

Кирены — прямые ингибиторы ренина — новый класс лекарственных средств. Потенциальные возможности клинического применения

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме. В обзоре обсуждаются вопросы клинического применения прямых ингибиторов ренина. Рассматриваются фармакокинетические и фармакодинамические характеристики алискирена, относящегося к этому классу лекарственных средств. Приводятся результаты основных экспериментальных и клинических исследований по применению алискирена.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, алискирен, фармакокинетика, фармакодинамика, лечение, органопротекция.

Согласно классическим представлениям, ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет ключевую роль в регуляции уровня артериального давления (АД) и водно-электролитного баланса (Dzau V.J., 2001). Результаты исследований последних десятилетий свидетельствуют о большом значении повышения активности РАС в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН), хронических заболеваниях почек, системном атеросклерозе (Ruggenenti P. et al., 1999; Flather M.D. et al., 2000; Turnbull F., 2003). Кроме того, РАС непосредственно участвует в процессах роста и дифференцировки тканей, модуляции процессов воспаления и апоптоза, а также потенциации синтеза и секреции целого ряда нейрогуморальных субстанций (McMurray J.V., 2000; Dzau V.J., 2001). Основным кондуктором, обеспечивающим практически все известные эффекты РАС, является ангиотензин II. Последний реализует свои тонические влияния посредством стимуляции специфических рецепторов. Установлено, что активация AT_1 - и AT_2 -рецепторов приводит к противоположным результатам. AT_1 -рецепторы обуславливают вазоконстрикторный эффект, стимулируют освобождение вазопрессина, альдостерона, эндотелина, норадреналина, кортикотропин-релизинг фактора. Физиологическая роль AT_3 -, AT_4 - и AT_x -рецепторов продолжает изучаться (Atlas S.A., 2007).

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлено, что ангиотензин II способствует накоплению коллагенового матрикса, продукции цитокинов, адгезивных молекул, активации внутриклеточной сигнальной системы (multiple intracellular signaling cascades) посредством стимуляции киназы митоген-активирующего протеина (mitogen-activated protein — MAP), киназы тирозина и различных факторов транскрипции (Morsing P. et al., 1999).

Результаты многочисленных исследований подтверждают участие активации РАС в процессах ремоделирования сердца. Так, большое значение придается участию ангиотензина II в процессах формирования патологической гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), которая связана не только с увеличением массы миокарда, но и ассоциируется с качественными изменениями в кардиомиоците и накоплением внеклеточного коллагенового матрикса (Anderson P.W. et al., 1993; Aoki H. et al., 1998). Ангиотензин II непосредственно способствует повышению экспрессии генов фетального фенотипа (Everett A.D. et al., 1994), таких как гены тяжелых цепей β -миозина, скелетного α -актина, предсердного натрийуретического фактора. Повышение экспрессии фетальных изоформ контрактильных протеинов приводит к повышению массы ЛЖ (Geisterfer A.A. et al., 1988) с последующим снижением в начале релаксационной, а затем и тотальной насосной функции сердца (Duff J.L. et al., 1992). Кроме того, ангиотензин II способствует экспрессии «immediate-early» или «фетальных» генов, таких как *jun B*, *egr-1*, *c-myc*, *c-fos*, *c-jun*, ответственных за интенсивность внутриклеточного протеинсинтеза (Baker K.M. Aceto J.F., 1990). И хотя роль активации этих генов до конца не изучена, многие исследователи связывают повышение их экспрессии с нарушением внутриклеточного сигнального каскада и активизацией фетального типа обмена веществ (Zou Y. et al., 1998).

Установлено, что ангиотензин II может играть центральную роль и в процессах ремоделирования артерий, интенсификации оксидантного стресса и апоптоза (Yamada T. et al., 1996). Кроме того, ангиотензин II может принимать участие в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии (Tan L.B. et al., 1991; Simon G. Altman S., 1992), СН (Weber K.T., 1997), атеросклеротического поврежде-

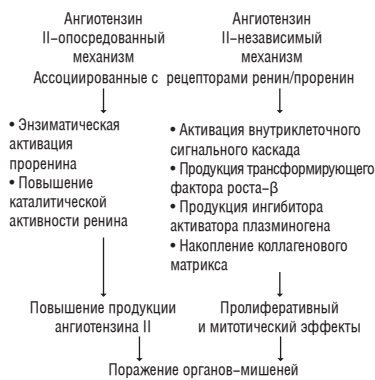
ния сосудов (Dostal D.E. et al., 1996; Berk B.C., Corson M.A., 1997), диабетической и недиабетической нефропатии (Wolf G., Ziyadeh F.N., 1997; Border W.A., Noble N.A., 1998), ангиопатии при сахарном диабете (СД) (Border W.A., Ruoslahti E., 1992; Border W.A., Noble N.A., 1998), эклампсии беременных, болезни Альцгеймера и многих других заболеваниях (Timmermans P.B. et al., 1993; Unger T., 2001).

Необходимо отметить, что неблагоприятное влияние ангиотензина II в отношении прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний осуществляется независимо от его вазопрессорного эффекта (Bauer J.H., Reams G.P., 1995). Вместе с тем участие большинства молекулярных и клеточных механизмов РАС в прогрессировании кардиоваскулярных заболеваний подтверждено в экспериментальных исследованиях или *in vitro*. В этой связи клиническое и прогностическое значение многих из них еще придется установить (Schwartz K. et al., 1993; Schunkert H. et al., 1995).

Таким образом, ангиотензин II представляется центральным звеном в сложном каскаде активации РАС, оказывающей негативное влияние на структурные и функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем секреция ренина является первым и важнейшим этапом в повышении синтеза ангиотензина I, ангиотензина II и других продуктов каскада РАС в целом (Skeggs L.T. et al., 1957). Причем реализация всех последующих эффектов РАС модулируется влиянием ренина на специфические рецепторы (Nguyen G. et al., 1996; Kim S., Iwao H., 2000). Последние представлены не только в мезангиальной ткани почек, как это предполагалось ранее, но и в субэндотелии артерий, в том числе ренальных и коронарных (Azizi M. et al., 2006). Ренин обладает высокой аффинностью к формированию специфической связи с собственными рецепторами. Связанный

с рецептором ренин индуцирует серию внутриклеточных процессов, результатом которых является повышение образования ангиотензина II (Nguyen G. et al., 2002). Необходимо отметить, что описанный тип рецепторов обладает способностью связывать и проренин с последующей реализацией процессов каталитической активности ренина и индукции синтеза ангиотензина II (схема 1). В настоящее время установлено, что проренин является мощным предиктором возникновения микрососудистых осложнений при СД, хотя механизм, лежащий в основе этого процесса, до конца не ясен (Fisher N.D., Hollenberg N.K., 2005). В этой связи ограничение активности компонентов РАС рассматривается как эффективный способ медикаментозного вмешательства в прогрессирование кардиоваскулярных и ренопурехиматозных заболеваний (Siamopoulos K.C., Kalaitzidis R.G., 2008).

