

ЛЕКАРСТВЕНА ИНФОРМАЦИЯ DRUG INFORMATION

ИМА ЛИ МЯСТО ALISKIREN В СЪВРЕМЕНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ?

Е. Манов и Н. Рунев

Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Медицински университет – София

WHAT IS THE PLACE OF ALISKIREN IN THE PRESENT TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION?

E. Manov and N. Runev

Department of Propedeutics of Internal Medicine, Medical University – Sofia

<p>Резюме:</p>	<p>Aliskiren е първият представител на новия клас перорални непептидни нискомолекулни директни ренинови инхибитори. Неговата ефективност и сигурност са потвърдени в големи проучвания като: ATMOSPHERE, ASTRONAUT и ALTITUDE. На 20.12.2011 година обаче проучването ALTITUDE е преустановено по препоръка на Data Monitoring Committee поради установено влошаване на бъбречната функция, хиперкалиемия, хипотония и увеличаване на случаите с нефатален инсулт с 0.6% според първоначалните данни. Тези резултати засягат един сравнително ограничен контингент пациенти, а именно – диабетици с АХ и умерена или тежка бъбречна дисфункция ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Обяснението им е комплексно и касае както известни несъвършенства в дизайна, така и факта, че при тази хемодинамично нестабилна група е добавена сериозната доза от 300 mg Aliskiren при вече установен добър контрол на артериалното налягане на фона на базисна терапия с АСЕ-И или АРБ. Логично е да се предположи, че именно така обусловената предиспозиция към хипотония, дължаща се на използваната висока доза Aliskiren, а не избраната форма на двойна блокада на РААС е причина за наблюдаваните резултати. Обобщението на данните от проведените многобройни клинични наблюдения сочи, че Aliskiren е ефикасен антихипертензивен медикамент, който може да бъде използван и в комбинация за постигане на двойна блокада на РААС при стриктно съблюдаване на коморбидността и внимателно прецизиране на подходящата дозировка. Проучването ALTITUDE не дискредитира напълно употребата на препарата в клиничната практика, а по-скоро оформя една негова категорична контраиндикация – да не се използва в комбинация с АСЕ-И или АРБ при пациенти със захарен диабет и бъбречна дисфункция.</p>
<p>Ключови думи:</p>	<p>Aliskiren, артериална хипертония, ренин-ангиотензин-алдостеронова система, директен ренинов инхибитор, антихипертензивна терапия, захарен диабет</p>
<p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p><i>Доц. Емил Манов, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, МУ, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, тел. 02 9230 281, GSM 0898 51 57 57</i></p>
<p>Summary:</p>	<p>Aliskiren is the first representative of a new class of orally active, non-peptide, low molecular weight, direct renin inhibitors. The efficiency and safety of this product have been assessed in various studies such as: ATMOSPHERE, ASTRONAUT and ALTITUDE. On December, 2011 the ALTITUDE study was discontinued on recommendation of the Data Monitoring Committee, due to pre-</p>

<p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>liminary data which showed worsening of the renal function, hyperkalemia, hypotension and increased incidence of nonfatal stroke by 0.6%. These results apply to a relatively limited quota of diabetic patients with arterial hypertension and moderate to severe renal dysfunction (eGFR \leq 60ml/min/1.73 m²). The explanation of these results is complex and has to do with some flaws in the study design as well as the fact that in this specific group of haemodynamically unstable patients, a maximal dose of 300 mg Aliskiren was added to the monotherapy with either ACEI or ARB in patients with already well-controlled blood pressure. It is logical to assume that this predisposition to hypotension is owed to the addition of the high dose of Aliskiren to the already controlled arterial hypertension, and not the result of the double blockade of the RAAS system. The summarized data of the numerous studies point that Aliskiren is an efficient anti-hypertensive drug that can also be used in combination with other blockers of the RAAS in order to reach a double RAAS blockade while strictly taking into consideration the comorbidity and adequate precision of the needed dose. The results of the ALTITUDE study do not totally undermine the use of the drug in everyday clinical practice; they just form one categorical contraindication, not to use it in patients with diabetes and renal dysfunction.</p> <p>Aliskiren, arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), direct renin inhibitor, antihypertensive treatment, diabetes mellitus</p> <p>Assoc. Prof. Emil Manov, M. D., Ph.D., Department of Functional Diagnosis, Clinic of Internal Medicine "Kirkovich", University Hospital "Aleksandrovska", 1, Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230 281, +359 898 51 57 57</p>
--	--

