

ALISKIREN (INHIBITOR RENIN) SEBAGAI MODALITAS ANTIHIPERTENSI TERBARU

Luh Gde Primahatini Suaka Putri

Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

ABSTRAK

Hipertensi merupakan penyakit kronis yang paling banyak dijumpai dan menjadi perhatian berbagai kalangan masyarakat. Prevalensi hipertensi di belahan dunia diperkirakan mendekati satu miliar, dengan angka kematian sekitar 1,7 juta per tahun. Sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) memiliki peranan penting dalam terjadinya hipertensi. Dua obat yang bekerja pada SRAA yang saat ini banyak digunakan adalah *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI) dan *angiotensin receptor blocker* (ARB). Keduanya memiliki kekurangan dalam menghambat SRAA dan efek samping. Renin merupakan komponen penting dalam SRAA dan memiliki spesifisitas untuk angiotensinogen. Inhibitor renin dapat memblok SRAA pada level yang tertinggi. Aliskiren merupakan inhibitor renin pertama yang dapat diberikan secara oral dan telah berkembang sampai percobaan klinis fase III. Dengan adanya aliskiren, kelemahan pada ACEI dan ARB dapat diatasi.

Kata kunci : *aliskiren, inhibitor renin, hipertensi*

ALISKIREN (RENIN INHIBITOR) AS THE RECENT ANTIHYPERTENSIVE MODALITY

ABSTRACT

Hypertension is a chronic disease which is commonly found. Many people pay attention on it. The prevalence of hypertension all over the world is almost one billion, of which mortality is approximately 1,7 million each year. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) has an important role which caused hypertension. Two kind of drugs which work on RAAS and recently used widely are angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blocker (ARB). Both of them have weakness in blocking RAAS and their side effects. Renin is an important component in RAAS and has specificity for angiotensinogen. Renin inhibitors can block RAAS at the highest level. Aliskiren is the first renin inhibitor which can be orally given and has developed until the clinical trial of the third phase. The disadvantages of ACEI and ARB can be solved because of the aliskiren.

Keywords: *aliskiren, renin inhibitor, hypertension*

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan penyakit kronis yang paling banyak dijumpai dan menjadi perhatian berbagai kalangan masyarakat. Banyaknya pasien yang belum mendapat pengobatan, belum mencapai target terapi, dan mengalami efek samping pengobatan menyebabkan hipertensi menjadi masalah yang kompleks. Adanya penyakit penyerta dan komplikasi meningkatkan mortalitas dan morbiditas pasien hipertensi.¹ Prevalensi hipertensi di belahan dunia diperkirakan mendekati satu miliar dengan angka kematian sekitar 1,7 juta per tahun.²

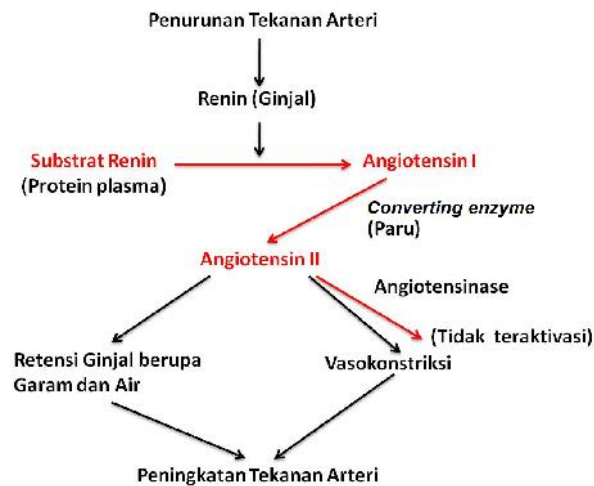
Sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) memiliki peranan penting dalam patofisiologi hipertensi. Komponen di dalamnya adalah renin yang merupakan enzim yang dilepaskan oleh ginjal bila tekanan arteri turun sangat rendah.³ *Angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI) dan *angiotensin receptor blocker* (ARB) merupakan dua obat antihipertensi yang saat ini banyak digunakan. Kedua obat tersebut bekerja dengan mengendalikan SRAA. Namun, ACEI dan ARB dikatakan belum sepenuhnya efektif karena menghasilkan efek supresi SRAA yang inkomplit. Hal tersebut akhirnya membatasi potensi terapeutik kedua obat tersebut.⁴

