

НОВІ МОЖЛИВОСТІ РЕНОПРОТЕКЦІЇ

І.О. Дудар, І.М. Шіфріс (Київ)
ДУ «Інститут нефрології України НАМН України»

Резюме. Наведено основні дані про прямі інгібітори реніну – новий клас препаратів для блокування ангіотензин-ренінової системи. Блокувальний ефект відбувається завдяки взаємодії реніну з його фізіологічною субстанцією – ангіотензиногеном. Розглянуто лікувальну дію цієї групи препаратів.

Ключові слова: аліскірен, прямий інгібітор реніну, нирки, ренін-ангіотензинова система, діабетична нефропатія.

Активіація ренін-ангіотензинової системи (РАС) є однією з основних причин розвитку артеріальної гіпертензії та прогресування хронічних хвороб нирок. Вже не викликає сумніву ефективність інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину-ІІ (БРА-ІІ) для корекції артеріального тиску. Значна кількість досліджень яскраво продемонструвала їхню дію.

Мета роботи – висвітлити нові можливості ренопротекції, проаналізувавши дані літератури з цього питання.

Методи: контент-аналіз, інформаційно-аналітичний.

Результати дослідження та їх обговорення

Обидві зазначені групи препаратів впливають на обмеження активації РАС і блокують активовану реніном систему ангіотензину (рис. 1): перетворення ангіотензиногену в ангіотензин-І, вплив ангіотензину-ІІ на рецептори до нього. В процесі активації РАС кон-

центрація ангіотензину-І в плазмі крові вдвічі перевищує концентрацію ангіотензину ІІ, водночас, рівень ангіотензиногену в 5000 разів перевищує концентрацію ангіотензину-І (рис. 1). Ці дані яскраво свідчать, що конверсія ангіотензиногену в ангіотензин-І є найбільш вразливою ланкою активації РАС [5; 10].

Ренін каталізує перетворення ангіотензиногену в ангіотензин-І. Ангіотензин-І перетворюється в ангіотензин-ІІ під дією АПФ. Ангіотензин-ІІ активує рецептори АТ-1 та АТ-2. На рис. 1 в круглих дужках показано середню концентрацію білка в плазмі людей з неактивною РАС [5; 10].

За останнє десятиріччя запропоновано новий клас препаратів для лікування гіпертонії – прямі інгібітори реніну (ПІР). Представником нового класу є аліскірен [2; 4; 6; 7; 9; 20; 21].

ПІР зацікавили дослідників з багатьох причин: по-перше, аліскірен на один крок обмежує активацію каскаду РАС шляхом блокування взаємодії між реніном та його цільовим субстратом; по-друге, блокування РАС на подальших (більш низьких) рівнях каскаду РАС за допомогою ІАПФ або БРА-ІІ супроводжується вивільненням і підвищенням активності реніну плазми, яка збільшує генерацію ангіотензину-ІІ через внутрішньонирковий короткий зворотний зв'язок. Крім того, зростання активності реніну плазми, як правило, супроводжується збільшенням концентрації альдостерону в плазмі. Навпаки, ПІР (аліскірен) зменшує активність реніну плазми, навіть при тому, що загальна його кількість, яка утворюється в крові і може бути визначена радіоімунним методом, збільшена при дії усіх трьох класів інгібіторів РАС. Більш широка блокада РАС під впливом ПІР зменшує активність реніну плазми, тоді як інші блокатори РАС її тільки підвищують. Призначення дози ПІР, достатньої для конкурентного зв'язку реніну, гальмує взаємодію з ангіотензиногеном і, таким чином, зменшує активність реніну плазми. До того, пряма інгібіція реніну може негативно впливати на ак-

