

УДК:615.225.2:615.036.8

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМОГО ИНГИБИТОРА РЕНИНА - АЛИСКИРЕНА**

**Григоренко В.Р., Палиенко Е.А., Пионова Е.Н.**

**Харьковский национальный медицинский университет (пр.Ленина 4, г. Харьков, Украина, 61022) e-mail:varvara\_grigoren@mail.ru**

Данная работа посвящена анализу преимуществ, недостатков и перспектив использования одного из новых классов антигипертензивных препаратов – прямых ингибиторов ренина, в частности, препарата под названием алискирен. К настоящему времени экспериментальными и доклиническими исследованиями доказано, что препарат обладает антигипертензивным, кардиопротекторным, нефропротекторным и вазопротекторным эффектами. В связи с таким разнообразием оказываемых эффектов алискирен показан пациентам с реноваскулярной артериальной гипертензией, хронической почечной недостаточности у пациентов с АГ, артериальная гипертензия с гиперактивацией симпатической нервной системы и метаболическим синдромом у женщин в период менопаузы, снижая риск развития тяжелой сердечно-сосудистой патологии. Интересно отметить, что алискирен не снижает артериальное давление у здоровых людей. К побочным эффектам относят кожную сыпь, диспепсию, ангионевротический отек. Алискирен противопоказан пациентам с тяжелой хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом типа 1 и 2 в сочетании с другими группами препаратов, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, беременности, ангионевротическом отеке в анамнезе. Изучив свойства препарата можно сделать вывод о том, что он может оказаться, особенно, эффективен с точки зрения предупреждения терминальной почечной недостаточности и улучшения прогноза больных, а также проявляет более длительное терапевтическое действие по сравнению с другими гипотензивными препаратами.

**Ключевые слова:** алискирен, ренин, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность

## **PERSPECTIVES OF DIRECT RENIN INHIBITOR – ALISKIREN**

**Grigorenko V.R., Palienko E.A., Pionova O.M.**

**Kharkiv National Medical University (Lenina 4, Kharkiv, Ukraine, 61022) e-mail:varvara\_grigoren@mail.ru**

This work is devoted to analysis strengths, weaknesses and prospects of using one of the new classes of antihypertensive drugs - direct renin inhibitors, in particular, a drug called aliskiren. To date, experimental and preclinical studies have shown that the drug has an antihypertensive, cardioprotective, nephroprotective, and vasoprotective effects. Aliskiren is indicated in patients with renovascular hypertension, chronic renal failure in patients with arterial hypertension, in hypertensive postmenopausal women with hyperactivation of the sympathetic nervous system and the metabolic syndrome, reducing the risk of severe cardiovascular disease due to such a variety provided effects. Interestingly, aliskiren not reduce blood pressure in healthy persons. Side effects include skin rashes, indigestion, angioedema. Aliskiren is contraindicated in severe chronic renal failure, 1 and 2 type diabetes mellitus in combination with other groups of drugs influencing renin-angiotensin-aldosterone system, pregnancy, angioedema in history. Analyzing the properties of the drug can be concluded that it may be especially effective in the prevention of renal disease and to improve the prognosis for patients, and also exhibits a prolonged therapeutic effect in comparison with other antihypertensive agents.

**Keywords:** aliskiren, renin, hypertension, chronic renal failure

Несмотря на большой арсенал гипотензивных средств разных классов, артериальная гипертензия (АГ) остается основной причиной смертности и осложнений, связанных с поражениями почек и сердечно-сосудистой системы. В клинической практике медикаментозная терапия АГ недостаточно эффективна, в связи с чем не удается полностью избежать поражения органов-мишеней.

В настоящее время для лечения АГ разработано несколько групп препаратов, но наиболее широко используемыми препаратами являются средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [2,3].

Более чем 100 лет назад, с момента идентификации ренина, началась история изучения РААС. РААС участвует в регуляции сосудистого тонуса, водно-электролитного баланса, процессах роста и дифференцировки тканей, модуляции процессов воспаления и апоптоза, а также в секреции целого ряда нейрогуморальных субстанций. Путем активации рецепторов I подтипа ангиотензина (АТ)II реализуются такие эффекты РААС, как вазоконстрикция, стимуляция высвобождения вазопрессина, альдостерона, эндотелина, норадреналина. Путем активации рецепторов II подтипа АТ II реализуются антипролиферативный, антифибротический эффекты РААС, стимуляция высвобождения оксида азота и вазодилатация [1]. Активация РААС осуществляется с помощью фермента - ренина. Секреция ренина является первым и важнейшим этапом синтеза АТ I, который в дальнейшем с помощью АПФ преобразуется в АТ II. Синтез АТ I реализуется под влиянием свободного ренина и через рецептор-опосредованные механизмы, при этом активность рецептор-опосредованного синтеза АТ I в 4 раза выше [7].