Артериалната хипертония (АХ) е значим сърдечно-съдов рисков фактор в световен мащаб [1, 2]. Въпреки големия избор от антихипертензивни медикаменти, сравнително малка част от пациентите с АХ достигат прицелните стойности на артериалното налягане (АН) [1, 2, 19]. Причините за тези тревожни данни са разнообразни и включват: недостатъчна ефективност, странични и нежелани лекарствени реакции, изчерпване на ефекта във времето на някои от лекарствата, неудобен прием, неблагоприятни лекарствени взаимодействия и т.н.

Основните класове медикаменти на първи избор за започване и провеждане на антихипертензивно лечение са: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-И), тиазидни диуретици, ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) и калциеви антагонисти [18, 20]. Тъй като ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) е ключов фактор в патогенезата на АХ, блокирането ѝ на различни нива се превърна в основа на съвременната антихипертензивна терапия [4, 21]. АСЕ-И, както и АРБ са утвърдени класове медикаменти, които според съвременните алгоритми на поведение при липса на контраиндикации са неотменна част от комплексното лечение на пациентите с АХ [10].

Нова насока на антихипертензивната терапия беше набелязана със синтеза на директните

ренинови инхибитори (ДРИ), които осъществяват своя ефект чрез свързване с висок афинитет и специфичност с каталитичния център на ренина и инхибиране на първото, скорост-лимитиращо стъпало от РААС – превръщането на ангиотензиногена в ангиотензин I [1, 20, 21].

Първите стъпки към директната ренинова инхибиция са направени през 70-те години на ХХ век с въвеждането на първия препарат за перорална употреба – Enalkiren [4]. Той е синтезиран през 1980 г. в лабораториите на Abbott. Почти едновременно се появяват и разработки на сходни продукти от Ciba Geigy и Hoffmann La Roche. Ограничената им гастроинтестинална резорбция с максимално постигната бионаличност от 2%, късият полуживот и незадоволителната ренин-инхибираща активност стават причина разработването им да бъде преценено като нерентабилно и безперспективно.

Първият представител на новия клас перорални непептидни нискомолекулни ДРИ е препаратът Aliskiren [1, 19]. Той е и единственият медикамент от този клас, преминал фаза III на клиничните изпитвания и одобрен за клинично приложение. Синтезиран е в лабораториите на компанията Ciba Geigy (сера Novartis). **През 2007 г. Aliskiren е утвърден от европейските и американски регулаторни власти за самостоятелна употреба или в комбинация с други класове медикаменти при пациенти с АХ. Той**