СХЕМА 1



Необходимо отметить, что в последние годы фармакологический контроль за активностью РАС осуществлялся в направлении ограничения продукции ангиотензина II за счет ингибирования ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокады рецепторов ангиотензина II и альдостерона, а также благодаря ограничению секреции ренина, преимущественно путем использования блокаторов бета-адренорецепторов (Brunner H.R. et al., 1974; Stanton A., 2003; Watanabe T. et al., 2005). В то же время многочисленные исследования показали, что адекватное снижение активности РАС скорее постулируется, чем реально достигается (Zaman M.A. et al., 2002). Установлено, что применение ингибиторов АПФ (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) часто ассоциируется с активацией альтернативных путей активации РАС. Так, для иАПФ это сопряжено с повышением активности тканевых химаз и протеаз, а также секреции ренина и альдостерона, а для БРА проявляется в увеличении синтеза ангиотензина II и альдостерона без соответствующего увеличения пула эндогенного брадикинина (Nussberger J. et al., 2002; Azizi M. et al., 2004). В клиническом смысле этот фено-

мен проявляется в так называемом «ускальзывании» (escape phenomenon) антигипертензивного и органопротекторного эффектов блокаторов РАС при их длительном применении. К попыткам преодоления указанного феномена относятся использование комбинаций иАПФ + БРА, иАПФ + блокатор бета-адренорецепторов, иАПФ + спиронолактон (эплеренон). Появление прямых ингибиторов ренина (ПИР), способствующих снижению секреции последнего и ограничивающих интенсивность продукции ангиотензина II, стала рассматриваться как возможный способ достижения более полного контроля за активностью РАС и преодоления escape phenomenon (Brown M.J., 2008).

Кирены — новый класс антигипертензивных лекарственных средств

Первые ПИР (эналкирен, ремикрен, занкирен) синтезированы в середине 70-х годов XX ст. (Gross F. et al., 1972), а клинические результаты, касающиеся их применения у здоровых волонтеров и пациентов с АГ, стали доступными с конца 80-х годов (Segall L. et al., 2008). Вместе с тем исследователи столкнулись с рядом трудностей, преимущественно связанных с чрезвычайно низкой биодоступностью ПИР в желудочно-кишечном тракте (<2%), коротким периодом полужизни и низкой стабильностью компонентов в таблетированной форме, что существенно ограничивало терапевтический потенциал киренов вообще (Rongen G.A. et al., 1995; Staessen J.A. et al., 2006). В этой связи в течение достаточно длительного времени кирены не рассматривались как перспективный класс антигипертензивных лекарственных средств, тем более что 90-е годы XX ст. являлись периодом расцвета иАПФ, а конец тысячелетия — БРА (Jensen C. et al., 2008). Первый успех к киренам пришел только после синтеза CGP 60536 — непептидного низкомолекулярного ингибитора ренина, пригодного для приема внутрь, получившего название алискирена (Wood J.M. et al., 2003). К настоящему времени препарат прошел все этапы клинических испытаний (Wood J.M. et al., 2003) и с апреля 2007 г. рекомендован для лечения АГ в США и странах Евросоюза (Daugherty K.K., 2008; Siamopoulos K.C., Kalaitzidis R.G., 2008).

Фармакокинетические и фармакодинамические эффекты алискирена

Алискирен обладает благоприятными физико-химическими свойствами, включающими высокую растворимость (>350 мг/мл при pH 7,4) и гидрофильность, что существенно улучшает биодоступность препарата (Wood J.M. et al., 2003). В экспериментальных условиях установлено, что после приема первой дозы пик концентрации в плазме крови достигается через 1–2 ч, биодоступность

находится в пределах 16,3%, а период полужизни составляет 23 ч (Wood J.M. et al., 2005). У здоровых волонтеров фармакокинетические качества препарата оценивались в диапазоне доз от 40 до 1800 мг/сут (Azizi M. et al., 2006). Оказалось, что концентрация в плазме крови алискирена прогрессивно возрастает после приема ранжированных доз 40–640 мг/сут, достигая максимума через 3–6 ч. Средний период полувыведения составляет 23,7 ч, причем стабильность содержания алискирена наблюдается в плазме крови через 5–8 дней постоянного приема (Nussberger J. et al., 2002). Кроме того, исследователи отметили способность препарата к умеренной кумуляции при применении в высоких дозах, а также наличие прямой зависимости уровня биодоступности от приема пищи (Azizi M. et al., 2006). Необходимо отметить, что фармакокинетические характеристики алискирена не зависят от гликемии натощак и концентрации в плазме крови гликолизированного гемоглобина (Zhao C. et al., 2006). Кроме того, препарат проявляет сопоставимый кинетический профиль у представителей различных рас и этнических групп (Vaidyanathan S., Jermainy J. et al., 2006). Алискирен умеренно связывается с протеинами плазмы крови, причем интенсивность этого взаимодействия не зависит от его концентрации в плазме крови (Azizi M. et al., 2006). Элиминация препарата осуществляется в неизменном виде преимущественно с желчью, экскреция с мочой составляет <1% (de Gasparo M. et al., 1989). Особенностью препарата является низкая конкурентность с другими лекарственными средствами за связь с белками плазмы крови и отсутствие необходимости в деградации на цитохромах системы P450. Алискирен в широком диапазоне доз не оказывает клинически значимого влияния на метаболизм варфарина, ловастатина, атенолола, цефекоксиба, циметидина, дигоксина (Dieterle W. et al., 2004; Dieterle W. et al., 2005; Dieterich H. et al., 2006), метформина, пиоглитазона и фенофибрата (Vaidyanathan S. et al., 2008). Кроме того, препарат в дозе 300 мг/сут внутрь не изменяет фармакокинетический профиль других антигипертензивных лекарственных средств, таких как рамиприл (10 мг/сут), амлодипин (10 мг/сут), вальзартан (320 мг/сут), гидрохлоротиазид (25 мг/сут) (Vaidyanathan S. et al., 2006). Вместе с тем кетоконазол и аторвастатин при одновременном применении с алискиреном способствуют достоверному повышению концентрации последнего в плазме крови (Vaidyanathan S. et al., 2008).

Алискирен представляет собой высокоселективный непептидный ингибитор синтеза ренина, превосходящий в этом отношении других представителей этого класса (Kleinbloesem C.H. et al., 1993; Menard J. et al., 1995; Rongen G.A., et al., 1995). Препарат не оказывает дополнительное ингибирующее влияние на другие аспартатные пептидазы, такие как катеп-

син D и пепсин, ни в экспериментальных, ни в клинических условиях (Wood J.M. et al., 2003). Причем алискирен приводит к достаточно значительной блокаде секреции ренина даже в относительно низких дозах и ограниченной биодоступности (Ganten D. et al., 1992; Fukamizu A. et al., 1993). Установлено, что алискирен способен аккумулироваться в секреторных гранулах, содержащих ренин, приводя к снижению активности последнего, а также приводит к дозозависимому связыванию плазменного проренина (Batenburg W.W., Danser A.J., 2008; Krop M. et al., 2008). Кроме того, алискирен препятствует связыванию ренина и проренина на специфических рецепторах (Schefe J.H. et al., 2008), тормозя продукцию ангиотензина II за счет ренин-опосредованных и рениннезависимых механизмов (Gad-dam K.K., Oparil S., 2008).