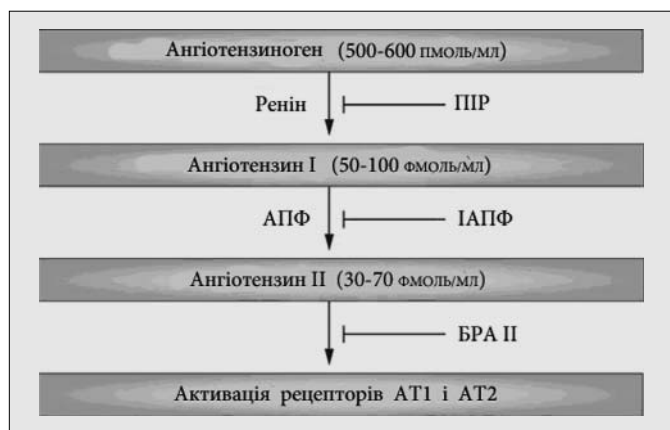


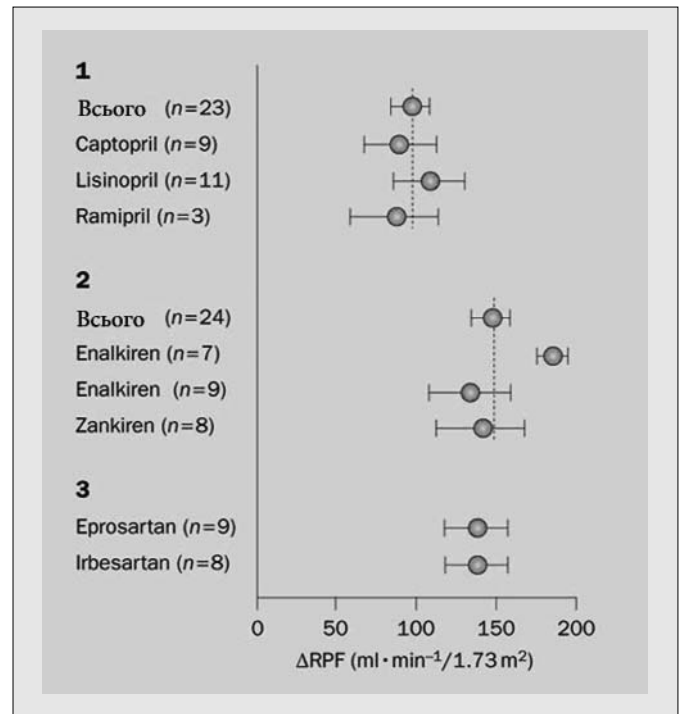
Рис. 1. Каскад активації ренін-ангіотензинової системи

тивність прореніну і виявляти додатковий терапевтичний ефект. Незважаючи на те, що проренін ще недавно вважався неактивним попередником реніну, на сьогодні доведено, що цей білок відіграє важливу роль у патогенезі діабетичної нефропатії [1; 11–13; 15]. Беручи до уваги важливість потенційних наслідків ниркового ураження при активації РАС, доцільно звернути увагу не лише на гіпотензивні ефекти блокаторів РАС, але й на їх доведені ренопротекторні властивості. Усі три класи блокаторів РАС (ПІР, ІАПФ та БРА-II) продемонстрували суттєвий вплив на нирковий кровообіг (рис. 2).

До 1-ї групи увійшли ІАПФ, до 2-ї – ПІР, до 3-ї – БАР-II. Лінії демонструють середній ефект кожного препарату класу. Позитивний вплив препарату визначався при призначенні його дози, на яку констатовано максимальну відповідь. Порівнявши збільшення ниркового плазматому у відповідь на дію ІАПФ та БРА-II, можна припустити, що дві третини ангіотензину-II синтезовані за допомогою АПФ, а одна третина – альтернативними шляхами. Немає доказів для покоління «неренінзалежних» генерацій ангіотензину [9; 10].

Вперше блокаду РАС, як можливий терапевтичний підхід, довели Skeggs at al. у 1957 р. [22]. Автори описали АПФ і стверджували, що «ренін є ініціальною речовиною, яка обмежує рівень РАС», і можна сподіватися, що пригнічення саме реніну буде найбільш надійною ланкою в досягненні блокади РАС. На сьогодні ІАПФ використовуються понад 30 років, БАР-II – понад 12 років, а ПІР тільки почали досліджуватися протягом останніх декількох років.