е удобен за приложение, тъй като се приема еднократно дневно. Обичайната използвана доза е 150 mg дневно, като при незадоволителен ефект, може да се достигне до 300 mg дневно. Поради двете възможни стъпки титрирането е изключително удобно дори и за амбулаторните практики. Възлагат му се големи надежди, тъй като непълното блокиране на РААС от АСЕ-И и АРБ води до съществено компенсаторно повишаване на циркулиращия активен ренин и ангиотензиновите пептиди. Това ограничава във времето терапевтичния потенциал на тези медикаменти, като се развива познатият на всички клиницисти „феномен на изчерпване на ефекта“. Научната общност възлага големи надежди, че с въвеждането на ДРИ ще бъде преодолян този недостатък на конвенционалната блокада на РААС. Като съвсем естествено продължение на очакванията се иницират редица проучвания, сравняващи антихипертензивния ефект и поносимостта на Aliskiren спрямо плацебо, тиазидни диуретици, АРБ, АСЕ-И и калциеви антагонисти. Основните получени резултати са обобщени в обширен метаанализ, публикуван от Zhenfeng Zheng и съавт. [5]. **Проведените три рандомизирани контролирани проучвания с общо 566 пациенти не установяват разлика по отношение на редуцията на систолното и диастолното артериално налягане (САН и ДАН) чрез Aliskiren и различни АРБ, използвани в половината от максимално допустимата доза.** Техният антихипертензивен ефект е съизмерим и според публикуваните общо пет проучвания върху 1955 пациенти, проведени с максималните разрешени дози на двата вида медикаменти. Приключили са общо 4 проучвания, сравняващи антихипертензивния ефект на комбинация от Aliskiren и АРБ спрямо монотерапия в максимална доза. Резултатите са еднопосочни и показват сигнификантно по-изразена редукция както на САН, така и на ДАН при пациентите, лекувани с двойната комбинация. **Направеният анализ не открива статистически значима разлика по отношение на наблюдаваните странични и нежелани лекарствени реакции между Aliskiren и АРБ, използвани в максимални дози.** Интересен факт е, че няма съществена разлика при неблагоприятните реакции и между групите, лекувани с комбинация от Aliskiren и АРБ и тези на монотерапия. Поданализите установяват дори, че сериозните нежелани събития имат сигнификантно по-ниска честота при пациентите на комбинирана антихипертензивна терапия.

Ефективността и сигурността на директния ренинов инхибитор Aliskiren са проверени в го-

леми проучвания, включващи пациенти със сърдечна недостатъчност: ATMOSPHERE, ASTRONAUT.

ATMOSPHERE (Aliskiren Trial of Minimizing OutcomeS for Patients with HEart failuRE) е проучване, проследяващо ефективността, профила на безопасност, болестността и смъртността при лечение с Aliskiren или комбинацията Aliskiren/Enalapril на пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (сistolна дисфункция и увеличен BNP). Предвидено е да приключи през август 2014 г. [6].

ASTRONAUT (Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes) е проучване, изследващо за период от 6 месеца показателите: ефикасност, безопасност, болестност и смъртност след приложение на Aliskiren, добавен към стандартната терапия на пациенти, хоспитализирани по повод остра декомпенсирана сърдечна недостатъчност [7]. ALTITUDE проследява ефекта на Aliskiren, добавен към базисна терапия с АСЕ-И или АРБ при пациенти със захарен диабет II тип, албуминурия, понижена гломерулна филтрация и установено сърдечно-съдово заболяване. На 20.12.2011 г. обаче проучването беше спряно по препоръка на Data Monitoring Committee [8]. Мотивите на регулаторния орган включват липса на полза от приложението му в изследваната група, както и съображения за сигурност поради наблюдаваното влошаване на бъбречната функция, хиперкалиемия, хипотония и увеличаване на случаите с нефатален инсулт с 0.6% според първоначалните данни в групата, лекувана с Aliskiren, спрямо пациентите, приемали плацебо. **На базата на тези резултати експертите препоръчват комбинацията от Aliskiren и АСЕ-И или АРБ да не се използва при пациенти с АХ и захарен диабет II тип с умерена или тежка бъбречна дисфункция ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) [8].** Интерпретацията им съвсем основателно събуди въпроси и около комбинирането на Aliskiren с АСЕ-И или АРБ в проучването ATMOSPHERE и в по-малка степен в ASTRONAUT, което вече е приключило. Тези притеснения са напълно основателни, тъй като средното САН на пациентите, включени в ALTITUDE, е 135 mm Hg, докато в ATMOSPHERE използваната доза Aliskiren в различните рамена е отново максималната (300 mg) при още по-ниско средно САН – 120 mm Hg. Пациентите със сърдечна недостатъчност на базата на систолна дисфункция са склонни към хипотензивни реакции, бъбречна дисфункция и хиперкалиемия. Потенциалните странични реакции на двойната блокада на РААС са предвидени и според дизайна още при началните им прояви пациентите не продължават в следващата фаза на лечението.