Ранние исследования первой и второй фазы показали, что препарат способствует эффективной блокаде PAC и дозозависимому предотвращению повышения уровня системного АД (Nussberger J. et al., 2002). Так, у здоровых волонтеров препарат при однократном приеме по сравнению с плацебо приводит почти к 80% редукции исходной концентрации ангиотензина II, хотя содержание ренина в плазме крови при этом снижается более чем в 10 раз. Увеличение времени наблюдения с 1 до 8 дней при продолжении постоянного приема алискирена способствовало сохранению глубокой блокады PAC за счет редукции плазменного пула ангиотензина II на 75% исходного уровня. В дозе 160 мг/сут алискирен оказывает такое же депрессирующее влияние на концентрацию в плазме крови ангиотензина II, как и иАПФ эналаприл в дозе 20 мг/сут. Кроме того, в дозе >80 мг/сут препарат способствует существенному регрессу содержания альдостерона в плазме крови. Необходимо отметить, что алискирен практически не снижает уровень АД у здоровых лиц (Nussberger J. et al., 2002), а в когорте пациентов с АГ более эффективен при высокой плазменной активности ренина (ПАР) (Sealey J.E., Laragh J.H., 2008).

В когорте пациентов с АГ на протяжении 4 нед терапии алискирен в дозе 75 мг/сут приводил к редукции ПАР на 34±7% исходного уровня, после повышения дозы до 150 мг/сут способствовал снижению ПАР на 27±6% к исходу 8-й недели постоянного приема (Wood J.M. et al., 2003). Необходимо отметить, что первоначальное значительное снижение активности ренина в плазме крови сопровождается постепенным его повышением, не достигающим исходного уровня (Abassi Z. et al., 2008). Важно, что этот феномен не сопровождается потерей антигипертензивного эффекта препарата (Nussberger J. et al., 2002; Wood J.M. et al., 2003). Тем не менее возможность реализации феномена «ускальзывания» секреции ренина из-под влияния алискирена привела к необходимости продолжения исследований в направлении оценки перспектив эффективности комбинации ПИР и БРА, также

способных редуцировать активность ренина в плазме крови. Так, в небольшом пилотном перекрестном исследовании установлено, что алискирен в дозе 300 мг/сут превосходит вальсартан в дозе 160 мг/сут в отношении редукции активности ренина в плазме крови. Вместе с тем комбинация алискирена и вальсартана в половинных суточных дозах оказалась предпочтительней перед изолированным применением каждого из препаратов по способности блокировать активность PAC. Это выразилось в более глубоком снижении не только ПАР, но и уровня ангиотензина I и ангиотензина II. Исследователи пришли к заключению о синергичности влияния обоих препаратов на активность PAC (Azizi M. et al., 2004). Аналогичные данные получены Е. О'Brien и соавторами (2007) при применении алискирена (150 мг/сут) в комбинации с гидрохлоротиазидом, рамиприлом или ирбесартаном у пациентов с мягкой и умеренной АГ. Оказалось, что алискирен способствовал достоверной редукции ПАР на 65% ($p < 0,0001$) исходного уровня, тогда как рамиприл и ирбесартан в монотерапии приводили к 90 и 175% снижению ПАР соответственно. Добавление алискирена к антигипертензивным лекарственным средствам не отражалось на дополнительном снижении ПАР, но приводило к достижению более эффективного контроля за величиной офисного АД и суточным профилем АД (O'Brien E. et al., 2007).

Таким образом, алискирен способен осуществлять достаточно серьезную блокаду PAC, что сопровождается ожидаемыми клиническими эффектами в виде редукции сосудистого тонуса и снижения системного АД. Однако препарат не лишён и принципиально негативных качеств, связанных прежде всего с реализацией феномена «ускальзывания» ПАР, что в принципе характерно для всех лекарственных средств, опосредующих свой фармакодинамический эффект посредством хронической блокады PAC (Herron J. et al., 2006). Установлено, что теоретические опасения, касающиеся снижения эффективности алискирена вследствие восстановления секреции ренина или наличия синдрома отмены после внезапного отказа от лечения, не подтверждаются клиническими наблюдениями (Sica D. et al., 2006; Gradman A.H., Kad R., 2008).

Результаты основных клинических исследований, посвященных применению алискирена у больных с АГ

Исследования клинической эффективности алискирена были направлены на получение доказательств существования его преимуществ, касающихся антигипертензивного потенциала и способности реализовывать благоприятный эффект в отношении органов-мишеней, по сравнению с плацебо и другими анти-

гипертензивными лекарственными средствами, в том числе иАПФ и БРА.

В 6 рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) ($n=7475$) алискирен в ранжированных дозах (75; 150; 300 или 600 мг/сут) способствовал снижению уровня АД_{диаст.} и АД_{сис.} на 1,7–7,6 мм рт. ст. и на 1,9–12,0 мм рт. ст. больше, чем плацебо соответственно (Gradman A.H. et al., 2005; Villamil A. et al., 2006; Kushiro T. et al., 2006; Oh V.H. et al., 2007; Oparil S. et al., 2007; Pool J.L. et al., 2007). Препарат не оказывает влияния на ЧСС и величину пульсового АД (Musini V.M. et al., 2008).

При сопоставлении терапевтического потенциала алискирена с другими представителями антигипертензивных лекарственных средств оказалось, что препарат в ранжированных дозах 75 мг, 150 мг, 300 мг в сутки также эффективен как гидрохлоротиазид в дозах 6,25 мг, 12,5 мг и 25 мг в сутки (Villamil A. et al., 2006), атенолол в дозах 25 мг, 50 мг, 100 мг в сутки (Dietz R. et al., 2008). При этом у пациентов с мягкой и умеренной АГ частота достижения целевого уровня АД при применении алискирена в дозе 75 мг/сут составляла 51,9%, а при повышении суточной дозы до 300 мг — 63,9% (Villamil A. et al., 2006). По данным D. Sica и соавторов (2006), для достижения адекватного контроля за величиной АД почти у 45% пациентов с мягкой и умеренной АД, получавшим алискирен в суточной дозе 150–300 мг, возникла необходимость в дополнительном назначении диуретика. Установлено, что алискирен в ранжированных дозах (37,5 мг, 75 мг, 150 мг, 300 мг внутрь однократно) проявляет способность к дозозависимому снижению системного АД. При этом выраженность антигипертензивного эффекта алискирена в диапазоне доз 75–300 мг/сут была эквивалентна 100 мг/сут лозартана (Stanton A. et al., 2003). По данным исследования А.Н. Gradman и соавторов (2005), алискирен в дозе 150 мг/сут обладал сходной эффективностью и сопоставимой безопасностью с ирбесартаном в той же дозе. В условиях рандомизированного контролируемого перекрестного 8-недельного исследования с вовлечением 1123 пациентов с мягкой и умеренной АГ показано, что монотерапия алискиреном в ранжированных дозах 75 мг, 150 мг и 300 мг в сутки также эффективна, как и монотерапия вальсартаном в дозах 80 мг, 160 мг и 320 мг в сутки (Pool J.L. et al., 2007). При этом комбинированное применение алискирена и вальсартана оказывает синергичное влияние на степень редукции АД и превосходит эффективность каждого компонента этой комбинации в виде монотерапии (Pool J.L. et al., 2007).

В условиях РКИ, проведенного R.H. Strasser и соавторами (2007), антигипертензивная эффективность алискирена (150–300 мг/сут) сопоставлена с таковой лизиноприла (20–40 мг/сут) у 183 пациентов с тяжелой АГ (среднее АД_{диаст.} = 105–120 мм рт. ст.). Анализ полученных данных показал, что добавление диуретика гидрохлоротиазида (25 мг/сут) потребовалось 53,6% пациентам в группе

алискирена и 44,8% в группе лизиноприла. В двух когортах больных редуция АД_{дист.} и АД_{сист.} носила сопоставимый характер (18,5 мм рт. ст. против 20,1 мм рт. ст. и 20,0 мм рт. ст. против 22,3 мм рт. ст. в группах алискирена и лизиноприла соответственно) (Strasser R.H. et al., 2007). Авторы пришли к заключению о существовании эквивалентного антигипертензивного потенциала двух препаратов в изученном диапазоне доз.