Синтез аліскірену (першого ПІР з доведеним клінічним ефектом) пов'язаний з набагато тривалішим і більш структурованим підходом порівняно з ІАПФ та БРА-II, що включало рентгенівську кристалографію, молекулярне моделювання та дослідження активної структури молекул. ПІР (як і ІАПФ та БРА-II) синтезовані передусім з метою антигіпертензивної дії. Клінічні дослідження аліскірену показали дозозалежну гіпотензивний вплив, який перевищував дію плацебо, ефект препарату був подібним до ефекту повної дози АРА-II [4; 6; 7; 9; 20]. Оптимальною дозою аліскірену для індукції гіпотензивного ефекту визнано 300 мг/добу. Подібна редукція АТ виникала на призначення БРА-II, ІАПФ, тіазидів та блокаторів кальцієвих каналів [4; 6; 7; 9; 20]. Кожне дослідження демонструвало ефект аліскірену, який не перебільшував дію препаратів порівняння. Однак Musini at al. провів мета-аналіз, надрукований у 2009 р., і довів, що при застосуванні аліскірену в дозі 600 мг/добу знижується середній систолічний артеріальний тиск на 11,4 мм.рт.ст. (8,7 мм.рт.ст. – при дозі 300 мг/добу). На сьогодні FDA затвердило для корекції артеріального тиску дозу аліскірену 300 мг на добу, однак порівняльні дослідження з метою її уточнення продовжуються у пацієнтів з резистентною гіпертонією, діабетичною нефропатією, серцевою недостатністю.



ΔRPF – позитивні зміни ниркового плазматому

Рис. 2. Збільшення ниркового плазматому у здорових молодих людей у відповідь на фармакологічну блокаду ренін-ангіотензинової системи різними препаратами та класами блокаторів

Специфічні ренінові ефекти ПІР остаточно вивчені на моделі реніну приматів, оскільки перші дослідження цього класу препаратів на моделі реніну шурів були неоднозначними. В дослідженнях на мавпах Neisius at al. порівнювалися зміни кровообігу, який вимірювався прямим способом з доплер-дослідженням кровотоку в ниркових і брижєвих судинах у відповідь на ІАПФ – еналаприл, синтетичний ПІР та моноклональні антитіла до реніну [14]. Усі три терапевтичні стратегії супроводжувалися істотним збільшенням ниркового кровотоку, вплив на кровообіг у брижєйці був мінімальним. ПІР збільшували нирковий кровоток на 35–40% порівняно з початковим, що було істотно більше порівняно зі зростанням аналогічного показника під впливом ІАПФ (лише на 27%). Дозування препаратів зорієнтовано на максимальну терапевтичну відповідь. Дане дослідження також мало на меті підтвердити гіпотезу, що ІАПФ мають додаткові ренальні впливи за рахунок вазодилатційного ефекту кініну, який утворюється в процесі метаболічної деградації. В такому разі можна було б сподіватися на більш значне зростання ниркового кровообігу при призначенні ІАПФ, ніж блокаді реніну. Робота Neisius at al. спростувала цю гіпотезу [14].

У роботах El Amrani et al. вивчався ефект еналаприлу, ПІР та лозартану – антагоніста рецептора ангіотензину-II на моделі морських свинок, які мають однопотипну з приматами відповідь на блокаду реніну. Дослідження продемонстрували, що ПІР підвищували

