

Αναστολείς της ρενίνης: Επίδραση στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Β. Μπουγάτσα
Φ. Ηλιάδης
Τ. Διδάγγελος

Περίληψη

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση και εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου. Οι υπερτασικοί ασθενείς, ιδίως επί συνυπάρξεως και άλλων παραγόντων κινδύνου, παρουσιάζουν συχνότερα προσβολή οργάνων-στόχων, όπως η καρδιά και οι νεφροί. Οι φαρμακευτικές ουσίες που παρεμβαίνουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης αποτελούν σήμερα την κύρια αντιυπερτασική θεραπεία σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, όσο και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ασκούν καρδιοπροστατευτική και νεφροπροστατευτική δράση ανεξάρτητα από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η αλισκιρένη είναι ο πρώτος από του στόματος μικρού μοριακού βάρους μη πεπτιδικός αναστολέας της ρενίνης. Αναστέλλοντας απευθείας τη ρενίνη, μειώνει τη δραστικότητα της ρενίνης πλάσματος και ασκεί ισχυρότερη κατασταλτική δράση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Ωστόσο, ενώ πειραματικά και κλινικά δεδομένα παρέχουν ισχυρές ενδείξεις για τις πλειοτρόπες δράσεις της αλισκιρένης και την επαγόμενη επιβράδυνση της αθηρογένεσης, ο ρόλος της αλισκιρένης στην οξειδωτική καταπόνηση, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη φλεγμονή δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί.

Εισαγωγή

Η ρενίνη, το πρώτο συστατικό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), ανακαλύφθηκε από τον Goldblatt ήδη από τις αρχές του αιώνα¹. Ακολούθησε η ανακάλυψη των επιμέρους δραστικών πεπτιδίων του ΣΡΑΑ. Χρειάστηκε όμως να φτάσουμε στη δεκαετία του '90 για να είναι διαθέσιμες οι πρώτες φαρμακευτικές ουσίες που παρεμβαίνουν στο ΣΡΑΑ, δηλαδή η καπτοπρίλη, ο πρώτος αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE αναστολέας), και η λοσαρτάνη, ο πρώτος ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (AT1 ανταγωνιστής)¹.

Ο ρόλος του ΣΡΑΑ στην υπέρταση και σε όργανα-στόχους αποτελεί έκτοτε ένα μεγάλο ερευνητικό πεδίο. Το ενδιαφέρον στρέφεται στην ικανότητα των φαρμάκων που αναστέλλουν το ΣΡΑΑ να αναστρέφουν ή να καθυστερούν τις δυσμενείς επιπτώσεις των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου σε όργανα-στόχους όπως οι νεφροί^{2,3}, η καρδιά⁴⁻⁸ και τα αγγεία⁹⁻¹⁰.

Α' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, ΑΠΘ,
Θεσσαλονίκη

Οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη χρήση των ACE αναστολέων και των AT1 ανταγωνιστών ως πρώτης γραμμής αντιυπερτασική αγωγή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη¹¹, χρόνια νεφρική νόσο με αλβουμινουρία, διαβητική και μη¹², υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και συστολική καρδιακή ανεπάρκεια¹³. Οι αναστολείς της ρενίνης είναι μια νέα κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων που επιδρούν σε πρωιμότερο στάδιο του συστήματος. Αν και αυξάνουν τη συγκέντρωση της ρενίνης στο πλάσμα έχουν επί πλέον την ικανότητα να ελαττώνουν τη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος (PRA), έναν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁴.

Τα συστατικά του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Η ρενίνη είναι ένα ένζυμο που ανήκει στην οικογένεια των ασπαρτικών πρωτεασών μαζί με τις καθεψίνη D, πεψίνη και χυμοθρυψίνη. Προέρχεται από την πρόδρομη ουσία προρενίνη, μετά από πρωτεολυτική διάσπαση που διαδραματίζεται σχεδόν αποκλειστικά στα επιθηλιοειδή κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής¹⁵. Με την απελευθέρωσή της στο πλάσμα επιδρά στο αγγειοτενσινογόνο, μια α2 σφαιρίνη που παράγεται στο ήπαρ¹⁴ και καταλύει υδρολυτικά την αντίδραση μετατροπής του στο δεκαπεπτίδιο αγγειοτενσίνη I. Ακολουθεί πρωτεολυτική διάσπαση της κυκλοφορούσας αγγειοτενσίνης I στο οκταπεπτίδιο αγγειοτενσίνη II με την επίδραση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης¹⁶. Η αγγειοτενσίνη II είναι ο δραστηρικός παράγοντας του ΣΡΑΑ. Δρα μέσω τεσσάρων υποδοχέων που ανήκουν στην κατηγορία των G διαμεμβρανικών υποδοχέων (AT1-AT4), με σημαντικότερο τον AT1 υποδοχέα¹⁷. Η διέγερση αυτού του υποδοχέα προκαλεί αγγειοσυσπασση, ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, του καρδιακού ρυθμού, της έκκρισης της αλδοστερόνης, της πίεσης διήθησης στο νεφρικό σπείραμα και της επαναρρόφησης του νατρίου¹⁸.

Οι παράγοντες που ενισχύουν την έκκριση της ρενίνης είναι η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα, η χαμηλή πίεση στο προσαγωγό νεφρικό αρτηρίδιο, η χαμηλή συγκέντρωση νατρίου στον εξωκυττάριο χώρο, οι προσταγλαδίνες και το μονοξειδίο του αζώτου (NO), ενώ η ενδοθηλίνη και η αγγειοτενσίνη II (αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση) αναστέλλουν την έκκριση αυτής¹⁹.

Αγγειοτενσίνη II και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελούν έναν ενεργό ιστό που επικαλύπτει το τοίχωμα των αγγείων δημιουργώντας μία επιφάνεια με αντιθρομβωτικές ιδιότητες. Ταυτόχρονα παράγουν ουσίες που ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο, την κυτταρική υπερτροφία, τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, την μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων και την αιμόσταση²⁰.

Στον ενεργό αυτό ιστό η σύνδεση της αγγειοτενσίνης II, μέσω του AT1 υποδοχέα, προκαλεί:

α. Αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου, ενεργοποίηση της αντλίας Na^+/H^+ , ενεργοποίηση της NADPH οξειδάσης και παραγωγή αγγειοσυσπαστικών ουσιών όπως είναι τα εικοσιτετρανοειδή²¹ και η ενδοθηλίνη²² με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO, της κύριας αγγειοδιασταλτικής ουσίας του ενδοθηλίου, και την αύξηση του αγγειακού τόνου²⁰.

β. Κυτταρική υπερπλασία μέσω της αυξημένης έκφρασης πρωτο-ογκογονιδίων και αυξητικών παραγόντων (IGF-1, TGF- β , EGF, PDGF, PAF)²¹. Παράλληλα ενεργοποιεί τις MAP κινάσες²³, αλλά και αυξάνει την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) μέσω των οξειδοαναγωγικών συστημάτων²⁴. Οι ενεργοποιημένες MAP κινάσες και οι ROS προάγουν μια σειρά κυτταρικών μεταβολών οδηγώντας τελικά στην υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων και στην ενδοθηλιακή αναδιαμόρφωση^{23,25}.