М. Weir и соавторы (2006) при проведении мета-анализа 8 РКИ (n=8570) установили, что среди пациентов с мягкой и умеренной АГ монотерапия алискиреном (75–600 мг/сут) приводит к дозозависимому регрессу АД независимо от возраста и гендерной принадлежности пациентов.

В целом необходимо заключить, что алискирен эффективно снижает офисное и суточное АД так же, как и эквивалентные дозы других антигипертензивных лекарственных средств, и, возможно, несколько более эффективен по сравнению с рутинно применяемыми дозами иАПФ и БРА. Последнее обстоятельство, возможно, связано с длительным периодом полувыведения алискирена, благодаря чему достигается адекватный контроль за АД в ранние утренние часы. Этот факт, вероятно, может иметь серьезное клиническое значение в превенции кардио- и цереброваскулярных событий (Kario K. et al., 2003).

Органопротекторные качества алискирена

Установлено, что хроническая блокада PAC у пациентов с АГ способствует улучшению клинических исходов не только за счет редуции АД, но и, возможно, благодаря эффективной органопротекции (Dahlöf B. et al., 2002; 2005; Julius S. et al., 2004). Вместе с тем вклад внутренних качеств антигипертензивных лекарственных средств в редуцию глобальной величины кардиоваскулярного риска широко дискутируется (Williams B., 2008). Полагают, что именно осуществление контроля за величиной АД является основной детерминантой в реализации органопротекторных влияний антигипертензивной терапии (Casas J.P. et al., 2005; Staessen J.A. et al., 2005; Wang J.G. et al., 2005). Тем не менее ПИР потенциально могут оказывать благоприятное влияние на поражение органов-мишеней и клинические исходы (Gradman A.H., Kad R., 2008). Предполагается, что алискирен может оказывать органопротекторное влияние посредством ингибирования специфических рецепторов ренина (Nguyen G. et al., 1996), представленных в мезангиальной ткани почек, в субэндотелии ренальных и коронарных артерий (Azizi M. et al., 2006). Кроме того, существуют доказательства благоприятного влияния алискирена на активность локальной почечной PAC (Kobori H. et al., 2007).

В эксперименте доказана способность алискирена индуцировать вазодилатацию почечных артерий и способствовать повышению минутного диуреза (Hollenberg N.K. et al., 1998), приводить к реверсии альбуминурии, а также способствовать редуции

гипертрофии ЛЖ (Pilz B. et al., 2005). При этом рено- и кардиопротекторные качества алискирена были сопоставимы с таковыми у вальзартана (Pilz B. et al., 2005). В анимационной модели диабетической нефропатии препарат редуцировал альбуминурию и выраженность интерстициального фиброза независимо от снижения величины АД в большей степени, чем иАПФ периндоприл (Kelly D.J. et al., 2007). По данным D. Westermann и соавторов (2008), в экспериментальных условиях алискирен приводит к повышению тотальной насосной функции ЛЖ, редуции его гипертрофии и улучшению пространственной конфигурации полости ЛЖ у постинфарктных крыс. Авторы связывают выявленные благоприятные эффекты препарата с его способностью ингибировать активность внутриклеточной мРНК, кардиальной металлопротеиназы-9, киназы митоген-активированного протеина (mitogen-activated protein kinase P38) и внеклеточной сигнал-регулирующей киназы $\frac{1}{2}$ (extracellular signal-regulated kinase $\frac{1}{2}$), а также интенсивность процессов апоптоза кардиомиоцитов. Кроме того, получены данные о регулирующем влиянии алискирена на величину оксидантного стресса, ассоциированного с продукцией ангиотензина II (Singh V.P. et al., 2008), а также в отношении реверсии выраженности инсулинорезистентности (Habibi J. et al., 2008). Полагают, что оптимизация продукции внутриклеточных ростковых факторов и модуляторов апоптоза под влиянием алискирена может рассматриваться в качестве одной из причин реализации органопротекторных качеств препарата, не зависящих непосредственно от его антигипертензивного потенциала (Pimenta E., Orari S., 2008). Кроме того, алискирен оказывал протективное влияние в отношении сосудистого эндотелия и манифестации атеросклеротического поражения артерий преимущественно за счет угнетения оксидантного стресса и потенциации синтеза оксида азота (Imanishi T. et al., 2008). В то же время S. Verma, M.K. Gupta (2008) полагают, что алискирен способствует предотвращению дегградации оксида азота (NO) путем снижения активности супероксиддисмутазы, не оказывая при этом существенного влияния на синтез NO.

При проведении клинических исследований алискирен продемонстрировал позитивное влияние в отношении редуции альбуминурии, предотвращения снижения скорости клубочковой фильтрации и увеличения креатинина плазмы крови (Tuttle K.R., 2009), в том числе и у пациентов с диабетической нефропатией (Ingelfinger J.R., 2008). Причем нефропротекторная активность препарата не уступала БРА и иАПФ (Gore J.M., 2008), а при комбинированном применении алискирена и БРА наблюдался синергичный органопротекторный эффект (Tato A.M., García López F., 2008). Так, в небольшом пилотном исследовании у пациентов с диабетической нефропатией, проведенном F. Persson и соавторами (2008), алискирен на протяжении первых 2–4 сут приема способствовал су-

щественной редуции отношения альбумин/креатинин мочи и нормализации системного АД в течение 4 нед. По мнению G. Scherthner (2008), «двойная» блокада PAC с помощью алискирена и БРА способствует повышению мощности органопротекции вне непосредственной связи с антигипертензивным эффектом комбинации. Кроме того, алискирен может снижать выраженность провоспалительной и нейругморальной активации не только в эксперименте (Müller D.N., Luft F.C., 2006), но и в клинических условиях (Staessen J.A., Li Y., Richart T., 2006). Показана возможность реверсии гипертрофии ЛЖ при длительном применении алискирена и потенцияция этого эффекта при добавлении лозартана (Musini V.M. et al., 2008; Solomon S. et al., 2008).

Органопротекторные качества алискирена продемонстрированы и при проведении крупных специально спланированных РКИ. Вместе с тем к настоящему времени доступны для обсуждения результаты только двух РКИ, остальные не завершены (таблица). Так, в двойном плацебо-контролируемом испытании AVOID (Aliskiren in the eValuation of prOteinuria In Diabetes) приняли участие 805 пациентов с СД 2-го типа и АГ. После предварительного 3-месячного вводного периода, в течение которого все больные получали лозартан в дозе 100 мг/сут, а также сопутствующую терапию по необходимости (кроме блокаторов бета-адренорецепторов), были отобраны 599 пациентов, достигших целевого уровня АД (<130/80 мм рт.ст.). Последние были рандомизированы в группы алискирена (150 мг/сут 3 мес, а затем — 300 мг/сут 3 мес) или плацебо (6 мес), которые были добавлены дк предшествующему лечению. В РКИ не включали больных с концентрацией калия в плазме крови >5,1 ммоль/л и скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/м². Первичной конечной точкой РКИ явилась редуция альбуминурии. Анализ полученных результатов показал, что добавление алискирена к сопутствующей терапии способствует дозозависимой редуции альбуминурии независимо от выраженности антигипертензивного эффекта (Parving H.H. et al., 2008).