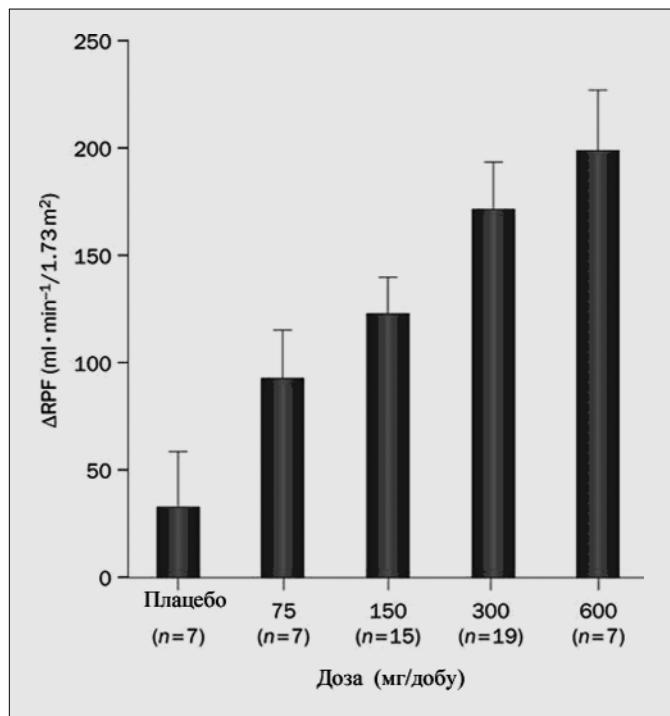


Рис. 3. Дозозалежне підвищення ниркового плазматок у здорових пацієнтів на низьконатрієвому режимі у відповідь на призначення прямого інгібітора реніну – аліскірену

нирковий кровообіг значно більше, ніж лозартан та ІАПФ. El Amrani зі співдослідниками запропонували гіпотезу, що вплив ПІР є наслідком внутрішньониркової дії та виникає в результаті дифузії ПІР в інтерстицій нирок. Це може бути і наслідком ліпофільності ПІР [8].

Ниркова відповідь на ПІР у приматів зі зниженою концентрацією натрію у крові вивчалася Verburg зі співавторами. За результатами дослідження констатовано збільшення ниркового кровотоку на 36% порівняно з вихідним [18]. Ці дані майже однотипні з результатами дослідження, проведеного під керівництвом Neisiuset [14]. Однак у дослідженні Verburg et al. [19] продемонстровано, що на тлі збільшення ниркового кровотоку не зросла швидкість клубочкової фільтрації, рівень якої не змінився.

Хоча метою вищезазначених досліджень не було проведення порівняльної оцінки дії різних класів препаратів на нирки, усі вони наглядно продемонстрували, що блокада РАС на рівні реніну більш ефективною для ниркового кровообігу, ніж вплив на каскад її активації ІАПФ чи БРА-ІІ.

Huang et al. отримали дані щодо сильної взаємодії між компонентами РАС і важливими медіаторами фіброзу, які стали підґрунтям для гіпотези, що ренін безпосередньо підвищує синтез цитокіна фіброгенезу – трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Дослідники обробили мезангіальні клітини людини та шурів реніном. Досліджено його вплив на TGF- $\beta 1$, інгібітор 1 активатора плазміногену, фібронектин та α -1 РНК

колагену типу I. Дослідження показали істотне збільшення ниркових рівнів TGF- $\beta 1$. Не спостерігалось їх зниження при додаванні ПІР, БРА-ІІ або ІАПФ. Зроблено висновок, що ренін не регулює експресію TGF- $\beta 1$ в нирці через рецептор-опосередковані механізми, пов'язані з синтезом або дією ангіотензину-ІІ. Дане дослідження вказало на існування альтернативних шляхів експресії TGF- β ниркового пошкодження, які не залежать від генерації ангіотензину-ІІ [19].

Тривалі (7 тижнів) дослідження на шурах показали, що аліскірен сприяє не тільки зменшенню рівня артеріального тиску, але й нормалізації екскреції альбуміну порівняно з початковою [23].

P. Cordero зі співдослідниками вперше оцінили гемодинамічні ефекти ПІР на людях. Досліджувалися здорові добровольці віком до 40 років з нормальним балансом натрію, активація РАС проводилася низько-сольовою дієтою з обмеженням натрію до 10 ммоль щоденно. При застосуванні ПІР підвищувався нирковий плазматок на понад 50% (140 мл/хв.⁻¹/1.73 м²), що перевищувало показники при використанні ІАПФ (~90 мл/хв.⁻¹/1.73 м²) [16].