Наиболее новый класс препаратов, появившийся сравнительно недавно - прямые ингибиторы рецепторов ренина. Нужно сказать, что первые прямые ингибиторы ренина пытались синтезировать еще в 1970-х годах, но успех к киренам пришел только после синтеза собственно алискирена, так как он был первым в своем роде лекарственным средством, которое можно было принимать внутрь. Самоназвание группы свидетельствует о том, что мишенью действия этих препаратов является РААС, а точкой приложения - ренин. Единственным представителем этого класса является алискирен (Расилез, Алискирена фумарат), который представляет собой высокоселективный непептидный ингибитор синтеза ренина, превосходящий в этом отношении других представителей этого класса.

Механизм действия Алискирена заключается в блокаде активного сайта молекулы ренина и предотвращении связывания его с ангиотензиногеном, а следовательно, в уменьшении образования АТ I и устранении опосредованных через него негативных эффектов. Препарат способен аккумулироваться в секреторных гранулах, содержащих ренин, приводя к снижению активности последнего. Наряду с этим, он способен приводить к дозозависимому связыванию плазменного проренина. Кроме того, алискирен препятствует связыванию ренина и проренина на специфических рецепторах, тормозя продукцию АТ II за счет ренин-опосредованных и ренин-независимых механизмов.

Алискирен обладает благоприятными физико-химическими свойствами, включающими высокую растворимость (>350 мг/мл при рН 7,4) и гидрофильность, что существенно улучшает биодоступность препарата, которая находится в пределах 16,3%. Средний период полувыведения составляет 23,7 ч, причем стабильность содержания алискирена наблюдается в плазме крови через 5-8 дней постоянного приема. Необходимо отметить, что

фармакокинетические характеристики препарата не зависят от гликемии натощак и концентрации в плазме крови гликозилированного гемоглобина. Алискирен умеренно связывается с протеинами плазмы крови, причем интенсивность этого взаимодействия не зависит от его концентрации в плазме. Элиминация препарата осуществляется в неизменном виде преимущественно с желчью, экскреция с мочой составляет <1%. Особенностью препарата является низкая конкурентность с другими лекарственными средствами за связь с белками плазмы крови и отсутствие необходимости в деградации на цитохромах системы P450. Метаболизируется с участием изофермента CYP3A4. Назначают препарат в дозе 150-300 мг 1 раз в сутки.

К настоящему времени экспериментальными и доклиническими исследованиями доказано, что алискирен обладает антигипертензивный, кардиопротекторный, нефропротекторный и вазопротекторный эффекты.

Необходимо отметить, что алискирен практически не снижает уровень артериального давления (АД) у здоровых лиц, а у пациентов с АГ более эффективен при высокой плазменной активности ренина.

Немаловажным и ценным в клинической практике преимуществом анализируемого нами препарата является уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка, что отражает снижение степени его гипертрофии, а значит, уменьшения риска развития тяжелой сердечно-сосудистой патологии, возникновения пороков сердца [9, 10].

Вероятно, обоснованность назначения алискирена при хронической почечной недостаточности (ХПН) подкрепляется его ренопротективными эффектами, которые обусловлены фармакокинетикой препарата и гемодинамическими эффектами. Препарат экскретируется преимущественно с желчью, а не с мочей, в связи с чем уменьшается фильтрационная нагрузка на поврежденные почечные клубочки. Наряду с этим, при снижении системного АД уменьшается повреждение почечного фильтра белковыми комплексами, что приводит к уменьшению альбуминурии. Данное предположение подтверждено результатами таких исследований, как AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria In Diabetes) [8], COOPERATE (Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in nondiabetic renal disease) [6].

С учетом важной роли активации РААС в патогенезе атеросклероза у пациентов с АГ целесообразность снижения его активности становится очевидной в качестве препарата для профилактики прогрессирования атеросклероза. Однако результаты исследования ALPINE свидетельствуют о статистически значимом увеличении объема стенки аорты, определяемого с помощью 3D-MPT-исследования грудного и брюшного отделов аорты, по

сравнению с плацебо (нормализованный общий объем стенки аорты ( $5,31 \pm 6,57$  мм vs  $0,15 \pm 4,39$  мм,  $P=0,03$ ) и процентный объем стенки аорты ( $3,37 \pm 2,96\%$  vs  $0,97 \pm 2,02\%$ ,  $P=0,04$ ) соответственно) [5].