В РКИ ALOFT (Aliskiren Observation of heart Failure Treatment) были включены 320 пациентов с манифестной СН, получавших алискирен или плацебо дополнительно к традиционной терапии. Анализ полученных данных показал, что содержание в плазме крови мозгового натрийуретического пептида в группе алискирена снизилось в большей степени, чем в группе плацебо. Это ассоциировалось с более существенной редуцией выраженности митральной регургитации, улучшением профиля трансмитрального кровотока и снижением конечно-диастолического объема ЛЖ у пациентов, получавших алискирен (McMurray J. et al., 2008).

Учитывая благоприятный терапевтический профиль алискирена, существует настоятельная необходимость в подтверждении теоретических преимуществ алискирена в условиях специально спланирован-

Таблица					
Программа оценки клинической эффективности алискирена в условиях рандомизированных испытаний					
РКИ		Количество включенных пациентов	Цель исследования	Продолжительность наблюдения	Первичная конечная точка
Акроним	Название				
AGELESS	The effect of aliskiren vs ramipril alone or in combination with hydrochlorothiazide and amlodipine in patients >65 years of age with systolic hypertension	912	Сопоставление клинической эффективности алискирена и ИАПФ рамиприла в отношении редукции среднего АД _{сисст.} у пациентов с систолической АГ в возрасте старше 65 лет	6 нед	Редукция среднего АД _{сисст.}
AVOID	Aliskiren in the evaluation of proteinuria in diabetes	754	Сравнить эффективность дополнительного назначения алискирена или плацебо к БРА лозартану для реверсии альбуминурии у пациентов с СД	24 нед	Редукция отношения альбумин/креатинин мочи
ALLAY	Aliskiren left ventricular assessment of hypertrophy	480	Сравнить эффективность дополнительного назначения алискирена или плацебо к БРА лозартану для регресса гипертрофии ЛЖ у больных с АГ	34 нед	Изменение массы миокарда ЛЖ
AVANT GARDE (TIMI 43)	Aliskiren and valsartan vs placebo in lowering NT-proBNP in patients stabilized following an ACS	1152	Определить влияние алискирена, вальсартана и их комбинации в отношении вентрикулярного ремоделирования у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском после перенесенного острого коронарного синдрома	9 нед	Редукция содержания в плазме крови N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида
ASPIRE	Aliskiren in post-MI patients to reduce remodeling	860	Определить влияние алискирена, добавленного к традиционной терапии, на патологическое ремоделирование ЛЖ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда	36 нед	Динамика конечно-систолического объема ЛЖ при проведении эхоКГ
ALOFT	Aliskiren observation of heart failure treatment	320	Оценить эффективность и безопасность алискирена или плацебо, добавленных к традиционной терапии, у пациентов с манифестной СН	12 нед	Переносимость и безопасность алискирена, динамика мозгового натрийуретического пептида
ALTITUDE	Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardiorenal disease endpoints	8400	Определить возможное влияние алискирена на величину кардиоваскулярной и ренальной смертности и летальности у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и сопутствующим СД	4 года	Период от начала исследования до появления первых осложнений СД
ATMOSPHERE	(Aliskiren Trial to Mediate OutcomeS Prevention in HEart failure)	Не уточнено	Оценить потенциальное влияние алискирена в дополнении к БРА у пациентов с СН	–	Не уточнены
ASTRONAUT	(AliSkiren TRial ON Acute heart failure oUTcomes)	Не уточнено	Оценить влияние алискирена, добавленного к традиционной терапии, на смертность и риск повторных госпитализаций у пациентов с СН	–	Не уточнены

ных длительных РКИ с оценкой влияния последнего на твердые клинические конечные точки (выживаемость, смертность) (Tuttle K.R., 2009), особенно у пациентов с хроническим заболеванием почек и СН (Кароор S., 2008) (см. таблицу). Решение вопроса о влиянии препарата на твердые конечные точки у пациентов с СН адресовано двум запланированным исследованиям: ATMOSPHERE (Aliskiren Trial to Minimise OutcomeS in Patients with HEart failure) и ASTRONAUT (AliSkiren TRial ON Acute heart failure oUTcomes) (Krum H., 2008). Клинические исходы у больных с высоким кардиоваскулярным риском с сопутствующим СД оцениваются в РКИ ALTITUDE (Aliskiren Trial In Type 2 diabetes Using cardiorenal Disease Endpoints). Предполагается также оценить терапевтическую эффективность алискирена у пациентов с перенесенным острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда.

Переносимость и безопасность алискирена в монотерапии и при комбинированном назначении

Алискирен показал высокую безопасность как у здоровых волонтеров при проведении испытаний первой фазы, так

и у пациентов с АГ в возрасте старше 18 лет (Rashid H., 2008). Достаточного объема сведений о безопасности применения алискирена у детей и подростков, а также кормящих женщин нет, в этой связи препарат не рекомендован для применения у этих пациентов. Вместе с тем в когортах пациентов с гепатитом В, гипонатриемией, СД, рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона, ревматоидным артритом и инсомнией препарат продемонстрировал высокую безопасность при лечении сопутствующей АГ (Chawla P.S., Kochar M.S., 2008). Существуют данные о безопасности применения алискирена у пациентов с почечной недостаточностью, диабетической нефропатией, ожирением, метаболическим синдромом и СН (Azizi M. et al., 2006; Jordan J. et al., 2007), а также у лиц старших возрастных групп (Vaidyanathan S. et al., 2007).

Алискирен не только хорошо переносится пациентами с нарушениями функции печени, но и имеет фармакокинетический профиль, не зависящий от тяжести печеночной недостаточности (Vaidyanathan S. et al., 2007). Вместе с тем существует потенциальная опасность ухудшения почечной функции на фоне применения алискирена в монотерапии или при комбинировании его с БРА у больных со стенозом ренальных артерий, при проведении парентеральной анестезии, а также у пациентов, получающих ингиби-

торы циклооксигеназы-2 (Azizi M. et al., 2006).

По данным N. Berman, T. Hostetter (2008), частота нежелательных побочных эффектов или побочных реакций, повлекших за собой отказ пациентов от продолжения приема алискирена, сопоставима с таковой в группах плацебо. Наиболее часто среди побочных эффектов регистрировали усталость, головную боль (Vaidyanathan S. et al., 2008), головокружение и диарею (Stanton A. et al., 2003; Gradman A.H. et al., 2005; Weir M. et al., 2006). Последняя рассматривается как наиболее клинически значимая побочная реакция для алискирена (Triller D.M. et al., 2008). Необходимо отметить, что частота возникновения побочных эффектов зависит от дозы препарата (Stanton A. et al., 2003; Weir M. et al., 2006). Важно, что алискирен не оказывает влияния на метаболизм эндогенного брадикинина и субстанции P, поэтому препарат не приводит к манифестации кашля и ангионевротического отека так часто, как иАПФ (Opiril S. et al., 2007). Более того, назначение алискирена пациентам, ранее отказавшимся от приема иАПФ в связи с возникновением иАПФ-зависимого кашля, способствует редукции частоты последнего до уровня плацебо (Saijonmaa O., Fyhrquist F., 2008). В целом переносимость алискирена сопоставима с таковой у БРА и плацебо (Daugherty K.K., 2008).

