



# Директна ренинова инхибиция с алискирен при пациенти с артериална хипертония и наднормено тегло или затлъстяване

Доц. Даниела Попова,  
УМБАЛ „Царица Йоана-ИСУЛ“

Делът на пациентите с хипертония и наднормено тегло или затлъстяване нараства постоянно през последните години. Приема се, че 75% от пациентите със затлъстяване страдат от хипертония, но само 20% от тях постигат контрол на артериалното налягане (САН/ДАН <140/90 mmHg).<sup>1</sup> Следователно е налице ясна нужда от нови терапевтични възможности за тези пациенти. Настоящите указания в областта на артериалната хипертония<sup>2</sup> не предоставят ясни и конкретни насоки за лечение на тази популация пациенти, а данните от големи клинични проучвания, агресиращи този проблем, са недостатъчни. Известен е фактът, че подлежащите патофизиологични механизми на хипертонията при пациенти с нормално и наднормено тегло се различават.

Хипертонията, свързана със затлъстяване, включва най-вече повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС),<sup>3, 4</sup> увеличен обем на течности и увеличен сърдечен дебит<sup>5-7</sup> и в много по-малка степен – системна вазоконстрикция. Следователно комбинацията от ниска доза тиазиден диуретик с инхибитор на РААС може да се разглежда като подходящ терапевтичен подход.<sup>8</sup> Потискането на РААС може да намали ефекта от контрарегулаторното повишаване на освобождаването на ренин от бъбреците, което се случва в отговор на недостиг на натрий и по този начин допълнително повишава антихипертензивния ефект на диуретичното лечение.<sup>9</sup>

Алискирен е първият представител на класа на директните ренинови инхибитори (ДРИ), първият нов клас антихипертензивни средства през последните повече от десет години.<sup>10, 11</sup> Той инхибира РААС в мястото на активиране, като блокира превръщането на ангиотензиноген (АТГ) в ангиотензин I (АНГ I). Антихипертензивната ефективност на алискирен е доказана в редица двойно-слепи рандомизирани клинични проучвания, както като монотерапия, така и

в комбинация с различни класове антихипертензивни медикаменти.<sup>12</sup>

Алискирен е оценен за безопасност при над 7800 пациенти. Лечението с медикамента в дози до 300 mg дневно води до обща честота на нежеланите лекарствени реакции (НР), подобна на тази при плацебо. НР като цяло са леки и преходни по характер и само в редки случаи са налагали прекратяване на лечението. Най-честата нежелана реакция е диарията.<sup>12</sup>

В клинични проучвания е доказано, че добавянето на алискирен към хидрохлоротиазид (НСТЗ) при пациенти с хипертония води до по-нататъшно понижение на АН, без негативен ефект по отношение безопасността и поносимостта при лекуваните пациентите.<sup>13</sup> Освен това, потенциалната хипокалиемия в резултат на лечението с хидрохлоротиазид се намалява при комбинирането му с алискирен.<sup>13</sup>

Описаният ефект може да намали риска от тиазид-индуцирана глюкозна непоносимост, тъй като ниските нива на калия при лечение с диуретик са свързани с повишена концентрация на плазмената глюкоза.<sup>14</sup> Други клинични проучвания са показали, че алискирен притежава антихипертензивна ефективност, сравнима или по-добра от тази на АСЕ-инхибиторите и ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ),<sup>15-17</sup> при много добър профил на поносимост.<sup>18</sup>

В многоцентрово рандомизирано двойно-слепо проучване е изследван ефектът от добавяне на алискирен 150 mg, ирбесартан 150 mg или амлодипин 5 mg (с последващо удвояване на дозите след 4 седмици) при пациенти (n=560) с хипертония (САН: 95 – 109 mmHg) и затлъстяване (ИТМ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) и незадоволителен ефект от 4-седмично лечение хидрохлоротиазид (НСТЗ) 25 mg като монотерапия. Средният ИТМ на пациентите в проучването е бил 34.4 kg/m<sup>2</sup>, като приблизително 1/2 са с ИТМ  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, което означава втора степен (ИТМ 35–39.9 kg/m<sup>2</sup>) или трета степен

(ИТМ  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) затлъстяване.<sup>19</sup>

Добавянето на алискирен 150 mg за период от 4 седмици води до значителна допълнителна редуция на АН (САН/ДАН) с 4.4/2.5 mm Hg в сравнение с пациентите, които продължават да приемат HCTZ като монотерапия. Повишаването на дозата на алискирен до 300 mg за още 4 седмици увеличава терапевтичната разлика до 7.2/4.0 mm Hg. Допълнителното понижаване на АН чрез комбинирането на алискирен и HCTZ почти удвоява степенята на контрол на АН при пациенти със затлъстяване на 12 седмици (58.4% спрямо 33.3% с HCTZ монотерапия). Антихипертензивният ефект на алискирен е сходен с този, наблюдаван при лечение с ирбесартан и амлодипин. Освен това комбинирането с алискирен води до потискане на повишената плазмена ренинова активност (ПРА), предизвикана от HCTZ, докато ирбесартан и амлодипин я повишават допълнително.<sup>19</sup>