Inhibitor renin mengalami perkembangan sebagai pilihan yang dapat memblok pada level yang tertinggi dalam SRAA.⁴ Inhibitor renin memblok angiotensin I dan angiotensin II, sehingga tidak ada aktivasi pada reseptor angiotensin tipe 1 (AT-1).⁴ Aliskiren merupakan inhibitor renin pertama yang dapat diberikan secara oral dan telah berkembang sampai percobaan klinis fase III.⁴ Tulisan ini akan membahas mengenai karakteristik aliskiren sebagai antihipertensi, keunggulannya dibandingkan dengan obat lain yang juga bekerja pada SRAA, dan penggunaannya secara klinis.

PERANAN SISTEM SRAA DALAM PATOFISIOLOGI HIPERTENSI

Renin memiliki peranan penting dalam patofisiologi hipertensi, yaitu mengendalikan tekanan darah melalui sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA).^{3,5}

Renin disintesis dan disimpan dalam bentuk inaktif, yaitu prorenin dalam sel jukstaglomerular ginjal (sel JG).³ Bila tekanan arteri turun, sel JG terurai dan melepaskan renin ke sirkulasi.³ Renin bekerja secara enzimatik pada angiotensinogen untuk melepaskan angiotensin I (Gambar 1).³

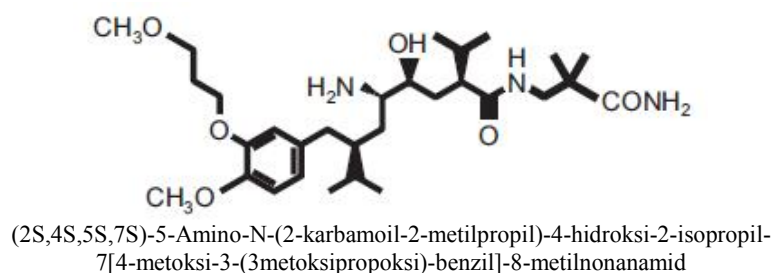


Gambar 1. Mekanisme Renin-Angiotensin-Vasokonstriktor Untuk Pengaturan Tekanan Arteri.³

Angiotensin I kemudian berubah menjadi angiotensin II, yang dikatalis oleh suatu *converting enzyme* dalam endotelial paru.³ Angiotensin II lalu berikatan pada reseptor angiotensin tipe I (AT-1). Angiotensin II memiliki dua pengaruh utama, yaitu menimbulkan vasokonstriksi dengan cepat terutama pada arterioli sehingga meningkatkan tahanan perifer dan meningkatkan tekanan arteri dan dengan mengurangi ekskresi garam dan air lewat urin.^{3,6} Angiotensin menyebabkan ginjal menahan garam melalui dua cara, yaitu dengan menimbulkan konstriksi pembuluh darah ginjal sehingga menurunkan aliran darah ke kapiler ginjal dan merangsang sekresi aldosteron.³

INHIBITOR RENIN (ALISKIREN) SEBAGAI ANTIHIPERTENSI

Struktur Kimia Aliskiren



Gambar 2. Struktur Aliskiren⁴

Aliskiren merupakan inhibitor renin non-peptida, piperidin, dan rumus bangun $C_{30}H_{53}N_3O_6$ (Gambar 2).⁴ Aliskiren dirancang melalui kombinasi model molekuler dan analisis struktur kristalografi.⁴ Aliskiren merupakan model molekuler dari analog transisi angiotensinogen dan berikatan pada sisi aktif renin dengan afinitas tinggi.⁴