γ. Αγγειακή φλεγμονή με την παραγωγή μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) και χημειοτακτικών παραγόντων (TNF α , MCP1)²¹. Οι δύο κύριοι ενδοκυττάριοι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της αγγειακής φλεγμονής είναι η ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF- κ B, με αποτέλεσμα την αυξημένη απελευθέρωση ιντερλευκίνης 6 (IL-6)^{26,27}, και η ενεργοποίηση της NADPH οξειδάσης, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή Ελευθέρων Ριζών Οξυγόνου (ROS)²⁸.

δ. Τέλος η αγγειοτενσίνη II, μέσω του AT1 υποδοχέα, μειώνει την ινωδόλυση αυξάνοντας την έκφραση του PAI1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα^{29,30} και μέσω των AT₂ και AT₄ υποδοχέων, αλλά και της επίδρασης στη βραδυκινίνη και την ενδοθηλίνη, επάγει τη θρόμβωση των αρτηριολίων³¹.

Αρκετές από τις επιβλαβείς επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II αμβλύνονται με τη σύνδεσή της

στον AT2 υποδοχέα³² και με τη δράση της αγγειοτενσίνης 1-7 (Ανγ 1-7)³⁴. Η διέγερση του AT2 υποδοχέα προκαλεί αγγειοδιαστολή, ενώ ταυτόχρονα αντισταθμίζει την υπερτροφία του μυοκαρδίου και την αγγειακή δυσλειτουργία που παρατηρείται στην αθηρωματική νόσο³³. Παράλληλα, η Ανγ 1-7, προϊόν αποδόμησης της αγγειοτενσίνης II από ενδοπεπτιδάσες, διεγείρει την παραγωγή NO και προσταγλαδινών και συνεπώς εμφανίζει αγγειοδιασταλτικές και αντιυπερτροφικές ιδιότητες³⁴.

Τέλος, ρενίνη και προρενίνη επιδρούν άμεσα στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων συνδεδεμένες με τον υποδοχέα ρενίνης-προρενίνης. Ο υποδοχέας αυτός ανακαλύφθηκε από τον Nguyen και τους συνεργάτες του σε καλλιέργειες νεφρικών μεσαγγειακών κυττάρων. Παρατηρήθηκε ότι η σύνδεση της προρενίνης με τον υποδοχέα στην επιφάνεια των κυττάρων οδηγεί σε μη πρωτεολυτική διάσπαση αυτής (αντιστρεπτή ενεργοποίηση), πενταπλασιάζοντας την καταλυτική αντίδραση μετατροπής του αγγειοτενσινογόνου σε αγγειοτενσίνη I, με αποτέλεσμα την αύξηση της τοπικής παραγωγής της αγγειοτενσίνης II¹⁵. Επιπρόσθετα η σύνδεση της ρενίνης και της προρενίνης με τον υποδοχέα πυροδοτεί την ενεργοποίηση των MAP κινασών και μέσω αυτών την απελευθέρωση TGF-β1, ο οποίος διεγείρει ακολούθως την παραγωγή PAI-1, φμπρονεκτίνης και κολλαγόνου I³⁵. Σε μελέτες πειραματοζώων, η χορήγηση αποκλειστή του υποδοχέα της ρενίνης-προρενίνης (HRP, handle region peptide) μείωσε την υπερτροφία και την ίνωση του μυοκαρδίου, τη διαβητική νεφροσκλήρυνση και πρωτεϊνουρία και τη νεοαγγείωση στον αμφιβληστροειδή³⁶.

Ο νεότερος αναστολέας της ρενίνης: αλισκιρένη

Μετά από πολυετείς προσπάθειες³⁷ το 2007 η αλισκιρένη έλαβε έγκριση από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων για τη θεραπεία της υπέρτασης.

Πρόκειται για έναν, χαμηλού μοριακού βάρους, μη πεπτιδικό αναστολέα της ρενίνης ο οποίος συνδέεται ισχυρά με το ενεργό μέρος αυτής, αναστέλλοντας ανταγωνιστικά τη δράση της. Μειώνει τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης I και II στο πλάσμα και αυξάνει τα επίπεδα της ρενίνης (αναστολή της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης της ρενίνης επί του ΣΡΑ) με σύγχρονη όμως μείωση της δραστηριότητας της ρενίνης πλάσματος (PRA)³⁸. Επιπλέον

μειώνει την αλδοστερόνη πλάσματος, αυξάνει τη νατριούρηση και προκαλεί δοσοεξαρτώμενη αύξηση της νεφρικής ροής πλάσματος^{39,40}. Οι δράσεις αυτές είναι ανεξάρτητες του φύλου⁴¹.

Εμφανίζει 10.000 φορές μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης με τη ρενίνη και συνεπώς δεν επηρεάζει τη δραστηριότητα των άλλων ασπαρτικών πρωτεασών⁴². Χορηγείται σε μία δόση από του στόματος ημερησίως (μακρύς χρόνος ημίσειας ζωής), μεταβολίζεται σε μικρό βαθμό από ισοένζυμα του κυττοχρώματος P450, απεκκρίνεται αμετάβλητη κυρίως με τη χολή και μόλις 1% απεκκρίνεται με τα ούρα^{43,44}. Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η κόπωση, η κεφαλαλγία και οι γαστρεντερικές διαταραχές, ενώ αλληλεπιδρά με μικρό αριθμό φαρμάκων⁴³.