Благоприятният ефект на двойната блокада на РААС, но чрез АСЕ-И и АРБ, при пациенти със сърдечна недостатъчност е демонстриран в две други проучвания – CHARM и Val-HeFT [12, 13, 16]. Най-логичното обяснение за наблюдаваните положителни резултати е постигнатото медикаментозно противодействие на изявеното активиране на РААС, типично за синдрома на сърдечна недостатъчност. Хипотезата за позитивния ефект от двойната блокада на РААС, само че с Aliskiren, добавен към АСЕ-И или АРБ, при пациенти с АХ и сърдечна недостатъчност е вече тествана в пилотното проучване ALOFT [11, 14, 15]. В него се отчита благоприятен ефект след прибавянето на Aliskiren 150 mg дневно, обективно оценен чрез понижаване на BNP. Клинично значимо повишаване на серумните нива на K^+ и креатинин не е наблюдавано. Интересен факт е, че резултатите са сходни и в групата пациенти със захарен диабет II тип. Всички изложени данни дадоха основание на регулаторните експерти да разрешат продължаването на проучването ATMOSPHERE според предвидения план.

Резултатите от ALTITUDE се отнасят за един сравнително ограничен контингент пациенти, а именно – диабетици с АХ и умерена или тежка бъбречна дисфункция ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) [9]. Обяснението им е комплексно и касае както коментираните вече несъвършенства в дизайна, така и факта, че при тази деликатна и по презумпция хемодинамично нестабилна група е добавена сериозна доза от 300 mg Aliskiren при пациенти с вече установен добър контрол на АН при базисна терапия с АСЕ-И или АРБ (средното САН е 135 mm Hg). Логично е да се предположи, че именно така обусловената предиспозиция към хипотония, дължаща се на използваната висока доза Aliskiren, а не избраната форма на двойна блокада на РААС, е причина за наблюдаваните резултати и най-вече – за лекото повишаване на честотата на нефаталните инсулти и влошаването на бъбречната функция. Тези данни не бива да се преекспонират и отнасят емпирично към всички пациенти. **Съществува достатъчно доказателствен материал, че Aliskiren, използван в еднократен дневен прием, понижава ефективно АН при пациенти с лека до умерена хипертония [5].** Ефикасността му в дози от 150 mg и 300 mg е сходна с тази на АРБ, използвани респективно в средна и максимална доза. Обнадеждаващи са и резултатите, получени до момента от употребата му при пациенти с АХ и сърдечна недостатъчност [6, 14, 15]. Добавянето му към стандартна антихипертензивна терапия с АСЕ-И или АРБ не е показало значими

странични и нежелани реакции, освен при пациентите със захарен диабет и бъбречна дисфункция. Използването на комбинацията има изразен и траен антихипертензивен ефект и би следвало то да продължи при незадоволително или временно повлияване от монотерапия.

Проведени са множество клинични изследвания върху ефектите на Aliskiren. Трудно е всички те да бъдат обобщени в рамките на този материал, но си заслужава да отбележим и резултатите от собствения ни опит. Проведеното в Катедра по пропедевтика на вътрешните болести при МУ – София, контролирано наблюдение по протокол установи, че приложен към стандартна терапия при пациенти с недостатъчно контролирана АХ и диастолна дисфункция, медикаментът води до трайно стабилизиране на АН, както и до подобряване на миокардната функция, оценена ехокардиографски чрез глобален лонгитудинален strain при много добър профил на безопасност [3].

В заключение можем да обобщим, че първият представител на новия клас перорални непептидни нискомолекулни директни ренинови инхибитори Aliskiren е ефикасен антихипертензивен медикамент. Ефектът му е съизмерим с този на прилаганите в клиничната практика АСЕ инхибитори и АРБ. Може да бъде използван като монотерапия при лека и умерена хипертония, но също и в комбинация при стриктно съблюдаване на коморбидността и внимателно прецизиране на подходящата дозировка. **Проучването ALTITUDE не дискредитира напълно употребата на препарата в клиничната практика, а по-скоро оформя една негова категорична контраиндикация – да не се използва в комбинация с АСЕ-И или АРБ при пациенти със захарен диабет и бъбречна дисфункция.** При всички останали пациенти с АХ в негово лице разполагаме с оригинална терапевтична алтернатива, от която не бива да се отказваме. Предстои да разберем и интерпретираме резултатите от ATMOSPHERE, които ще допълнят познанията ни върху неговата ефикасност, профила на безопасност и възможните аспекти на приложение.