Farmakokinetik dan Farmakodinamik Aliskiren

Aliskiren memiliki kelarutan dalam air yang tinggi (>350 mg/ml pada PH 7,4) dan hidrofilisitas yang tinggi. Absorpsi aliskiren dapat terhambat dengan adanya makanan tinggi lemak.⁷ Aliskiren memiliki waktu paruh sekitar 24 - 40 jam, sehingga tujuan pengontrolan tekanan darah 24 jam dapat tercapai.^{8,9} Konsentrasi plasma puncak aliskiren dicapai dalam 1 sampai 3 jam setelah pemberian dan bioavailabilitasnya 2,6%. Farmakokinetik tersebut tidak mengalami perubahan pada pasien lanjut usia, pasien diabetes, dan gangguan hepar.⁸

Aliskiren dieliminasi terutama melalui ekskresi bilier, dengan ekskresi melalui ginjal kurang dari 1%.⁴ Aliskiren berikatan pada plasma protein dengan level ikatan protein rata-rata 49,5% dan hanya sedikit dimetabolisme oleh sitokrom P450 (predominan oleh isoenzim sitokrom P3A4).⁹ Aliskiren tidak memiliki interaksi obat dengan warfarin, digoksin, HCT, levastatin, atenolol, celecoxib, dan cimetidine.^{8,9} Aliskiren dapat meningkatkan konsentrasi maksimum furosemide hingga 50%, dan irbesartan dapat menurunkan konsentrasi maksimum aliskiren hingga 50%.⁷ Mekanisme perubahan konsentrasi aliskiren tersebut belum jelas, namun diperkirakan melalui induksi sitokrom P3A4.⁷

Aliskiren merupakan inhibitor renin dengan potensi tinggi.⁴ Penelitian pre-klinis dan klinis menunjukkan bahwa aliskiren dapat menghambat SRAA secara efektif sehingga dapat menurunkan tekanan darah yang bergantung dosis.² Aliskiren menurunkan *plasma renin activity* (PRA) dan konsentrasi angiotensin I dan angiotensin II plasma secara proporsional dengan dosis.⁴ Kadar renin imunoreaktif plasma

meningkat pesat setelah pemberian aliskiren. Hal tersebut disebabkan oleh hilangnya umpan balik negatif dari angiotensin II terhadap pengeluaran renin.⁴ Oleh karena itu, tidak diragukan kemampuan aliskiren dalam menghambat *plasma renin activity* (PRA) dan menurunkan tekanan darah secara berkelanjutan.⁴

Tolerabilitas dan Keamanan Aliskiren

Aliskiren tergolong obat yang ditoleransi dengan baik dalam dosis oral tunggal maupun multipel.⁴ Insiden terjadinya efek samping dan diskontinuitas relatif kecil.^{4,9,10} Efek samping paling umum yang dilaporkan adalah kelelahan, sakit kepala, pusing, dan diare.⁴

Kewaspadaan penggunaan aliskiren dalam kondisi tertentu tetap diperlukan walaupun tergolong obat yang aman.⁴ Penggunaan aliskiren dihentikan bila terdeteksi adanya kehamilan karena menyebabkan cedera dan kematian bagi perkembangan janin.¹¹ Pemeriksaan elektrolit serum berkala diperlukan untuk mendeteksi kemungkinan adanya ketidakseimbangan elektrolit terutama pada pasien dengan kerusakan ginjal berat.¹¹ Penghentian terapi aliskiren tidak menyebabkan *rebound hypertension* seperti pada ACEI dan ARB.⁸ Penggunaan aliskiren baik tidak direkomendasikan pada usia di bawah 18 tahun.