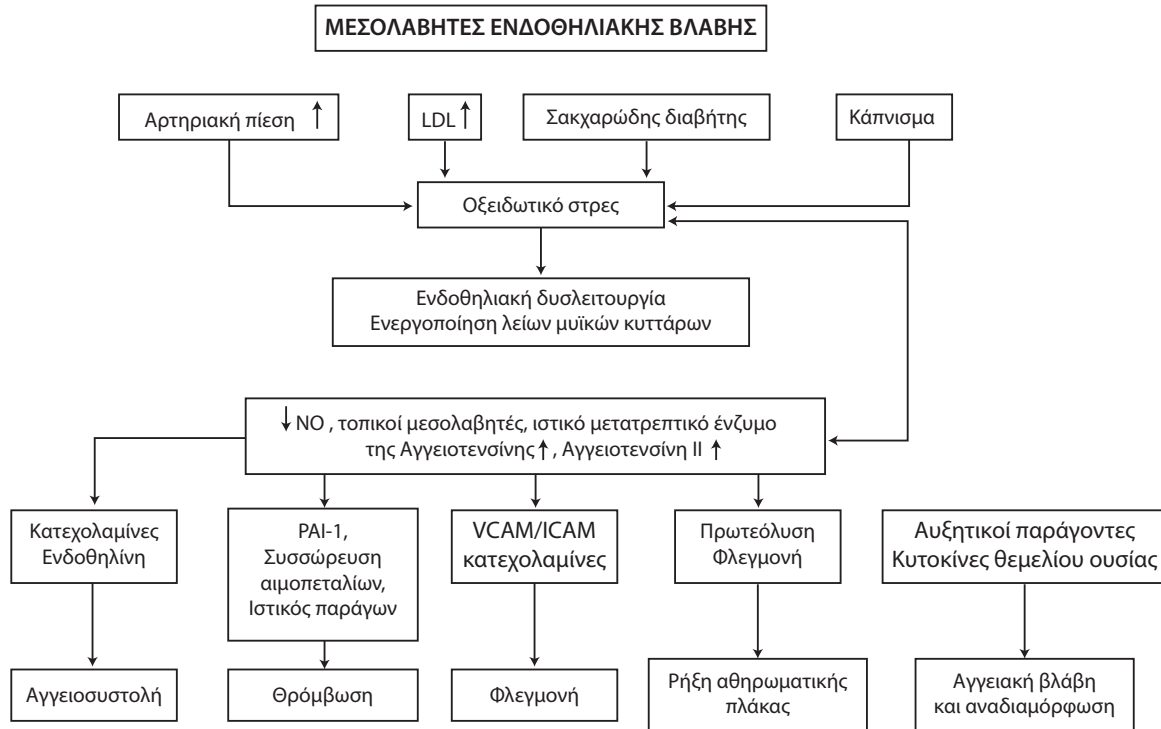
Η επίδραση της αλισκιρένης στο αγγειακό ενδοθήλιο

Ενώ η αντιυπερτασική και η οργανοπροστατευτική δράση της αλισκιρένης έχει καταδειχθεί σε πειραματικές και κλινικές μελέτες, λίγα δεδομένα, κυρίως σε πειραματικά μοντέλα, υπάρχουν για την ευεργετική επίδραση αυτής στο αγγειακό ενδοθήλιο.

Σύντομη ανασκόπηση πειραματικών μελετών

Μελέτη του Nussberger και της ομάδας του σε πειραματικά μοντέλα ποντικών, με ρενινοεξαρτώμενη (απολίνωση της μιας εκ των δύο νεφρικών αρτηριών) και μη ρενινοεξαρτώμενη αρτηριακή υπέρταση (απολίνωση μονήρους νεφρικής αρτηρίας) και ανάπτυξη αντίστοιχα ασταθών και μη αθηρωματικών πλακών, κατέδειξε ότι η αλισκιρένη επιβραδύνει τις αθηρωματικές αλλοιώσεις στο ίδιο ποσοστό με την ιβερσαρτάνη. Στην ομάδα της αλισκιρένης μάλιστα παρατηρήθηκε μικρότερη συχνότητα κατακερματισμού του ελαστικού χιτώνα, μικρότερη διήθηση της αθηρωματικής πλάκας από μακροφάγα και φλεγμονώδη κύτταρα και αυξημένη περιεκτικότητα αυτής σε λεία μυϊκά κύτταρα. Η θεραπεία με αλισκιρένη οδήγησε σε σταθερότερη αθηρωματική πλάκα συγκρινόμενη με την ατενολόλη και την αμλοδιπίνη, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης⁴⁵.

Μείωση της έκτασης των αθηρωματικών αλλοιώσεων με την άμεση αναστολή της ρενίνης παρατηρήθηκε και σε μελέτη σε υπερλιπιδαιμικά ποντίκια με ανεπάρκεια των LDL-υποδοχέων και δίαιτα πλούσια σε χοληστερόλη. Η επίδραση αυτή



Σχήμα 1: Μεσολαβητές ενδοθηλιακής βλάβης. Από Dzau V J Hypertension 2001; 37: 1047-1052.

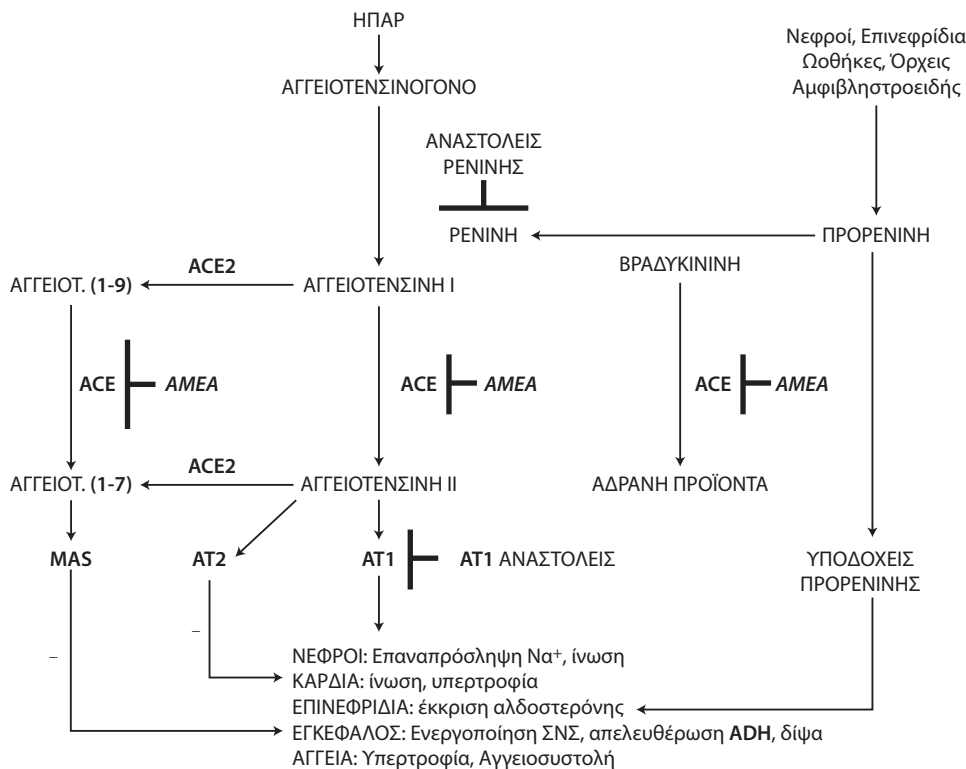
ήταν ανεξάρτητη της μείωσης της αρτηριακής πίεσης και εμφανής ακόμα και στη μικρότερη χορηγούμενη δόση του φαρμάκου. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη σύσταση των αθηρωματικών πλακών μεταξύ της ομάδας της αλισκιρένης και της ομάδας ελέγχου. Ομοίως η χορήγηση αλισκιρένης δεν είχε καμία επίδραση στην έκφραση της λιποξυγενάσης 12/15 των μακροφάγων και στον τίτλο των αντισωμάτων έναντι της LDL-μαλονυλδιαλδεΰδης, που χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτες οξειδωτικής καταπόνησης⁴⁶.

