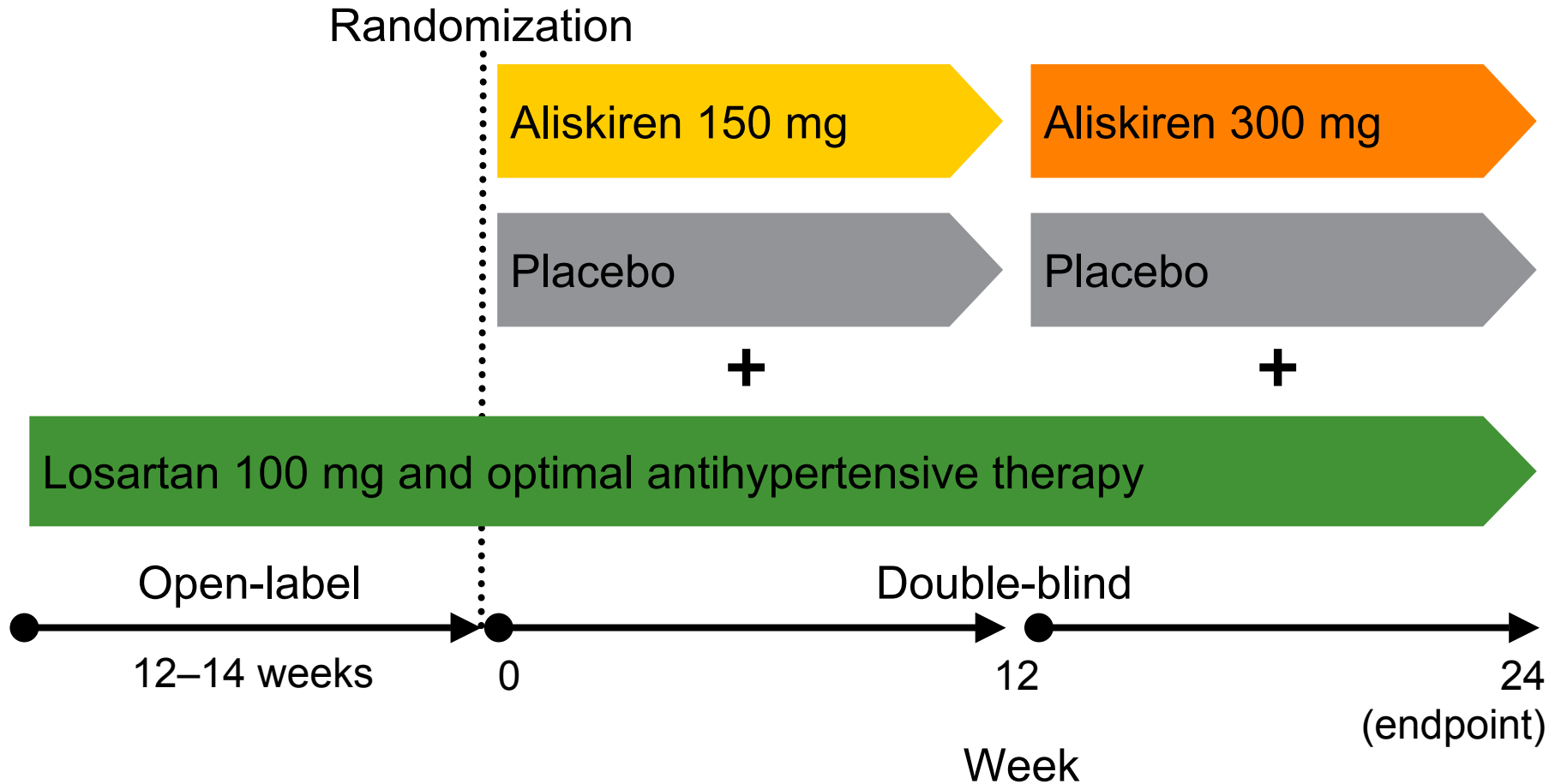
Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes (AVOID)