В заключение необходимо отметить, что новый класс антигипертензивных ле-

карственных средств, безусловно, заслуживает внимание. Вместе с тем клиническая эффективность ПИР и алискирена в частности требует проведения дополнительных исследований в отношении увеличения объема доказательств, касающихся возможного благоприятного влияния на поражение органов-мишеней. Объем существующих данных, касающихся перспектив применения ПИР при лечении не только АГ, но и СН и СД, в настоящее время ограничен. Однако высокая безопасность, хорошая переносимость, благоприятный терапевтический профиль, возможность широкого комбинирования с различными лекарственными средствами позволяют надеяться, что ПИР займут достойное место не только среди антигипертензивных лекарственных средств, но и среди препаратов первой линии в лечении СН.

Литература

- Abassi Z., Armaly Z., Nakhoul F. et al.** (2008) Oral inhibitors of renin and their potential use as therapeutic agents in treating hypertension. *Harefuah*, 147(6): 536–542.
- Anderson P.W., Do Y.S., Hsueh W.A.** (1993) Angiotensin II causes mesangial cell hypertrophy. *Hypertension*, 21(1): 29–35.
- Aoki H., Izumo S., Sadoshima J.** (1998) Angiotensin II activates RhoA in cardiac myocytes: a critical role of RhoA in angiotensin II-induced premyofibril formation. *Circ. Res.*, 82(2): 666–676.
- Atlas S.A.** (2007) The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J. Manag. Care Pharm.*, 13(Suppl B): 9–20.
- Azizi M., Ménard J., Bissery A. et al.** (2004) Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1 receptor antagonist valsartan on the angiotensin II-renin feedback interruption. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15(12): 3126–3133.
- Azizi M., Webb R., Nussberger J., Hollenberg N.K.** (2006) Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J. Hypertens.*, 24(2): 243–256.
- Baker K.M., Aceto J.F.** (1990) Angiotensin II stimulation of protein synthesis and cell growth in chick heart cells. *Am. J. Physiol.*, 259(2 Pt 2): H610–H618.
- Batenburg W.W., Danser A.J.** (2008) Prorenin and the (pro)renin receptor: binding kinetics, signaling and interaction with aliskiren. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 9(3): 181–184.
- Bauer J.H., Reams G.P.** (1995) The angiotensin II type 1 receptor antagonists. A new class of antihypertensive drugs. *Arch. Intern. Med.*, 155(13): 1361–1368.
- Berk B.C., Corson M.A.** (1997) Angiotensin II signal transduction in vascular smooth muscle: role of tyrosine kinases. *Circ. Res.*, 80(5): 607–616.
- Berman N., Hostetter T.** (2008) Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension. *Am. J. Kidney Dis.*, 51: 370–372.
- Border W.A., Noble N.A.** (1998) Interactions of transforming growth factor-beta and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension*, 31(1 Pt 2): 181–188.
- Border W.A., Ruoslahti E.** (1992) Transforming growth factor-beta in disease: the dark side of tissue repair. *J. Clin. Invest.*, 90(1): 1–7.
- Brown M.J.** (2008) Aliskiren. *Circulation*, 118(7): 773–784.
- Brunner H.R., Gavras H., Laragh J.H. et al.** (1974) Hypertension in man. Exposure of the renin and sodium components using angiotensin II blockade. *Circ. Res.*, 24 (Suppl I): I35–I43.
- Casas J.P., Chua W., Loukogeorgakis S. et al.** (2005) Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 366(9502): 2026–2033.
- Chawla P.S., Kochar M.S.** (2008) What's new in clinical pharmacology and therapeutics. *WMJ*, 107(2): 76–83.
- Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al.** (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 359(9311): 995–1003.
- Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.** (2005) Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 366(9489): 895–906.
- Danser A.J., Nguyen G.** (2008) The Renin Academy Summit: advancing the understanding of renin science. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 9(2): 119–123.
- Daugherty K.K.** (2008) Aliskiren. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 65(14): 1323–1332.
- de Gasparo M., Cumin F., Nussberger J. et al.** (1989) Pharmacological investigations of a new renin inhibitor in normal sodium-unrestricted volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 27(5): 587–596.
- Dieterich H., Kemp C., Vaidyanathan S. et al.** (2006) Aliskiren, the first in a new class of orally effective renin inhibitors, has no clinically significant drug interactions with digoxin in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 79(6): 111–124.
- Dieterle W., Corynen S., Mann J.** (2004) Effect of the oral renin inhibitor aliskiren on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of warfarin in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 58(4): 433–436.
- Dieterle W., Corynen S., Vaidyanathan S., Mann J.** (2005) Pharmacokinetic interactions of the oral renin inhibitor aliskiren with lovastatin, atenolol, celecoxib and cimetidine. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 43(11): 527–535.
- Dietz R., Dechend R., Yu C.M., Bheda M. et al.** (2008) Effects of the direct renin inhibitor aliskiren and atenolol alone or in combination in patients with hypertension 1. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 9(3): 163–175.
- Dostal D.E., Booz G.W., Baker K.M.** (1996) Angiotensin II signalling pathways in cardiac fibroblasts: Conventional versus novel mechanisms in mediating cardiac growth and function. *Mol. Cell. Biochem.*, 157(1–2): 15–21.
- Duff J.L., Berk B.C., Corson M.A.** (1992) Angiotensin II stimulates the pp44 and pp42 mitogen-activated protein kinases in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 188(1): 257–264.
- Dzau V.J.** (2001) Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension*, 37(4): 1047–1052.
- Everett A.D., Tufro-McReddie A., Fisher A. et al.** (1994) Angiotensin receptor regulates cardiac hypertrophy and transforming growth factor-beta 1 expression. *Hypertension*, 23(5): 587–592.
- Fisher N.D., Hollenberg N.K.** (2005) Renin inhibition: what are the therapeutic opportunities? *J. Am. Soc. Nephrol.*, 16(3): 592–529.
- Fletcher M.D., Yusuf S., Kober L. et al.** (2000) Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*, 355(9215): 1575–1581.
- Fukamizu A., Sugimura K., Takimoto E. et al.** (1993) Chimeric renin-angiotensin system demonstrates sustained increase in blood pressure of transgenic mice carrying both human renin and human angiotensinogen genes. *J. Biol. Chem.*, 268(16): 11617–11621.
- Gaddam K.K., Oparil S.** (2008) Renin inhibition: should it supplant ACE inhibitors and ARBS in high risk patients? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 17(5): 484–490.
- Ganten D., Wagner J., Zeh K. et al.** (1992) Species specificity of renin kinetics in transgenic rats harboring the human renin and angiotensinogen genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89(16): 7806–7810.
- Geisterfer A.A., Peach M.J., Owens G.K.** (1988) Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ. Res.*, 62: 749–756.
- Gore J.M.** (2008) Beyond Blood Pressure Control: Targeting Proteinuria with Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors. *J. Watch Cardiology*, 14(7): 54.
- Gradman A.H., Kad R.** (2008) Renin inhibition in hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 51(5): 519–528.
- Gradman A.H., Schmieder R.E., Lins R.L. et al.** (2005) Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*, 111(8): 1012–1018.
- Gross F., Lazar J., Orth H.** (1972) Inhibition of the renin-angiotensinogen reaction by pepstatin. *Science*, 175(22): 656.
- Habibi J., Whaley-Connell A., Hayden M.R. et al.** (2008) Renin inhibition attenuates insulin resistance, oxidative stress, and pancreatic remodeling in the transgenic Ren2 rat. *Endocrinology*, 149(11): 5643–5653.
- Herron J., Mitchell J., Oh B. et al.** (2006) The novel renin inhibitor aliskiren is not associated with rebound effects on blood pressure or plasma renin activity following treatment withdrawal. *J. Clin. Hypertens.*, 8 (Suppl. A): A86.
- Hollenberg N.K., Fisher N.D., Price D.A.** (1998) Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension*, 32(3): 387–392.
- Imanishi T., Tsujioka H., Ikejima H. et al.** (2008) Renin inhibitor aliskiren improves impaired nitric oxide bioavailability and protects against atherosclerotic changes. *Hypertension*, 52(3): 563–72.
- Ingelfinger J.R.** (2008) Aliskiren and dual therapy in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 358(23): 2503–2505.
- Jensen C., Herold P., Brunner H.R.** (2008) Aliskiren: the first renin inhibitor for clinical treatment. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 7(5): 399–410.
- Jordan J., Engeli S., Boyle S.W. et al.** (2007) Direct Renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension*, 49(5): 1047–1055.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al.; VALUE trial group** (2004) Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*, 363(9426): 2022–31.
- Kapoor S.** (2008) Aliskiren: a rapidly expanding role in the management of recalcitrant hypertension and renal disease. *Int. Urol. Nephrol.*, 40(4): 1115–1116.
- Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. et al.** (2003) Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*, 107(10): 1401–1406.
- Kelly D.J., Zhang Y., Moe G. et al.** (2007) Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia*, 50(11): 2398–2404.
- Kim S., Iwao H.** (2000) Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol. Rev.*, 52(1): 11–34.
- Kleinbloesem C.H., Weber C., Fahrner E. et al.** (1993) Hemodynamics, biochemical effects, and pharmacokinetics of the renin inhibitor remikiren