Доведено, що блокада тканинної РАС є особливо важливою для захисту органів. Продемонстровано, що застосування аліскірену ефективно для попередження виникнення і прогресування пошкодження органів-мішеней.

Ренальні ефекти аліскірену та каптоприлу при проведенні порівняльного дослідження оцінювалися за натрійурезом, впливом на ШКФ і рівень деяких гормонів. При застосуванні аліскірену в добовій дозі 600 мг було максимальним індуковане збільшення ниркового плазматок (збільшення відносно стартового на 197 ± 27 мл/мін⁻¹/1.73 м²) (рис. 3). Цей ефект вдвічі перевищив аналогічну дію каптоприлу (92 ± 20 мл/мін⁻¹/1,73 м²).

Ступінь ниркової вазодилатації на тлі застосування аліскірену, за результатами даного дослідження, був вищим, ніж при ІАПФ або БРА-ІІ. Це свідчить, що аліскірен забезпечує більш адекватну та ефективну блокаду ниркової РАС порівняно з іншими класами препаратів аналогічної дії. Крім того, тривалість вазодилатаційного ефекту аліскірену зберігається протягом 48 годин після вживання останньої дози [17].

Позитивні результати дії аліскірену на здорових добровольцях стали теоретичним підґрунтям його призначення хворим на цукровий діабет з ураженням нирок (протеїнурією). Досліджено ефекти аліскірену при його комплексному застосуванні з лозартаном у лікуванні пацієнтів з діабетичною нефропатією на тлі цукрового діабету 2-го типу [2]. В дослідження включені 599 пацієнтів, які понад 3 місяці отримували в комплексній терапії лозартан в дозі 100 мг щоденно. Потім вони рандомізовані на 2 групи: в одній – пацієнти продовжували приймати лозартан плюс плацебо, в другій – лозартан плюс 300 мг аліскірену щоденно. Аналіз результатів пока-

зав, що у пацієнтів, які вживали лозартан плюс аліскірен, зменшилася екскреція альбуміну на 20% більше порівняно з тими, хто приймав лозартан плюс плацебо. Крім того, рівень білка зменшився на 50% у групі аліскірену у 24,7% пацієнтів (у групі без аліскірену – у 12,5% пацієнтів). Зміни артеріального тиску (1–2 мм.рт.ст. нижче в групі з аліскіреном) і загальна кількість побічних явищ статистично не різнилися в обох групах. Зроблено висновок, що застосування аліскірену в комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет з діабетичною нефропатією має додаткові ренопротекторні ефекти, не пов'язані зі зменшенням артеріального тиску (рис. 4).

Безумовним недоліком цього дослідження були: невелика кількість пацієнтів, недостатня тривалість дослідження, а також оцінка ефективності, яка визначалася ступенем зменшення протеїнурії, а не більш конкретними та сталими кінцевими точками (наприклад, подвоєння креатиніну, розвиток термінальної ниркової недостатності). Однак на сьогодні триває велике довготривале дослідження зі сталими кінцевими точками. Це дослідження (ALTITUDE) впливу аліскірену в пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу на сталі кінцеві кардіальні та ниркові точки.

Висновки

Таким чином, ПРР індукує більш повну блокаду ниркової РАС (і, вірогідно, інших органів), ніж ІАПФ та БРА-II. ПРР блокує реакції, каталізатором яких є ренін: перетворення ангіотензиногену в ангіотензин-I, сповільнює ланцюг на самій вершині, на початку процесу активації, який у тисячі разів йде швидше порівняно з подальшими. При блокаді РАС ІАПФ або БРА вивільнюється та активується діяльність реніну. Водночас, при застосуванні аліскірену не підвищується активність реніну плазми. Доведено доцільність вживання аліскірену в поєднанні з БРА-II у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, діабетичною нефропатією для більш ефективної та повної блокади РАС та адекватної ренопротекції.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується оцінити переваги введення аліскірену до традиційних схем терапії ІАПФ або БРА-II. З цією метою буде проведено дослідження, до якого