Study objectives

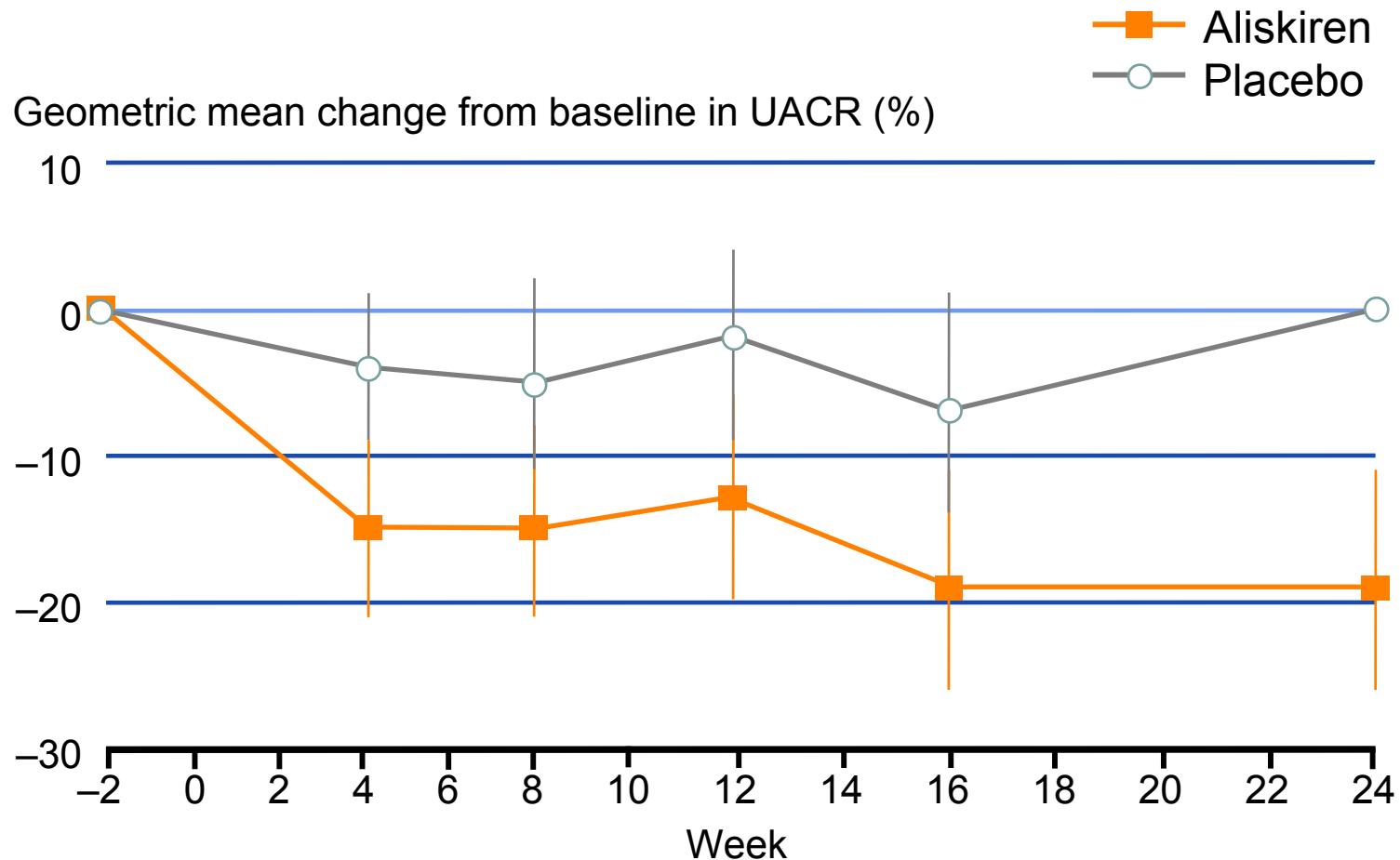
- Primary objective:
 - change in UACR from baseline to week 24 endpoint with aliskiren added to losartan 100 mg once daily and optimal antihypertensive therapy, compared with addition of placebo
- Secondary objectives include:
 - proportion of patients with $\geq 50\%$ reduction in UACR at week 24 endpoint
 - effect of treatment on UAER
 - effect of treatment on BP
 - effect of treatment on estimated GFR
 - safety and tolerability of study treatments

A double-blind, randomized, placebo-controlled study in hypertensive patients with type 2 diabetes and nephropathy