Στην ίδια μελέτη σε ένα δεύτερο στάδιο, υπερλιπιδαιμικά ποντίκια ακτινοβολήθηκαν και ακολούθως υποβλήθηκαν σε ετερόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών με κύτταρα μυελού που είχαν έλλειψη του γονιδίου της ρενίνης. Προέκυψαν έτσι χιμαιρικά ποντίκια με πληθυσμό μακροφάγων που δεν εξέφραζαν τη ρενίνη. Σ' αυτά παρατηρήθηκε μείωση της έκτασης των αθηρωματικών αλλοιώσεων μέσω αναστολής της προσκόλλησης των μονοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο. Η παρατήρηση αυτή επισημαίνει τον άμεσο ρόλο της ρενίνης στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία⁴⁶.

Ένας ακόμη παράγοντας που βλέπεται πρωτίτως στη διαδικασία της αθηρωματικής νόσου είναι η βιοδιαθεσιμότητα του NO. Ο ρόλος της αλισκιρένης στη βιοδιαθεσιμότητα του NO μελετήθη-

κε από τον Imanishi και την ομάδα του σε γενετικά τροποποιημένα υπερλιπιδαιμικά κουνέλια (watanabe heritable hyperlipidemic rabbits). Η συγκεκριμένη ομάδα κατέδειξε για πρώτη φορά ότι η αλισκιρένη και ο συνδυασμός αυτής με τη βαλοσαράνη αύξησε τη βασική και τη μετά από ενδοαορτική έγχυση ακετυλοχολίνης παραγωγή NO. Οι ερευνητές σε ένα δεύτερο επίπεδο παρατήρησαν ότι στην ομάδα της αλισκιρένης αυξήθηκε η συγκέντρωση της συνθέσεως του NO και τα επίπεδα του BH4, του βασικού συμπαραγόντα για τη δραστηριότητα του ενζύμου. Επιπλέον διαπιστώθηκε μείωση της οξειδωτικής καταπόνησης (μειωμένα επίπεδα ελευθέρων ριζών οξυγόνου, μείωση της νιτροτυροσίνης) και συνεπώς αναστολή της επαγόμενης, από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, αποδόμησης της συνθέσεως του NO. Τέλος, παρατηρήθηκε μείωση των μεσολαβητών ενδοθηλιακής φλεγμονής όπως ICAM-1, MCP-1, VCAM-1 και περιορισμός της έκτασης των αθηρωματικών αλλοιώσεων στα ιστολογικά παρασκευάσματα θωρακικής αορτής των υπερλιπιδαιμικών κουνελιών, στην ομάδα της αλισκιρένης και του συνδυασμού⁴⁷.

Η υπόθεση ότι η αλισκιρένη ελαττώνει την αγγειακή φλεγμονή ενισχύεται και από μια ακόμη μελέτη. Δυναμική παρατήρηση του αριθμού επισημασμένων λευκοκυττάρων που προσκολλώνται στο αγγ-



Σχήμα 2: Διαφορετικά επίπεδα φαρμακολογικού αποκλεισμού του ΣΡΑ. Vasc Health Risk Manag 2008; 4: 971-81.

γειακό ενδοθήλιο μετά τον μηχανικό τραυματισμό της μηριαίας αρτηρίας ποντικών, αποκάλυψε ότι η προιγηθείσα χορήγηση αλισκιρένης αναστέλλει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων και ελαττώνει τη φλεγμονή στο αγγειακό ενδοθήλιο. Ομοίως με πρωθύστερες μελέτες, η δράση αυτή της αλισκιρένης ήταν ανεξάρτητη του αντιυπερτασικού της αποτελέσματος και συνοδεύτηκε από μείωση μορίων προσκόλλησης όπως είναι τα E-selectin, ICAM-1, VCAM-1, σταθεροποίηση των MAPK και NF-kB κινασών, ομαλοποίηση της συνθετάσης του NO και σύγχρονη μείωση της οξειδωτικής καταπόνησης⁴⁸.

Επιπλέον σε ποντίκια με ανεπάρκεια της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO και αυξημένη συγκέντρωση ROS η χορήγηση είτε αλισκιρένης, είτε βαλσαρτάνης οδήγησε σε μείωση της υπερτροφίας, της φλεγμονής και της ίνωσης του μυοκαρδίου, μείωση της σπειραματικής φλεγμονώδους διήθησης, της πρωτεϊνουρίας και της σπειραματοσκλήρυνσης, και μείωση του πάχους του μέσου χιτώνα απολινωμένης μηριαίας αρτηρίας. Οι δράσεις αυτές συνοδεύτηκαν από σημαντική μείωση της NADPH οξειδάσης και της συγκέντρωσης των υπεροξειδίων. Σημειώνεται επιπλέον ότι ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων φάνηκε πιο αποτελεσματικός,

ενώ η χορήγηση υδραλαζίνης, για ανάλογο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα, δεν είχε καμία οργανοπροστατευτική δράση⁴⁹.

Πρόσθετες μελέτες για την αποσαφήνιση του ρόλου της αλισκιρένης στην αγγειακή φλεγμονή διενεργήθηκαν in vitro σε καλλιέργειες ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων από φλέβα ομφάλιου λώρου (HUVEC). Η αλισκιρένη περιόρισε την επαγόμενη από τον TNF-α φλεγμονώδη αντίδραση και την οξειδωτική καταπόνηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, μέσω αναστολής ενδοκυττάρων κινασών, όπως είναι η MAPK και ο NF-kB, και αναστολής της έκφρασης συστατικών της NADPH οξειδάσης⁴⁸. Επιπλέον, ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη ζοφenoπρίλη και την ολμεσαρτάνη στον περιορισμό της έκφρασης του ιστικού παράγοντα και στην εξασθένηση της προθρομβωτικής δραστηριότητας σε διεγερμένες, από τον TNF-α, καλλιέργειες HUVECS⁵⁰. Ενδιαφέρονσα, τέλος, είναι και η πειραματική μελέτη του Poss και της ομάδας του για την επίδραση της αλισκιρένης στον αριθμό, στη μετανάστευση και στη λειτουργία των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων (EPCs, endothelial progenitor cells). Μετά από τραυματισμό των αγγείων αρχέγονα προγονικά κύτταρα από τον μυελό των

οστών μεταναστεύουν στο σημείο της βλάβης, διαφοροποιούνται σε ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα και ακολούθως μετέχουν στην επαναενδοθηλιοποίηση των αγγείων και στην ενδοθηλιακή αναδιαμόρφωση. Σε δυο διαφορετικά πειραματικά μοντέλα η χορήγηση αλισκιρένης οδήγησε σε πολλαπλασιασμό, αύξηση του αριθμού και αυξημένη μεταναστευτική ικανότητα των Sca-1 και VEGFR-2 προαγγειογενετικών κυττάρων, που προδικάζουν, ως ανεξάρτητοι παράγοντες, τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η επίδραση αυτή ήταν συνυφασμένη με την παρατηρούμενη μείωση της έκτασης των αθηρωματικών αλλοιώσεων και ανεξάρτητη της αντιυπερτασικής δράσης της αλισκιρένης. Το αποτέλεσμα αυτό δεν παρατηρήθηκε κατά τη θεραπεία με υδραλαζίνη. Επιπλέον η επίδραση της αλισκιρένης σε καλλιέργειες ανθρώπινων προαγγειογενετικών κυττάρων οδήγησε σε αύξηση των κυτταρικών αποικιών, μέσω της ευεργετικής επίδρασης στη συνθετάση του NO, ενώ ανέστειλε την, επαγόμενη από το υπεροξειδίο του υδρογόνου, απόπτωση των κυττάρων⁵¹.