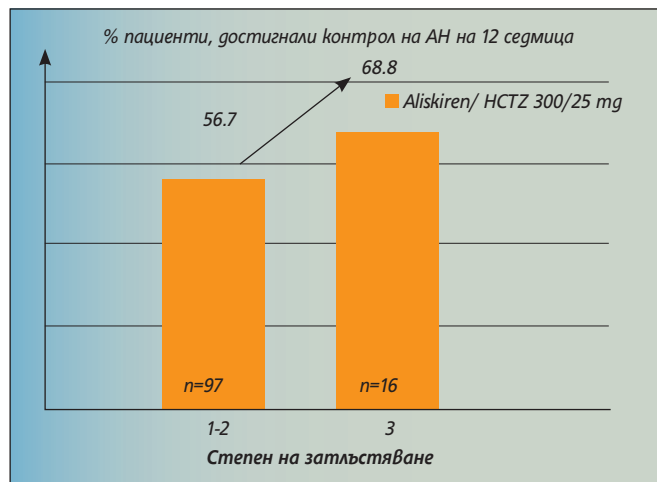
Резултатите от това проучване съответстват на находките от 8-седмично, плацебо-контролирано проучване за комбинацията алискирен/HCTZ при пациенти с лека до умерена хипертония (от които 40% със затлъстяване) и потвърждават добрата антихипертензивна ефективност на комбинацията алискирен и HCTZ.<sup>13</sup>

Добавянето на алискирен към текущо лечение с HCTZ е било добре поносимо и не е било свързано с повишена честота на нежелани събития в сравнение с HCTZ монотерапия. Комбинацията амлодипин/HCTZ е довела до значимо повишена честота на периферния оток спрямо всички останали групи лечение. Периферният оток е чест нежелан ефект на високите дози амлодипин (10 mg).<sup>20</sup> Честотата на абнормните лабораторни стойности е най-общо ниска и в 4-те групи.<sup>19</sup>

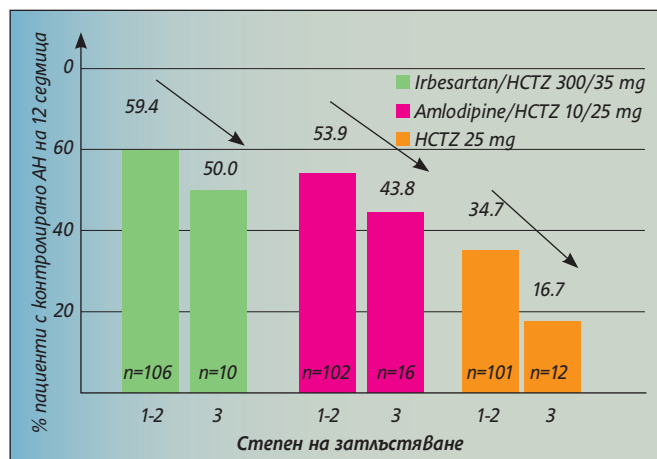
Хипокалиемията е известен нежелан ефект на лечението с HCTZ, но честотата на понижените нива на калий  $< 3.5$  mmol/L е била по-висока за комбинацията с амлодипин. Повишените нива на калий (нежелан ефект на инхибиторите на РААС) са били най-чести за комбинацията алискирен/HCTZ в сравнение с другите групи, но не са били клинично значими.<sup>19</sup>

Наблюдаваната в проучването редуция на АН е сходна за комбинациите на алискирен, ирбесартан и амлодипин с HCTZ. Дихидропиридиновите калциеви антагонисти обаче могат да повишат активността на симпатиковата нервна система (установен фактор за свързаното с наднормено тегло повишение на АН). Освен това, повишената честота на периферните отоци при лечение с комбинацията амлодипин/HCTZ значително ограничава ползите на КА при пациенти със затлъстяване.<sup>19</sup>

Екстремното затлъстяване (трета степен, ИТМ  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) е свързано с повишена смъртност в сравнение със затлъстяване първа и втора степен. Над 70% от пациентите с масивно затлъстяване са с хипертония, като контролът на АН се постига много трудно, а необходимостта от увеличаване на броя на антихипертензивните медикаменти нараства с увеличаване на ИТМ.<sup>21</sup>



В анализ на гореспоменатото проучване, обхващащ 54 пациенти с трета степен затлъстяване (ИТМ  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>), е установено, че на 12 седмици (край на проучването) комбинацията алискирен/HCTZ осигурява значително по-голяма степен на контрол на АН при пациентите, отколкото комбинацията амлодипин/HCTZ ( $p < 0.05$ ) и плацебо/HCTZ ( $p < 0.01$ ). Нещо повече, степента на контрол на АН с алискирен/HCTZ е по-голяма при пациенти с трета степен затлъстяване (68.8%), отколкото при тези с първа и втора степен (56.7%).<sup>21</sup>



Обратно на това, комбинациите амлодипин/HCTZ, ирбесартан/HCTZ и плацебо/HCTZ показват по-ниска степен на контрол на АН при пациенти с трета степен затлъстяване спрямо тези с по-леко затлъстяване.<sup>21</sup>

Централното затлъстяване, по отношение на непрекъснато нарастващата му честота и тежестта на неговите усложнения, понастоящем се превръща в основен проблем на общественото здраве.<sup>22</sup> То е част от метаболичния синдром, който асоциира инсулинова резистентност, повишено кръвно налягане и дислипидемия и е свързан с повишена честота на коронарна болест на сърцето и диабет. Ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) и нейният основен ефектор ANG II, произведен от ATG под действието последователно на ренин и ACE (ангиотензин-конвертиращ ензим), са замесени в развитието на хипертонията и инсулиновата резистентност при лица



със затлъстяване, главно чрез взаимодействия с AT1 рецептора за ANG II.