Forced titration at week 12
All doses were administered once daily

Changes in UACR with aliskiren and placebo throughout the course of the study

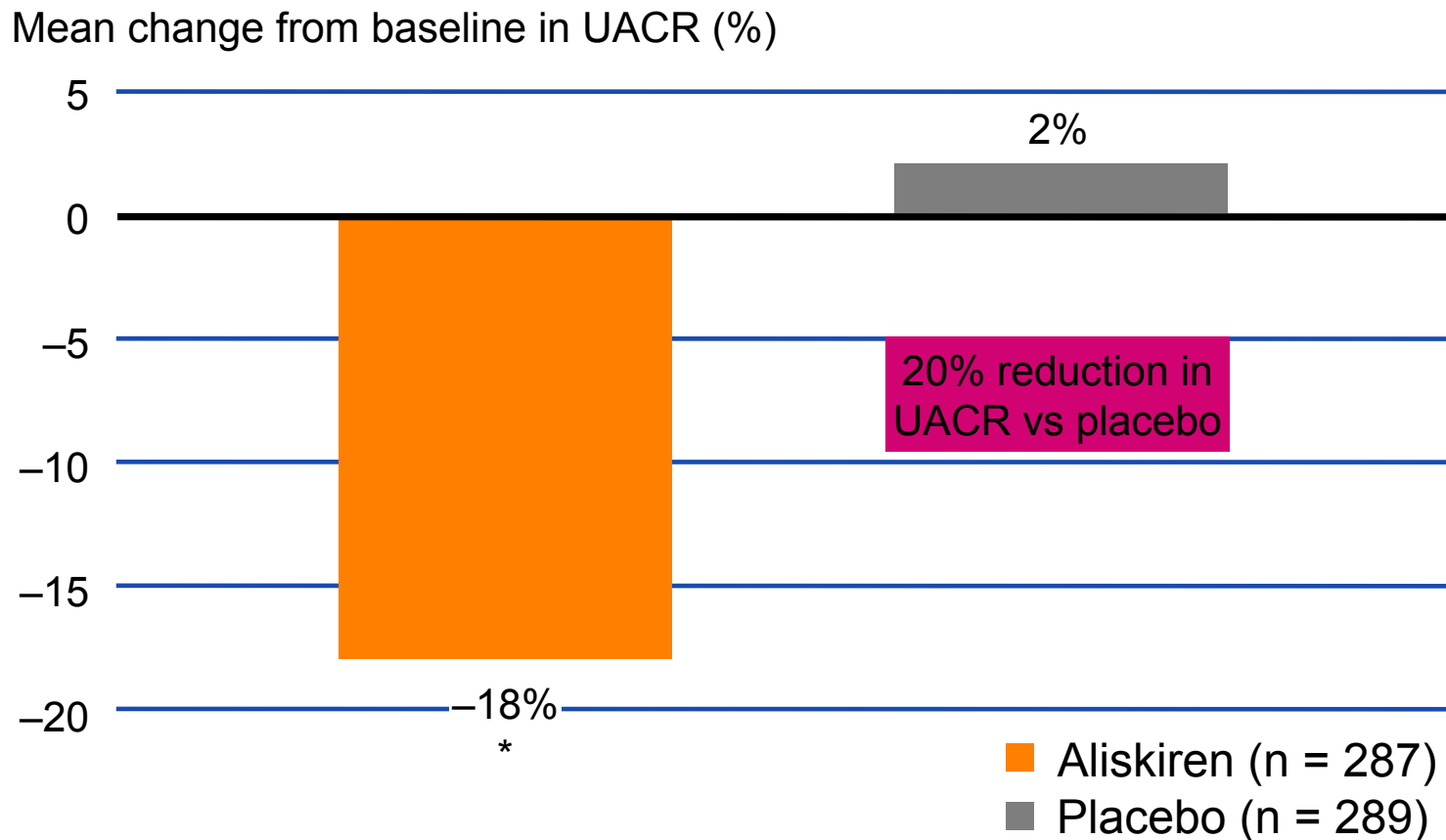


Data are shown as change from baseline in geometric mean (95% CI)

Baseline was the week -2 value

UACR, urinary albumin:creatinine ratio

Aliskiren significantly reduced UACR from baseline to week 24 endpoint compared with placebo



* $p = 0.0009$

Data are shown as percentage change in geometric mean

Baseline was week -2 value

UACR, urinary albumin:creatinine ratio

Addition of aliskiren to losartan and optimal antihypertensive therapy was generally well tolerated during the study

	Aliskiren (n = 301)	Placebo (n = 298)
Any adverse event, n (%)	201 (66.8)	200 (67.1)
Any serious adverse event, n (%)	27 (9.0)	28 (9.4)
Discontinuations due to adverse events, n (%)	17 (5.6)	19 (6.4)
Deaths, n (%)	0	2 (0.7)
Adverse events reported by $\geq 5\%$ of patients in either treatment group, n (%)		
Headache	18 (6.0)	11 (3.7)
Nasopharyngitis	18 (6.0)	15 (5.0)
Dizziness	15 (5.0)	10 (3.4)
Hyperkalemia	15 (5.0)	17 (5.7)
Peripheral edema	13 (4.3)	23 (7.7)

Sumario

- Nuevo mecanismo de acción. Nueva diana terapéutica sobre un sistema de gran importancia en la producción de patología
- Protección orgánica como mínimo similar a otros inhibidores del SRA. Probable efecto añadido/superior por:
 - Modificación de la relación renina/prorenina con su receptor
 - Persistencia en tejido durante un largo periodo de tiempo tras la supresión del tratamiento
- Primeros ensayos prometedores en protección orgánica en pacientes