Proteksi Target Organ dengan Aliskiren

Aliskiren berperan penting dalam pencegahan komplikasi kardiovaskuler dan bersifat renoprotektif karena bekerja dengan menghambat SRAA.⁴ Penelitian menunjukkan bahwa inhibitor renin menginduksi vasodilatasi renal yang jauh lebih besar daripada ACEI. Inhibisi renin secara langsung oleh aliskiren juga diperkirakan memberikan manfaat yang lebih luas dalam proteksi kardiovaskuler dengan mencegah aktivasi beberapa reseptor.⁴ Reseptor renin selain diidentifikasi pada sel mesangium glomerular, juga didapatkan pada subendotelial arteri renal dan koroner.^{4,14}

Perbedaan Aliskiren dengan Obat Lain yang Bekerja pada SRAA

Dua obat yang bekerja pada SRAA yang saat ini banyak digunakan adalah ACEI dan ARB. Obat terbaru yang juga bekerja pada SRAA adalah inhibitor renin (aliskiren). Ketiga obat tersebut memiliki lokasi kerja yang berbeda, namun tujuannya sama, yakni menghambat SRAA.⁹ Aliskiren bekerja langsung menghambat sekresi renin sehingga menurunkan angiotensin I maupun angiotensin II.⁹ ACEI menghambat enzim yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, sehingga menurunkan kadar angiotensin II. ARB berinteraksi pada reseptor AT-1 sehingga angiotensin II tidak dapat bereaksi dengan reseptor. Semuanya bertujuan mencegah vasokonstriksi dan peningkatan tekanan darah, sekresi aldosteron adrenal, reabsorpsi natrium ginjal dan pelepasan katekolamin dari adrenal medula dan ujung saraf *prejunctional*.⁴

Walaupun sama-sama bekerja pada jalur SRAA, ACEI dan ARB belum sepenuhnya efektif dalam menghambat SRAA dibandingkan dengan inhibitor renin. ACEI merupakan inhibitor pembentukan angiotensin II, dimana hal ini akan meningkatkan aktivitas renin oleh karena rusaknya siklus umpan balik yang normalnya akan menghambat pengeluaran renin dari ginjal.² ACEI juga menghambat inaktivasi bradikinin dan substansi P sehingga memunculkan efek samping batuk dan angioedema.⁴ Sejauh ini hanya inhibitor renin yang dapat menghambat siklus SRAA secara selektif dan efektif dengan memblok renin pada SRAA.²

ARB memblok reseptor AT-1 secara spesifik sehingga angiotensin II tidak berinteraksi pada reseptor tersebut.⁴ Namun, selain reseptor AT-1 masih ada reseptor lain seperti reseptor AT-2 yang masih diaktivasi angiotensin II karena akumulasi konsentrasi angiotensin II.² Jalur pengaktifan reseptor AT-2 ini juga menghasilkan efek yang berbahaya, seperti proliferasi sel vaskuler, terbentuknya fragmen angiotensin (ang 1-7, ang III, dan ang IV) dalam konsentrasi tinggi.² Penelitian pre klinis menunjukkan bahwa ang IV dapat merangsang *prothrombotic plasminogen activator inhibitor-1* dan

mengakibatkan efek protrombotik, vasokonstriktor, dan efek tropik yang tidak diinginkan.²

ACEI dan ARB dapat meningkatkan aktivitas renin plasma melalui hambatan umpan balik negatif.² Hal tersebut dapat mengakibatkan kerusakan organ target seperti disfungsi renal dan hipertrofi ventrikel kiri.² Dengan adanya inhibitor renin yang dapat menekan aktivitas renin, baik dengan monoterapi maupun kombinasi dengan ACEI atau ARB, diharapkan dapat mencegah kerusakan organ target pada hipertensi.²

Monoterapi dan Terapi Kombinasi Aliskiren

Monoterapi aliskiren telah menunjukkan efektivitas dalam menurunkan tekanan darah pada beberapa penelitian.⁸ Aliskiren 150 mg menunjukkan efek yang mirip irbesartan 150 mg dalam hal penurunan tekanan darah sistolik (SBP) dan diastolik (DBP).⁸ Tekturna[®] merupakan produk monoterapi aliskiren.⁷ Dosis awal yang digunakan adalah 150 mg dosis tunggal, dapat ditingkatkan hingga 300 mg dosis tunggal apabila tekanan darah belum terkontrol.