Σύντομη ανασκόπηση κλινικών μελετών

Τα μόνα κλινικά δεδομένα για την άμεση επίδραση της αλισκιρένης στο αγγειακό ενδοθήλιο προέρχονται από πιλοτική μελέτη του Cherney και της ομάδας του σε 10 ασθενείς με ανεπίπλεκτο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, κατά τη διάρκεια ευγλυκαιμικής και υπεργλυκαιμικής τεχνικής καθήλωσης (clamp). Συμπερασματικά η αλισκιρένη οδήγησε σε:

A. Στατιστικά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης ($P < 0,05$).

B. Ελάττωση του δείκτη ενίσχυσης καρδιακών παλμών στην καρωτίδα (carotid augmentation index) κατά 23,5% κατά τη διάρκεια της ευγλυκαιμίας και ελάττωση της ταχύτητας μετάδοσης του σφυγμικού κύματος στην αορτή κατά 12,8% στη διάρκεια της υπεργλυκαιμίας. Οι δύο αυτοί δείκτες αντανακλούν τον βαθμό της αρτηριακής σκλήρυνσης και της αρτηριακής ευενδοτότητας και αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Γ. Βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO, όπως φαίνεται από την παρατηρούμενη αύξηση της ενδοθηλιοεξαρθώμενης (εκτίμηση της FMD, flow mediated dilation) και της επαγόμενης κατά την υπογλώσσια χορήγηση νιτρογλυκερίνης αγγειοδιαστολής τόσο κατά την ευγλυκαιμική όσο και κατά την υπεργλυκαιμική κατάσταση.

Δ. Σημαντική αύξηση της δραστηκής νεφρικής ροής πλάσματος (κατά 16 και 14% αντίστοιχα) και

του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (υπολογίστηκε με την κάθαρση της ινουλίνης και του παρααμινο-ιουριτικού ανιόντος), ανεξάρτητα από τον βαθμό γλυκαιμίας, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένη νεφρική αγγειοδιασταλτική δράση της αλισκιρένης⁵².

Θετικά αποτελέσματα επί των αιμοδυναμικών παραμέτρων στο νεφρικό παρέγχυμα καταδείχθηκαν και από τον Fisher και την ομάδα του σε προγενέστερη μελέτη σε νορμοτασικούς ασθενείς με δίαιτα χαμηλή σε νάτριο. Στη μελέτη αυτή η χορήγηση 300 mg αλισκιρένης οδήγησε σε αύξηση της νεφρικής ροής πλάσματος κατά 29%, σχεδόν διπλάσια της προκαλούμενης από τη χορήγηση 25 mg καπτοπρίλης και 40% μεγαλύτερη από τη χορήγηση AT1 ανταγωνιστών. Η ιδιότητα αυτή διατηρήθηκε ως και 48 ώρες από τη χορηγούμενη δόση. Παράλληλα καταγράφηκε μη δόσοεξαρτώμενη κλινικά σημαντική νατριούρηση⁴⁰.

Η λευκωματινουρία ως δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και η αλισκιρένη

Η μικρολευκωματινουρία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση, αλλά και στον γενικό πληθυσμό. Η υποκλινική βλάβη στο νεφρικό παρέγχυμα που εκδηλώνεται πρωτίστως με τη μικρολευκωματινουρία, αντανακλά μια γενικευμένη κατάσταση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αθηρωματικής νόσου⁵³. Η παρατήρηση ότι η αλισκιρένη είναι αποτελεσματική στη μείωση της λευκωματινουρίας και στην προστασία του νεφρικού παρεγχύματος από την ανάπτυξη νεφροσκλήρυνσης σε γενετικά τροποποιημένα πειραματόζωα επιβεβαιώθηκε από μια σειρά κλινικών μελετών⁵⁴⁻⁵⁶.

Η μελέτη AVOID υπήρξε η πρώτη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη για τη νεφροπροστατευτική δράση του αναστολέα της ρενίνης. Μετείχαν 599 ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και νεφροπάθεια που μετά από τριμήνη θεραπεία με τη μέγιστη νεφροπροστατευτική δόση λοσαρτάνης (100 mg/ημ) τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε αλισκιρένη (χορήγηση 150 mg/ημ για 3 μήνες και ακολούθως 300 mg/ημ για άλλους 3 μήνες), είτε εικονικό φάρμακο. Στο τέλος της μελέτης η μέση τιμή του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη μειώθηκε κατά 20% στην ομάδα της αλισκιρένης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Επίσης διπλάσιος αριθμός ασθενών στην ομάδα της αλισκιρένης (24,7%) σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρ-

μάκου (12,5%) είχε ίση ή και μεγαλύτερη από 50% μείωση της λευκωματινουρίας. Τα οφέλη από την αλισκιρένη ήταν ανεξάρτητα από την επίδραση αυτής στην αρτηριακή πίεση⁵⁷.

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από πειραματική μελέτη σε 26 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αρτηριακή υπέρταση και λευκωματινουρία >100 mg/ημέρα. Στην παρούσα μελέτη η χορήγηση 300 mg αλισκιρένης επέφερε ανάλογη με τη χορήγηση 300 mg ιβερσαρτάνης μείωση της λευκωματινουρίας (48% και 58% αντίστοιχα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο). Η συνδυασμένη ωστόσο αγωγή εμφάνισε στατιστικά σημαντική υπεροχή σε σχέση με την κάθε μονοθεραπεία (31% πρόσθετη αντιπρωτεϊνουρική δράση). Η επίδραση της αλισκιρένης σε άλλους βιοχημικούς δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ήταν λιγότερο εμφανής στην παρούσα μελέτη, με μείωση μονάχα της hsCRP κατά 35% (P=0,047) και του ινωδογόνου κατά 7% (P=0,037) και καμία επίδραση σε δείκτες όπως ADMA, PAI-1, ProBNP, vWF, VCAM-1⁵⁸.