Библиография

1. Т о р б о в а , С. Алискирен: първият ренинов инхибитор за терапевтично приложение. – Българска кардиол., 16, 2009, № 3, 5-11.
2. Н а й д е н о в , Ст. и Т. Донова. Таргетни органични увреждания при артериална хипертония и избор на лечение. – Наука кардиология, 1, 2010, 35-40.
3. М а н о в , Е., R. Shabani, St. Naydenov, N. Runev and T. Donova. Effects of aliskiren on blood pressure and myocardial function, assessed by global longitudinal strain in pa-

- tients with arterial hypertension and diastolic dysfunction. – *Folia Medica*, 54, 2012, № 3, 30-34.
4. Gross, F., J. Lazar et H. Orth. Inhibition of the renin-angiotensinogen reaction by pepstatin. – *Science*, 175, 1971, 656.
 5. Zhenfeng Zheng et al. A systematic review and meta-analysis of aliskiren and angiotensin receptor blockers in the management of essential hypertension. – *J. RAAS*, 12, 2011, 102.
 6. Krum, H., B. Massie et W. T. Abraham. ATMOSPHERE Investigators. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (ATMOSPHERE) study. – *Eur. J. Heart Fail.*, 13, 2011, 107-114.
 7. ASTRONAUT investigators and study coordinators. Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). – *Eur. J. Heart Fail.*, 13, 2011, 100-106.
 8. Novartis Speaker Portal; December 20, 2011, 9:15:42; AM CST; Subject: Urgent message about Aliskiren Speaker Programs.
 9. McMurray, J. J. et al. Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE. – *Eur. J. Heart Fail.*, 14, 2012, 341-343.
 10. Reboldi, G. et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. – *J. Hypertens.*, 29, 2011, 1253-1269.
 11. McMurray, J. J., B. Pitt et R. Latini. Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. – *Circ. Heart Fail.*, 1, 2008, 17-24.
 12. Anand, I. S., K. Bishu et T. S. Rector. Proteinuria, chronic kidney disease and the effect of an angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with moderate to severe heart failure. – *Circulation*, 120, 2009, 1577-1584.
 13. Cohn, J. N. et G. Tognoni. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. – *N. Engl. J. Med.*, 345, 2001, 1667-1675.
 14. Sidiq, N. P., S. D. Solomon et R. Latini. 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.*, 25, 2011, 315-321.
 15. Maggioni, A. P. et al. Efficacy and tolerability of aliskiren added to optimized medical therapy in diabetic patients with heart failure. – *Eur. Heart J.*, 29, 2008, Suppl. 1, 255-503.
 16. McMurray, J. J., J. Ostergren et K. Swedberg. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. – *Lancet*, 362, 2003, 767-771.
 17. Dahlöf, B. et al. Aliskiren, a direct renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy and excellent tolerability independent of age or gender in patients with hypertension. – *J. Clin. Hypertens.*, 9, 2007, Suppl. A, A157, P-376.
 18. McMurray, J. et al. Effects of the oral direct renin inhibitor Aliskiren in patients with symptomatic heart failure. – *Circulation Heart Failure*, 1, 2008, 17-24.
 19. Muller, D. et F. Luft. Direct renin inhibition with Aliskiren in hypertension and target organ damage. – *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 1, 2006, 221-228.
 20. Weber, M. et T. Giles. Inhibiting the renin-angiotensin system to prevent cardiovascular diseases: do we need a more comprehensive strategy? – *Rev. Cardiovasc. Med.*, 7, 2006, 45-54.

Постъпила за печат на 1 март 2013 г.