in healthy human subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 53(5): 585–592.

Kobori H., Nangaku M., Navar L.G. et al. (2007) The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol. Rev.*, 59(3): 251–287.

Krop M., Garrelts I.M., de Bruin R.J. et al. (2008) Aliskiren accumulates in Renin secretory granules and binds plasma prorenin. *Hypertension*, 52(6): 1076–1083.

Krum H. (2008) Role of renin in heart failure and therapeutic potential of direct renin inhibition. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 9(3): 177–180.

Kushiro T., Itakura H., Abo Y. et al. (2006) Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertens. Res.*, 29(12): 997–1005.

McMurray J.V. (2000) AT1 receptor antagonists — beyond blood pressure control: possible place in heart failure treatment. *Heart*, 84(Suppl 1): i42–i45.

McMurray J.V., Pitt B., Latini R. et al. (2008) Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ. Heart Fail.*, 1: 17–24.

Menard J., Boger R.S., Moyses D.M. et al. (1995) Dose-dependent effects of the renin inhibitor zankiren HCl after a single oral dose in mildly sodium-depleted normotensive subjects. *Circulation*, 91(2): 330–338.

Morsing P., Adler G., Brandt-Eliasson U. et al. (1999) Mechanistic differences of various AT1-receptor blockers in isolated vessels of different origin. *Hypertension*, 33(6): 1406–1413.

Müller D.N., Luft F.C. (2006) Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 1(2): 221–228.

Musini V.M., Fortin P.M., Bassett K. et al. (2008) Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.*, (4): CD007066.

Nguyen G., Delarue F., Burcklé C. et al. (1996) Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int.*, 50(6): 1897–1903.

Nguyen G., Delarue F., Burcklé C. et al. (2002) Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J. Clin. Invest.*, 109(11): 1417–27.

Nussberger J., Wuerzner G., Jensen C. et al. (2002) Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension*, 39(1): E1–8.

O'Brien E. (2006) Aliskiren: a renin inhibitor offering a new approach for the treatment of hypertension. *Expert Opin. Investig. Drugs.*, 15(10): 1269–1277.

O'Brien E., Barton J., Nussberger J. et al. (2007) 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*, 49(2): 276–284.

Oh B.H., Mitchell J., Herron J.R. et al. (2007) Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49(11): 1157–63.

Oparil S., Yarows S.A., Patel S. et al. (2007) Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial. *Lancet*, 370(9583): 221–229.

Parving H.H., Persson F., Lewis J.B. et al. (2008) Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 358(23): 2433–2446.

Persson F., Rossing P., Schjoedt K.J. et al. (2008) Time course of antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int.*, 73(12): 1419–1425.

Pilz B., Shagdarsuren E., Wellner M. et al. (2005) Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension*, 46(3): 569–576.

Pimenta E., Oparil S. (2008) Renin inhibitors: novel agents for renoprotection or a better angiotensin receptor blocker for blood pressure lowering? *Cardiol. Clin.*, 26(4): 527–535.

Pool J.L., Schmieder R.E., Azizi M. et al. (2007) Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am. J. Hypertens.*, 20(1): 11–20.

Rashid H. (2008) Direct renin inhibition: an evaluation of the safety and tolerability of aliskiren. *Curr. Med. Res. Opin.*, 24(9): 2627–2637.

Rongen G.A., Lenders J.W., Smits P. et al. (1995) Clinical pharmacokinetics and efficacy of renin inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.*, 29(1): 6–14.

Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. (1999) Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*, 354(9176): 359–364.

Saijonmaa O., Fyhrquist F. (2008) Can aliskiren reduce the incidence of cough caused by ramipril? *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 9(3): 176.

Scheffe J.H., Neumann C., Goebel M. et al. (2008) Prorenin engages the (pro)renin receptor like renin and both ligand activities are unopposed by aliskiren. *J. Hypertens.*, 26(9): 1787–1794.

Scherthner G. (2008) Dual inhibition with losartan and aliskiren: a promising therapeutic option for type 2 diabetic nephropathy? *Nat. Clin. Pract. Nephrol.*, 4(12): 656–657.

Schunkert H., Sadoshima J., Cornelius T. et al. (1995) Angiotensin II-induced growth responses in isolated adult rat hearts: Evidence for load-independent induction of cardiac protein synthesis by angiotensin II. *Circ Res.*, 1995 76(3): 489–497.

Schwartz K., Chassagne C., Boheler K.R. (1993) The molecular biology of heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 22(4 Suppl A): 30A–33A.

Sealey J.E., Laragh J.H. (2008) Aliskiren fails to lower blood pressure in patients who have either low PRA levels or whose PRA falls insufficiently or reactively rises. *Am. J. Hypertens.*, 22(1): 112–121.

Segall L., Covic A., Goldsmith D.J. (2007) Direct renin inhibitors: the dawn of a new era, or just a variation on a theme? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 22(9): 2435–2439.

Siamopoulos K.C., Kalaitzidis R.G. (2008) Inhibition of the renin-angiotensin system and chronic kidney disease. *Int. Urol. Nephrol.*, 40(4): 1015–1125.

Sica D., Gradman A.H., Lederballe O. et al. (2006) Aliskiren, a novel renin inhibitor, is well tolerated and has sustained BP-lowering effects alone or in combination with HCTZ during long-term (52-weeks) treatment of hypertension. *Eur. Heart J.*, 27(Abstr. Suppl.): 121 P797.