Ο Persson και η ομάδα του σε μεταγενέστερη μελέτη χορήγησε σε 26 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, αρτηριακή υπέρταση και λευκωματινουρία αλισκιρένη σε δόση 150, 300 και 600 mg ημερησίως ή εικονικό φάρμακο και συνέκρινε την επίδρασή τους στην 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, στον μετρούμενο GFR με ⁵¹Cr-EDTA, και στα συστατικά του ΣΠΑ. Κατέληξε τελικά στο συμπέρασμα ότι η μέγιστη αντιπρωτεϊνουρική δράση της αλισκιρένης παρατηρείται στη δόση των 300 mg και ότι μεγαλύτερη αύξηση της δόσης δεν μειώνει περαιτέρω την πρωτεϊνουρία. Σημειώνεται ωστόσο ότι στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική πτώση GFR στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν 300 mg και 600 mg αλισκιρένης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου⁵⁹.

Είναι γνωστό ότι η έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης ακολουθείται από αντίστοιχη γραμμική αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η παρατήρηση αυτή καθιστά αναγκαία την συνεκτίμηση GFR με τη λευκωματινουρία κατά την επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Ο υπολογισμός GFR μπορεί να πραγματοποιηθεί με απευθείας μέτρηση της σπειραματικής διήθησης σημασμένων ραδιοϊσοτοπικά ουσιών. Εναλλακτικά μπορεί να εκτιμηθεί με διαφόρους μαθη-

ματικούς τύπους, οι οποίοι έχουν ως βάση την κρεατινίνη ή την κυστατίνη πλάσματος. Η μέτρηση GFR με τη μέθοδο του χρωμίου (⁵¹Cr-EDTA, αιθυλενοδιαμικο-τετραοξικό οξύ επισημασμένο με χρώμο-51) αποτελεί το καλύτερο πρότυπο (gold standard)⁶⁰. Ωστόσο είναι μια εργαστηριακή μέθοδος που δεν δύναται να χρησιμοποιηθεί στην καθ' ημέρα κλινική πράξη και για τον λόγο αυτό υπήρξε ανάγκη δημιουργίας και χρήσης μαθηματικών εξισώσεων με βάση διάφορες βιοχημικές παραμέτρους.

Σε πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και μέτρια νεφρική νόσο ή με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η εκτίμηση GFR με τις εξισώσεις CKD-EPI και MDRD που στηρίζονται στην κρεατινίνη πλάσματος είχε μικρότερη απόκλιση από τον μετρούμενο GFR με ⁵¹Cr-EDTA, συγκριτικά με τον εκτιμώμενο με την κυστατίνη πλάσματος GFR⁶¹.

Σε αντίθεση με τη μελέτη των Persson και της ομάδας του, όπου παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του μετρούμενου GFR κατά τη χορήγηση 300 mg αλισκιρένης⁵⁹, σε μικρή μελέτη 10 νορμοτασικών ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 2 και 3 και εμμένουσα πρωτεϊνουρία παρά τη χορήγηση ολμεσαρτάνης, η προσθήκη 150 mg αλισκιρένης μείωσε τη λευκωματινουρία κατά 40%, χωρίς να παρατηρηθεί μεταβολή στην αρτηριακή πίεση και στον εκτιμώμενο GFR⁶². Επιπλέον σε υπερτασικούς ασθενείς με μη διαβητική χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 1 και 2, η συνδυασμένη χορήγηση 300 mg αλισκιρένης και 40 mg ολμεσαρτάνης είχε ισχυρότερη αντιυπερτασική δράση, μεγαλύτερη επίδραση στην πρωτεϊνουρία και μεγαλύτερη τάση για μείωση της κρεατινίνης πλάσματος σε σχέση με τη μονοθεραπεία. Στην ίδια μελέτη η μείωση του L-FABP, ενός δείκτη σωληναριακής δυσλειτουργίας, και η μείωση της λευκωματινουρίας εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση⁶³.

Επιπλέον σε πρόσφατη μελέτη 16 ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση και παρά την ενδεικνυόμενη αγωγή με αναστολέα των AT1 εμφάνιζαν εμμένουσα πρωτεϊνουρία, η συμπληρωματική θεραπεία με αλισκιρένη οδήγησε σε μείωση της λευκωματινουρίας κατά 40% και 60% μετά από τρίμηνη και εξάμηνη παρακολούθηση αντίστοιχα. Ο διπλός αποκλεισμός του άξονα δεν συνοδεύτηκε από έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και υπήρξε καλά ανεκτός⁶⁴.

Ωστόσο οι αμφιβολίες για την αποτελεσματικότητα στη νεφροπροστασία του διπλού αποκλεισμού του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης με τη συνδυασμένη θεραπεία ενός αναστο-

λέα του μετατρεπτικού ενζύμου με έναν αναστολέα της αγγειοτενσίνης II (μελέτη ONTARGET) ενισχύθηκαν με τον πρόσφατο πρόωρο τερματισμό της μελέτης ALTITUDE⁶⁵.

Στη μελέτη ALTITUDE συμμετείχαν 8.600 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, οι οποίοι παρουσίαζαν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν να προσδιορίσει εάν η προσθήκη αλισκιρένης (300 mg άπαξ ημερησίως) στους ασθενείς που ελάμβαναν ήδη αντιυπερτασική αγωγή με ACE αναστολέα ή AT1 ανταγωνιστή είχε ευνοϊκή επίδραση στα θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάματα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο⁶⁶. Μετά από 18-24 μήνες παρακολούθησης των ασθενών η χορήγηση αλισκιρένης συσχετίστηκε με αύξηση των μη θανατηφόρων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ($P < 0,05$). Καταγράφηκε επίσης τάση αύξησης της καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας, των αιφνιδίων θανάτων, των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων μυοκαρδίου, των επεισοδίων υπερκαλιαιμίας και της χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Επιπρόσθετα οι ασθενείς που ελάμβαναν αλισκιρένη παρουσίασαν συχνότερα υποτασιακά και συγκοπτικά επεισόδια και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας⁶⁷. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε τελικά την εταιρεία Novartis στην ανακοίνωση του πρόωρου τερματισμού της μελέτης, ενώ στο φύλλο οδηγιών του φαρμάκου αναγράφεται πλέον ως πλήρης αντένδειξη η συγχορήγηση της αλισκιρένης με άλλους αποκλειστές του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο ($GFR < 60$ ml/min)⁶⁸.

Ωστόσο η αλισκιρένη εμφανίζει καλή αντιυπερτασική δράση και μόνο μικρός αριθμός ασθενών διακόπτει τη χορήγησή της λόγω παρενεργειών, γεγονός που καθιστά ελκυστική τη χρήση της, ιδίως επί αποτυχίας άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων⁶⁹.