Terapi kombinasi aliskiren 75 mg dan diuretik seperti HCT 6,25 mg, aliskiren 150 mg dan HCT 12,55 mg, dan aliskiren 300 mg dan HCT 25 mg dapat menurunkan SBP secara signifikan dibandingkan plasebo dan monoterapi masing-masing komponen.⁸ HCT (*hydrochlorothiazide*) 12,5 mg dan 25 mg memiliki efek yang sama besarnya dengan aliskiren 150 mg dan 150 mg, namun tidak menunjukkan hubungan dosis-respon.⁸ Kombinasi aliskiren dan HCT (Tekturna HCT[®]; 150 mg aliskiren dan 12,5 mg HCT) tidak ditujukan untuk terapi awal. Kombinasi ini digunakan jika ditemukan respon yang tidak memadai pada masing-masing monoterapi masing.⁸

Terapi kombinasi aliskiren dan ramipril dapat menurunkan DBP dan SBP secara signifikan.^{8,17} Kombinasi tersebut juga dapat mengurangi insiden batuk yang dipicu oleh penggunaan ACEI.^{8,17} Namun, *Data Monitoring Comitee* (DMC) untuk sementara tidak kombinasi aliskiren dengan ACEI pada pasien hipertensi dengan diabetes tipe 2 atau

disfungsi renal sedang dan berat, terkait dengan meningkatnya insiden stroke non-fatal, komplikasi renal, hiperkalemi, dan hipotensi.^{18,19}

Berdasarkan hasil penelitian oleh Brian EO dkk, kombinasi 75 mg aliskiren pada ARB seperti valsartan 160 mg memberikan penurunan yang lebih besar secara signifikan pada DBP dibanding monoterapi valsartan.¹⁶ Namun, kombinasi aliskiren dengan valsartan (Valturna[®]; 150 mg aliskiren dan 160 mg valsartan) oleh DMC untuk sementara tidak direkomendasikan penggunaannya pada pasien hipertensi dengan diabetes tipe 2 atau disfungsi renal sedang dan berat.^{18,19}

Terapi kombinasi aliskiren 150 mg dengan *calcium channel blocker* (CCB) seperti amlodipine 5 mg menghasilkan pengurangan dalam DBP dan SBP rata-rata lebih besar dibandingkan monoterapi amlodipine 5 mg.⁷ Kombinasi aliskiren dan CCB (Tekamlo[®]; 150 mg aliskiren dan 5 mg amlodipine diberikan satu dosis dalam sehari sebagai terapi awal.²³

RINGKASAN

Hipertensi merupakan penyakit multifaktorial yang mekanismenya melalui sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA). Komponen utama dalam SRAA tersebut adalah renin yang merupakan enzim yang dilepaskan oleh ginjal bila tekanan arteri turun. Mekanisme SRAA tersebut akhirnya juga menjadi sasaran obat antihipertensi, seperti pada golongan ACEI, ARB, dan yang terbaru golongan inhibitor renin.