Simon G., Altman S. (1992) Subpressor angiotensin II is a bifunctional growth factor of vascular muscle in rats. *J. Hypertension*, 10(10): 1165–1171.

Singh V.P., Le B., Khode R. et al. (2008) Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes*, 57(12): 3297–3306.

Skeggs L.T., Kahn J.R., Lentz K.E. et al. (1957) Preparation, purification, and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate. *J. Exp. Med.*, 106: 439–453.

Solomon S., Appelbaum E., Manning W.J. et al. (2008) Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, either alone or in combination with losartan, compared to losartan, on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: the Aliskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy (ALLAY) Trial. Late Breaker presentation at American College of Cardiology, 57th Scientific Sessions.

Staessen J.A., Li Y., Richart T. (2006) Oral renin inhibitors. *Lancet*, 368(9545): 1449–1456.

Staessen J.A., Li Y., Thijs L. et al. (2005) Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003–2004 secondary prevention trials. *Hypertens. Res.*, 28(5): 385–407.

Stanton A. (2003) Therapeutic potential of renin inhibition in the management of cardiovascular disorders. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 3(6): 389–394.

Stanton A., Jensen C., Nussberger J. et al. (2003) Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension*, 42(6): 1137–1143.

Strasser R.H., Puig J.G., Farsang C. et al. (2007) A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J. Hum. Hypertens.*, 21(10): 780–787.

Tan L.B., Jalil J.E., Pick R. et al. (1991) Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ. Res.*, 69(5): 1185–1195.

Tato A.M., García López F. (2008) Is the combination aliskiren/valsartan as effective and safe as either drug in monotherapy for treating hypertension? *Nefrologia*, 28(Suppl 2): 10–11.

Timmermans P.B., Wong P.C., Chiu A.T. et al. (1993) Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol. Rev.*, 45(2): 205–251.

Triller D.M., Evang S.D., Tadrous M. et al. (2008) First renin inhibitor, aliskiren, for the treatment of hypertension. *Pharm. World Sci.*, 30(6): 741–749.

Turnbull F. (2003) Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 362(9395): 1527–1535.

Tuttle K.R. (2009) Could renin inhibition be the next step forward in the treatment of diabetic kidney disease? *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 5(1): 20–21.

Unger T. (2001) Inhibiting renin-angiotensin in the brain: the possible therapeutic implications. *Blood Press. Suppl.*, 1: 12–16.

Vaidyanathan S., Bartlett M., Dieterich H.A. et al. (2008) Pharmacokinetic interaction of the direct Renin inhibitor aliskiren with furosemide and extended-release isosorbide-5-mononitrate in healthy subjects. *Cardiovasc. Ther.*, 26(4): 238–246.

Vaidyanathan S., Camenisch G., Schuetz H. et al. (2008) Pharmacokinetics of the oral direct renin inhibitor aliskiren in combination with digoxin, atorvastatin, and ketoconazole in healthy subjects: the role of P-glycoprotein in the disposition of aliskiren. *J. Clin. Pharmacol.*, 48(11): 1323–1338.

Vaidyanathan S., Jermay J., Yeh C. et al. (2006) Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, exhibits similar pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 62(6): 690–698.

Vaidyanathan S., Maboudian M., Warren V. et al. (2008) A study of the pharmacokinetic interactions of the direct renin inhibitor aliskiren with metformin, pioglitazone and fenofibrate in healthy subjects. *Curr. Med. Res. Opin.*, 24(8): 2313–2326.

Vaidyanathan S., Reynolds C., Yeh C.M. et al. (2007) Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the novel oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, 47(4): 453–460.

Vaidyanathan S., Valencia J., Kemp C. et al. (2006) Lack of pharmacokinetic interactions of aliskiren, a novel direct renin inhibitor for the treatment of hypertension, with the antihypertensives amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide (HCTZ) and ramipril in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pract.*, 60(11): 1343–1356.

Vaidyanathan S., Warren V., Yeh C. et al. (2007) Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the oral Renin inhibitor aliskiren in patients with hepatic impairment. *Clin. Pharmacol.*, 47(2): 192–200.

Verma S., Gupta M.K. (2008) Aliskiren improves nitric oxide bioavailability and limits atherosclerosis. *Hypertension*, 52(3): 467–469.

Villamil A., Chrysant S., Calhoun D. et al. (2006) The novel renin inhibitor aliskiren provides effective blood pressure control in patients with hypertension when used alone or in combination with hydrochlorothiazide. *J. Clin. Hypertens.*, 8 (Suppl A): A100.

Wang J.G., Staessen J.A., Franklin S.S. et al. (2005) Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension*, 45(5): 907–913.

Watanabe T., Barker T.A., Berk B.C. (2005) Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects. *Hypertension*, 45(2): 163–169.

Weber K.T. (1997) Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation*, 96(11): 4065–4082.

Weir M., Bush C., Zhang J. et al. (2006) Anti-hypertensive efficacy and safety of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis. *Eur. Heart J.*, 27 (Abstract Suppl): 299.

Westermann D., Riad A., Lettau O. et al. (2008) Renin inhibition improves cardiac function and remodeling after myocardial infarction independent of blood pressure. *Hypertension*. 52(6): 1068–1075.

Williams B. (2008) The year in hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 51(18): 1803–1817.

Wolf G., Ziyadeh F.N. (1997) The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: emphasis on nonhemodynamic mechanisms. *Am. J. Kidney Dis.*, 29(1): 153–163.

Wood J.M., Maibaum J., Rahuel J. et al. (2003) Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 308(4): 698–705.

Wood J.M., Schnell C.R., Cumin F. et al. (2005) Aliskiren, a novel, orally effective renin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and

spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.*, 23(2): 417–426.

Yamada T., Horiuchi M., Dzau V.J. (1996) Angiotensin II type 2 receptor mediates programmed cell death. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93(1): 156–160.

Zaman M.A., Oparil S., Calhoun D.A. (2002) Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 1(8): 621–636.

Zhao C., Vaidyanathan S., Yeh C.M. et al. (2006) Aliskiren exhibits similar pharmacokinetics in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Pharmacokinet.*, 45(11): 1125–34.

Zou Y., Komuro I., Yamazaki T. et al. (1998) Cell type-specific angiotensin II-evoked signal transduction pathways: critical roles of G-beta-gamma subunit, Src family, and Ras in cardiac fibroblasts. *Circ. Res.*, 82(3): 337–345.

Кірени — прямі інгібітори реніну — новий клас лікарських засобів. Потенційні можливості клінічного застосування

О.Є. Березін

Резюме. В огляді обговорюються питання щодо клінічного застосування прямих інгібіторів реніну. Розглядаються фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики аліскірену, який належить до цього класу лікарських засобів. Наводяться результати основних екс-

периментальних та клінічних досліджень щодо застосування аліскірену.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, аліскірен, фармакокінетика, фармакодинаміка, лікування, органопротекція.

The kirens — direct renin inhibitors — novel drug class. The potential possibility for clinical implementation

A.E. Berezin

Summary. Some questions about clinical implementation of direct renin inhibitors are considered. Pharmacokinetics and pharmacodynamics capacities of the direct renin inhibitor aliskiren are elucidated. Results of numerous animal and clinical studies of aliskiren application are provided.

Key words: arterial hypertension, aliskiren, pharmacokinetics, pharmacodynamics, treatment, organs protection.

Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич
69121, Запорожье, а/я 6323
Запорожский государственный
медицинский университет, кафедра
внутренних болезней № 2