В действителност, нивата на циркулиращия ATG са увеличени при пациенти със затлъстяване<sup>23</sup> и следователно фармакологичната блокада на РААС в допълнение към понижаване на артериалното налягане, би могла да забави или предотврати развитието на инсулинова резистентност и диабет.<sup>24</sup> Наскоро е показано, че ATG се произвежда и на места в човешкото тяло, различни от черния дроб, най-вече в мастната тъкан,<sup>25</sup> и може да допринесе за на увеличаване циркулиращия пул на ATG и ANG II.<sup>26</sup> Интересен факт, установен напоследък, е че мастната тъкан е в състояние да произвежда ATG и да го преобразува в ANG II, като последният, постъпвайки в циркулацията, повишава нивата на общия ANG II.<sup>27</sup>

Тъй като мастната тъкан синтезира двата ANG II рецепторни субтипове, то мастно-тъканната РААС може да се разглежда като самостоятелен ендокринен орган, повлияващ растежа и диференциацията на адипоцитите и секрецията на адипокини. Ин витро в клетки от гризачи е доказано, че ANG II предизвиква диференциация на адипоцитите чрез синтез на простаглицин<sup>28-30</sup> и регулира положително клетъчната прогресия от преадипоцити и адипоцитната физиология.

Наскоро идентификацията и клонирането на функциониращ ренинов рецептор (RenR) отваря нови перспективи за ролята на тъканната РААС. Този рецептор е мембранно-свързан и е експресиран в голяма степен в сърцето, мозъка, плацентата и в по-малка степен

в бъбреците и черния дроб. Имунохистохимични проучвания позволяват идентифицирането на локализацията на рениновия рецептор, а именно в мезангиума на гломерулите и в субендотела на коронарните и бъбречните артерии.<sup>31</sup> Свързването на ренина с неговия рецептор предизвиква четирикратно увеличаване на каталитичната му активност (конверсия на AGT до ANG I) и задействане на вътреклетъчни сигнални пътища (активиране на митоген-активирани протеинкинази MAPK – ERK1 и ERK2). Експресията на рецептора е повишена във висцералната мастна тъкан, което предполага, че той може да играе роля в патогенезата на хипертонията при лица със затлъстяване. Рениновият рецептор в мастната тъкан е функциониращ, т.е. в състояние да свързва ренина.<sup>31</sup> Алискирен от своя страна се свързва с активния център на ренин и проренин и следователно би могъл да инхибира активността им в тъканите.<sup>32</sup>

Въпреки че до този момент не са известни благоприятните ефекти на алискирен върху смъртността и сърдечно-съдовата заболяемост и уврежданията на таргетните органи,<sup>12</sup> изложените данни показват, че комбинацията на директния ренинов инхибитор с диуретика хидрохлоротиазид може да се разглежда като подходяща и ефективна терапевтична опция при трудната за лечение популация от пациенти със затлъстяване, артериална хипертония и свързактивирана РААС.

Статията се издава със съдействието на Novartis.

### Книзопис

1. Bramlage P et al., Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens* 2004; 17:904–910.
2. Chobanian AV et al., Seventh report of the JNC on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206–1252.
3. Tuck ML et al., The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *NEJM* 1981; 304:930–933.
4. Engeli S et al., Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005; 45:356–362.
5. Messerli FH et al., Obesity and essential hypertension. Hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion, and plasma renin activity. *Arch Intern Med* 1981; 141:81–85.
6. Hall JE et al., Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. *Hypertension* 1993; 22:292–299.
7. Mikhail N et al., Obesity and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 42:39–58.
8. Jordan J et al., Hemodynamic and metabolic responses to valsartan and atenolol in obese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23:2313–2318.
9. Waeber B et al., Combination therapy with ACE inhibitors/angiotensin II receptor antagonists and diuretics in hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1:43–50.
10. Wood JM et al., Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308:698–705.
11. Nussberger J et al., Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension* 2002; 39:E1–E8.
12. Aliskiren Summary of Product Characteristics, EMA 22.11.2011
13. Villamil A et al., Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25:217–226.
14. Zillich AJ et al., Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48:219–224.
15. Uresin Y et al., Aliskiren, a novel renin inhibitor, has greater BP lowering than ramipril and additional BP lowering when combined with ramipril in patients with diabetes and hypertension [abstract]. *J Hypertens* 2006; 24:269.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.