Aliskiren, merupakan inhibitor renin pertama yang dapat diberikan secara oral. Aliskiren memiliki farmakokinetik yang khas sehingga mudah diabsorpsi secara oral, dan memiliki waktu paruh yang panjang. Aliskiren bekerja secara spesifik dan selektif dengan menghambat sekresi renin sehingga tidak mengganggu sistem umpan balik negatif pada SRAA. Oleh karena itu, aliskiren baik sebagai monoterapi maupun terapi kombinasi dianggap dapat mengatasi kelemahan terapi dan efek samping ACEI dan ARB saat ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yogiantoro M. Hipertensi Esensial. Dalam: Ilmu Penyakit Dalam Jilid I. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2006; h.599 – 603.
2. Muller DN dan Luft FC. Direct Renin Inhibition with Aliskiren in Hypertension and Target Organ Damage. *Journal American Society of Nephrology*. 2006;1:221–8.
3. Guyton AC dan Hall JE. Peran Ginjal yang Dominan dalam Pengaturan Tekanan Arteri Jangka Panjang dan Dalam Hipertensi: Sistem Terpadu untuk Pengaturan Tekanan. Dalam: Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 1997; h.277–97.
4. Allikmets K. Aliskiren – An Orally Active Renin Inhibitor. Review of Pharmacology, Pharmacodynamics, Kinetics, and Clinical Potential in the Treatment of Hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2007;3(6):809–15.
5. Carey RM dan Siragy HM. Newly Recognized Components of the Renin-Angiotensin System: Potential Roles in Cardiovascular and Renal Regulation. *Endocrine Reviews*. 2003;224(3):261–71.
6. Hunyadi L dan Catt KJ. Pleiotropic AT1 Receptor Signaling Pathways Mediating Physiological and Pathogenic Actions of Angiotensin II. *Molecular Endocrinology*. 2006;20(5):953–70.
7. Branch K. Aliskiren (Tekturna®) for Hypertension. *Pharmacotherapy Update from the Departement of Pharmacy*. 2007; x(III).
8. Schmieder RE. Aliskiren: a Clinical Profile. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2006;7:S16–20.
9. Brown MJ. Aliskiren. *Circulation Journal of the American Heart Association*. 2008;118:773–84.

10. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, dan Bedigian MP. Aliskiren, a Novel Orally Effective Renin Inhibitor, Provides Dose - Dependent Antihypertensive Efficacy and Placebo-Like Tolerability in Hypertensive Patients. *Circulation*. 2005;111:1012– 8.
11. *Food and Drugs Administration* (FDA). Tekturna (Aliskiren) Tablets (Diakses : 7 Januari 2011). Diunduh dari: URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm192032.htm>.
12. Stanton AV, Schmieder RE, Nussberger J, Sarangapani R, dan Prescott MF. Aliskiren Monotherapy Does Not Cause Paradoxical Blood Pressure Rises. *Hypertension*. 2010;55:54–60.
13. Kang YS, Lee MH, Song HK, Hyun YY, Cha JJ, Ko GJ, Kim SSH, dkk. Aliskiren Improves Insulin Resistance and Ameliorates Diabetic Vascular Complications in db/db Mice. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;1 – 11.
14. Batenburg WW, Bruin RJA, Gool LMG, Muller DN, Bader M, Nguyen G, dan Danser AHJ. Aliskiren-Binding Increases the Half Life of Renin and Prorenin in Rat Aortic Vascular Smooth Muscle Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology*. 2008;28;1151– 7.
15. Delea TE, Sofrygin O, palmer JL, Lau H, Munk VC, dkk. Cost-Effectiveness of Aliskiren in Type 2 Diabetes, Hypertension, and Albuminuria. *Journal American Society of Nephrology*. 2009;20:2205–13.
16. Brien EO, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, dkk. Aliskiren Reduces Blood Pressure and Suppresses Plasma Renin Activity in Combination With a Thiazide Diuretic, an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, or an Angiotensin Receptor Blocker. *Hypertension*. 2007;49:276–84.

17. Brookes L. Renin Inhibitor Aliskiren in Combination With ACE Inhibitor in Diabetic Patients With Hypertension (Diakses : 19 Januari 2011). Diunduh dari: URL: <http://www.medscape.com/view article/540814>.
18. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, dkk. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24:1663-71.
19. McMurray JJ, Abraham WT, Dikstein K, dkk. Aliskiren, ALTITUDE, and implications for ATMOSPHERE. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14:341-3.