Ο πρόωρος τερματισμός της μελέτης ALTITUDE γέννησε γενικότερα ερωτηματικά στον ιατρικό κόσμο για τη θέση της αλισκιρένης στην αντιυπερτασική θεραπεία. Στην ALTITUDE η εμφάνιση των ανεπιθύμητων συμβαμάτων θα μπορούσε ως έναν βαθμό να αποδοθεί στη μεγάλη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Κατά την έναρξη της μελέτης η μέση συστολική αρτηριακή πίεση των ασθενών ήταν 135 mmHg, οπότε με τη χορήγηση 300 mg αλισκιρένης πολλοί ασθενείς εμφάνισαν υπόταση. Επιπλέον, καθώς σκοπός της μελέτης δεν ήταν ο

έλεγχος της αρτηριακής πίεσης αλλά οι καρδιοπροστατευτικές και νεφροπροστατευτικές δράσεις του φαρμάκου, ασθενείς με χαμηλή αρτηριακή πίεση μπορούσαν να συμμετέχουν στη μελέτη, ενώ στους ασθενείς που παρουσίαζαν χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν μπορούσε να γίνει τροποποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να ερμηνεύσει την αυξημένη συχνότητα παρενεργειών στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με σακχαρώδη διαβήτη και νεφρική δυσλειτουργία⁶⁷.

Δεδομένου ότι οι κύριες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, δηλαδή τα διουρητικά, οι ΑΜΕΑ, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι AT1 και οι β-αναστολείς, εμφανίζουν παρόμοια αντιυπερτασική δράση, βασικό κριτήριο για την επιλογή ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου θα πρέπει να αποτελούν οι συνοδές παθήσεις των ασθενών και η συνολική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Από τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν έχει παρατηρηθεί ευνοϊκή επίδραση του διπλού αποκλεισμού του άξονα με αλισκιρένη και αναστολείς του ACE ή AT1 ανταγωνιστές στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια νεφρική νόσο. Η μονοθεραπεία με αλισκιρένη φαίνεται να είναι πιο ελπιδοφόρα, ενώ είναι απαραίτητες οι μελέτες που θα συγκρίνουν την αλισκιρένη με άλλους αναστολείς του ΣΡΑΑ για να εξακριβωθεί η θέση της αλισκιρένης στη θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων⁶⁷.

Συμπέρασμα

Στη φαρμακευτική φαρέτρα για την προστασία του καρδιαγγειακού συστήματος από τις δυσμενείς επιδράσεις του ΣΡΑΑ προστίθεται μία νέα κατηγορία φαρμάκων, οι αναστολείς της ρενίνης. Η ικανότητά τους να αναστέλλουν το σύστημα ΣΡΑΑ σε προωμότερο στάδιο και η διαφανόμενη από πειραματικές και κλινικές μελέτες επίδρασή τους σε ενδοκυττάρους μηχανισμούς ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ανεξάρτητα από την αντιυπερτασική τους δράση, καθιστούν τη χορήγησή τους ελκυστική για την προστασία του καρδιαγγειακού συστήματος. Ωστόσο οι πρώτες κλινικές και πειραματικές παρατηρήσεις πρέπει να επιβεβαιωθούν από μεγαλύτερες κλινικές μελέτες που βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη, όπως είναι η ALIPRES (αλισκιρένη ή περινδοπρίλη στην πρωτεϊνουρία), η AQUARIUS (η αλισκιρένη στην εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου των στεφανιαίων αγγείων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο), ALLMARK (αλισκιρένη ή λοσαρ-

τάνη στην αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου) και μια σειρά άλλων που στοχεύουν στη μελέτη της επίδρασης της αλισκιρένης σε δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Abstract

Bougatsa V, Iliadis F, Didangelos T. Renin inhibitors. Efficacy on endothelial function. *Hellenic Diabetol Chron* 2012; 4: 216-226.

Hypertension is a major risk factor for the occurrence and progression of atherothrombosis disease. Patients with hypertension, particularly in coexistence with other risk factors are frequently experiencing target organ damage, especially the heart and kidneys. Antihypertensive medications that antagonize the renin-angiotensin-aldosterone system are now the main treatment in patients with multiple cardiovascular risk factors. Clinical studies have shown that both angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers exercise cardioprotective and renoprotective effect independent of blood pressure. Aliskiren is the first orally active low molecular weight non-peptide renin inhibitor. Aliskiren inhibits renin and suppresses plasma renin activity therefore exercises a stronger depress of SRAA. However, while experimental and clinical data provide strong evidence for the pleiotropic effects of aliskiren and the prevention of atherothrombosis, the role of aliskiren in oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammation has not been fully clarified.

Βιβλιογραφία

1. Piepho RW, Beal J. An overview of antihypertensive therapy in the 20th century. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 967-77.
2. Καραμήτσος Δ. Χρόνιες Διαβητικές Επιπλοκές σε Καρδιαμύητος Δ. «Διαβητολογία», Θεσσαλονίκη, Ιατρικές εκδόσεις Σιώκης, 2009, 454-470.
3. Ruggenenti P, Perna A, Ganeva M, Ene-Iordache B, Remuzzi G. BENEDICT Study Group. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 7: 3472-81.
4. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
5. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Thomas S, Holwerda NJ, Cohn JN. Effect of baseline and changes in systolic blood pressure over time on the effectiveness of valsartan in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 34-42.
6. Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110: 1456-62.
7. Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JM, Dagenais GR, Yusuf S. HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005; 112: 1339-46.
8. Didangelos T, Arsos G, Karamitsos D, Athyros V, Georga S, Karatzas N. Effect of Quinapril or Losartan or their combination on diabetic autonomic neuropathy and left ventricular function. *J Diab Compl* 2006; 20: 1-7.
9. Vukusich A, Kunstmann S, Varela C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of spironolactone on carotid intima-media thickness in nondiabetic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1380-7.
10. Savoia C, Touyz RM, Amiri F, Schiffrin EL. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. *Hypertension* 2008; 51: 432-9.
11. Standards of Medical Care in Diabetes—2011 AMERICAN DIABETES ASSOCIATION.
12. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease.
13. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Journal of Heart Failure* 2008; 933-989.
14. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Gentile G, Reboldi G. The renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease: role of aliskiren in risk reduction. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 971-81.
15. Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109: 1417-27.
16. Nishiyama A, Kim-Mitsuyama S. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: overview of regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Pharmacol Sci* 2010; 113: 289-91.
17. Atlas SA. The renin-angiotensin-aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 9-20.
18. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2003; 24: 261-71.
19. Kurtz A, Wagner C. Cellular control of renin secretion. *J Exp Biol* 1999; 202: 219-25.
20. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-52.
21. Nguyen Dinh Cat A, Touyz RM. Cell signaling of angiotensin II on vascular tone: novel mechanisms. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 122-8.