Использование препаратов, влияющих на РААС, показано у женщин в период постменопаузы. Это связано с тем, что дефицит эстрогенов в постменопаузе играет ключевую роль в формировании АГ путем повышения тонуса симпатической нервной системы и активности РААС. Лечение алискиреном пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом и АГ сопровождалось достоверным снижением постпрандиального уровня глюкозы, снижением ригидности магистральных артерий и улучшением структурно-функциональных свойств сосудистой стенки [1].

Таким образом, показаниями к применению являются реноваскулярная АГ и ХПН, а также состояния, сопровождающиеся увеличением плазменной концентрации проренина (АГ, ассоциированная с гиперактивацией симпатической нервной системы, метаболический синдром в менопаузе у женщин).

К побочным эффектам алискирена относятся диспептические явления, кожная сыпь. По данным лабораторных исследований отмечается снижение гемоглобина и гематокрита на  $0,05$  ммоль/л и  $0,16\%$  соответственно; гиперкалиемия [4]. Также наиболее грозным осложнением является ангионевротический отек.

Противопоказаниями к применению данного препарата являются гиперчувствительность к действующему веществу препарата, ангионевротический отек в анамнезе при применении алискирена. Также к противопоказаниям относятся тяжелая ХПН, нефротический синдром, так как этот препарат не ликвидирует звенья патогенеза этих состояний; беременность, период лактации, детский возраст (до 18 лет).

К новым противопоказаниям с 2012 года отнесены использование алискирена в комбинации с ингибиторами АПФ и БРА у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов или нарушением функции почек ( $СКФ < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), что было доказано программой ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) [4]. В этом исследовании оценивались последствия добавления алискирена к терапии ингибитором АПФ или БРА у больных СД 2 типа. Причиной преждевременного завершения исследования стало отсутствие очевидной пользы от применения исследуемой стратегии, а также рост частоты нежелательных исходов в группе алискирена, в том числе относительное увеличение риска нефатального инсульта, повышение частоты почечных осложнений, гиперкалиемии и гипотензии. Необычное для препарата из группы антигипертензивных средств негативное влияние на риск инсульта авторы исследования объясняют спецификой

исследуемой популяции, состоявшей из больных с СД 2 типа, для которых характерно нарушение ауторегуляции мозгового кровотока.

**Выводы:**Прямой ингибитор ренина алискирен, очевидно, показан большинству категорий пациентов, страдающих АГ. Тем не менее, при развитии поражения почек алискирен может оказаться особенно эффективным с точки зрения предупреждения терминальной почечной недостаточности и улучшения прогноза больных. Алискирен проявляет более длительное терапевтическое действие по сравнению с гипотензивными препаратами других фармакологических групп.

#### **Литература:**

1. Сыволап В. В., Герасько М.П. Прямые ингибиторы ренина – новый подход в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом, поражением почек и менопаузой // Запорожский Медицинский Журнал. 2013. №2 (77). с.70-75.
2. Целуйко В.И. Алискирен: новая группа препаратов, новые возможности // Ліки України. 2009. №4 (130).с. 65-68.
3. Чазова И.Е., Фомин В.В. Прямой ингибитор ренина Алискирен – новые возможности защиты почек при артериальной гипертензии // Здоров'я України. 2001. №6 (259). с. 23.
4. Harel Z., Gilbert C., Wald R. The effect of combination treatment with aliskiren and blockers of the renin-angiotensin system on hyperkalaemia and acute kidney injury: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2012. Vol. 344. e. 42. p.1-13.
5. Mihai G., Varghese J., Kampfrath T. [et al.] Aliskiren effect on plaque progression in established atherosclerosis using high resolution 3D MRI (ALPINE): a double-blind placebo-controlled trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2013. Vol. 2(3). p. 1-13.
6. Nakao N., Yoshimura A., Morita H. [et al.] Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2003. Vol. 361. p. 117–124.
7. Nguyen G., Delarue F., Burcklé C., Bouzhir L., Giller T., Sraer J.D. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin // *J Clin Invest.* 2002. Vol. 109(11). p.1417-27.
8. Parving H., Persson F., Lewis J. B. [et al.] Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy // *New Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. p. 2433-2446.
9. Sidik N.P., Solomon S.D., Latini R. Effect of aliskiren in patients with heart failure according to background dose of ACE inhibitor: a retrospective analysis of the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) trial // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2011. Vol. 25(4). p. 315-321.

10. Solomon S.D., Appelbaum E., Manning W.J. [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. Vol. 119 (4). p. 530-537.