22. Rossi GP, Sacchetto A, Cesari M, Pessina AC. Interactions between endothelin-1 and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 300-7.
23. Force T, Bonventre JV. Growth factors and mitogen-activated protein kinases. *Hypertension* 1998; 31: 152-61.
24. Virdis A, Duranti E, Taddei S. Oxidative Stress and Vascular Damage in Hypertension: Role of Angiotensin II. *Int J Hypertens* 2011; 2011: 916310.
25. Harrison DG, Cai H, Landmesser U, Griendling KK. Interactions of Angiotensin II with NAD(P)H oxidase, oxidant stress and cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003; 4: 51-61.
26. Brasier AR. The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation. *Cardiovasc Res* 2010; 86: 211-8.
27. Tieu BC, Lee C, Sun H, et al. An adventitial IL-6/MCP1 amplification loop accelerates macrophage-mediated vascular inflammation leading to aortic dissection in mice. *J Clin Invest* 2009; 119: 3637-51.
28. Tölle M, Pawlak A, Schuchardt M, et al. HDL-associated lysosphingolipids inhibit NAD(P)H oxidase-dependent monocyte chemoattractantprotein-1 production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1542-8.
29. Jastrzebska M, Widecka K, Ciechanowicz A, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G and angiotensin converting enzyme (ACE) I/D gene polymorphisms and fibrinolytic activity in patients with essential hypertension and dyslipidemia. *Pol Arch Med Wewn* 2005; 113: 7-20.
30. Ma LJ, Nakamura S, Aldigier JC, et al. Regression of glomerulosclerosis with high-dose angiotensin inhibition is linked to decreased plasminogen activator inhibitor-1. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 966-76.
31. Senchenkova EY, Russell J, Almeida-Paula LD, Harding JW, Granger DN. Angiotensin II-mediated microvascular thrombosis. *Hypertension* 2010; 56: 1089-95.
32. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7: 3-14.
33. Lemarié CA, Schiffrin EL. The Angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2010; 11: 19-31.
34. Sampaio WO, Henrique de Castro C, Santos RA, Schiffrin EL, Touyz RM. Angiotensin-(1-7) counterregulates angiotensin II signaling in human endothelial cells. *Hypertension* 2007; 50: 1093-8.
35. Jan Danser AH, Batenburg WW, van Esch JH. Prorenin and the (pro)renin receptor – an update. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1288-92.
36. Reudelhuber TL. Prorenin, Renin, and their receptor: moving targets. *Hypertension* 2010; 55: 1071-4.
37. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet* 2006; 368: 1449-56.
38. Tecturna (aliskiren) tablets [prescribing information] East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; September 2007. <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/tecturna.pdf>. Accessed April 16, 2007.
39. 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.
40. Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J, Dole WP, Hollenberg NK. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation* 2008; 117: 3199-205.
41. Vaidyanathan S, Jermamy J, Yeh C, Bizot MN, Camisasca R. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, exhibits similar pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 690-8.
42. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 698-705.
43. Wal P, Wal A, Rai AK, Dixit A. Aliskiren: An orally active renin inhibitor. *J Pharm Bioallied Sci* 2011; 3: 189-93.
44. Waldmeier F, Glaenzel U, Wirz B, et al. Absorption, distribution, metabolism, and elimination of the direct renin inhibitor aliskiren in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1418-28.
45. Nussberger J, Aubert JF, Bouzourene K, Pellegrin M, Hayoz D, Mazzolai L. Renin inhibition by aliskiren prevents atherosclerosis progression: comparison with irbesartan, atenolol, and amlodipine. *Hypertension* 2008; 51: 1306-11.
46. Lu H, Rateri DL, Feldman DL, et al. Renin inhibition reduces hypercholesterolemia-induced atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 984-93.
47. Imanishi T, Tsujioka H, Ikejima H, et al. Renin inhibitor aliskiren improves impaired nitric oxide bioavailability and protects against atherosclerotic changes. *Hypertension* 2008; 52: 563-72.
48. Ino J, Kojima C, Osaka M, Nitta K, Yoshida M. Dynamic observation of mechanically-injured mouse femoral artery reveals an antiinflammatory effect of renin inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1858-6.
49. Yamamoto E, Kataoka K, Dong YF, et al. Aliskiren enhances the protective effects of valsartan against cardiovascular and renal injury in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Hypertension* 2009; 54: 633-8.
50. Del Fiorentino A, Cianchetti S, Celi A, Pedrinelli R. Aliskiren, a renin inhibitor, downregulates TNF- α -induced tissue factor expression in HUVECS. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2010; 11: 243-7.
51. Pöss J, Werner C, Lorenz D, Gensch C, Böhm M, Laufs U. The renin inhibitor aliskiren upregulates pro-angiogenic cells and reduces atherogenesis in mice. *Basic Res Cardiol* 2010; 105: 725-35.
52. Cherney DZ, Lai V, Scholey JW, Miller JA, Zinman B, Reich HN. Effect of direct renin inhibition on renal hemodynamic function, arterial stiffness, and endothelial function in humans with uncomplicated type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Care* 2010; 33: 361-5.
53. Weir MR. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 581-90.
54. 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: 130-6.
55. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal

- damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; 46: 569-76.
56. Kelly DJ, Zhang Y, Moe G, Naik G, Gilbert RE. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia* 2007; 50: 2398-404.
57. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46.
58. 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: 1873-9.
59. Persson F, Rossing P, Reinhard H, et al. Optimal antiproteinuric dose of aliskiren in type 2 diabetes mellitus: a randomised crossover trial. *Diabetologia* 2010; 53: 1576-80.
60. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
61. Iliadis F, Didangelos T, Ntemka A, et al. Glomerular filtration rate estimation in patients with type 2 diabetes: creatinine- or cystatin C-based equations? *Diabetologia* 2011; 54: 2987-94.
62. Moriyama T, Tsuruta Y, Kojima C, et al. Beneficial effect of aliskiren combined with olmesartan in reducing urinary protein excretion in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 841-5.
63. Nakamura T, Sato E, Amaha M, Kawagoe Y, Maeda S, Yamagishi SI. Addition of aliskiren to olmesartan ameliorates tubular injury in chronic kidney disease patients partly by reducing proteinuria. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012; 13: 122-7.
64. López V, Martín M, Cobelo C, et al. Renin-angiotensin system dual blockade using angiotensin receptor plus aliskiren decreases severe proteinuria in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2010; 42: 2883-5.
65. Messerli FH, Staessen JA, Zannad F. Of fads, fashion, surrogate endpoints and dual RAS blockade. *Eur Heart J* 2010; 31: 2205-8.
66. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1663-71.
67. de Boer RA, Azizi M, Danser AJ, et al. Dual RAAS suppression: recent developments and implications in light of the ALTITUDE study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012; 13: 409-12.
68. Novartis International AG. Novartis Global Communications CH-4002 Basel Switzerland <http://www.novartis.com>. Media release, December 20 2011.
69. Tocci G, Aimo G, Caputo D, et al. An observational, prospective, open-label, multicentre evaluation of aliskiren in treated, uncontrolled patients: a real-life, long-term, follow-up, clinical practice in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2012; 19: 73-83.

Λέξεις-κλειδιά:

Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
Ρενίνη, αλίσκιρενή
Αγγειακή φλεγμονή
Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία
Αθηρωματική νόσος

Key-words:

Renin-angiotensin-aldosterone
Renin, aliskiren
Vascular inflammation
Endothelial dysfunction
Atherosclerotic disease