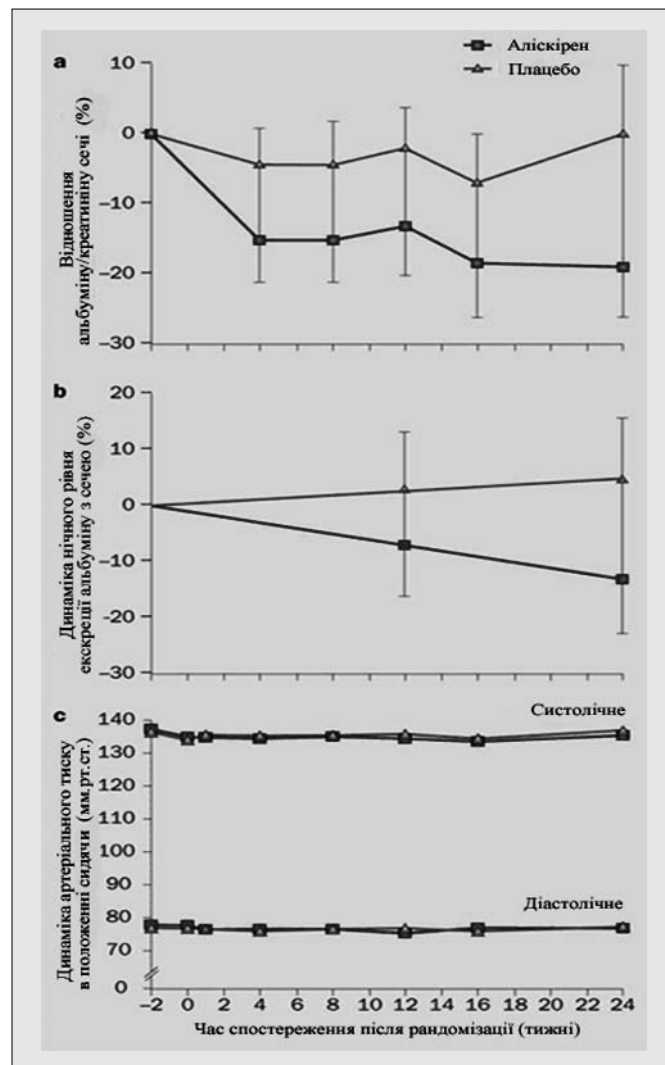


Рис. 4. Середні геометричні зміни щодо початкового рівня (за 2 тижні до рандомізації)

планується включити 8600 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та високими серцево-судинними і нирковими ризиками, закінчення періоду включення – 2012 р. Аналізуватимуться серцево-судинні події: кардіальна смерть, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт і незапланована госпіталізація з приводу серцевої недостатності; а також ниркові події: початок термінальної стадії ниркової недостатності та подвоєння концентрації креатиніну сироватки порівняно з початковою [23].

Список літератури

1. *Aliskiren accumulates in renin secretory granules and binds plasma prorenin* / M. Krop [et al.] // Hypertension – 2008. – № 52. – P. 1076–1083.
2. *Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy* / H. N. Parving [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2433–2446.
3. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design* / H. N. Parving [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – № 24. – P. 1663–1671.

4. *Aliskiren*, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan / J. L. Pool [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2007. – № 20. – P. 11–20.
5. *Angiotensin II* receptor antagonists / M. Epstein, H. R. Brunner. – Philadelphia: Hanley & Belfus, 2001. – 517 p.
6. *Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension: a Cochrane systematic review* / V. M. Musini [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2009. – № 23. – P. 495–502.
7. *Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor aliskiren* / A. Stanton [et al.] // *Hypertension* – 2003. – № 42. – P. 1137–1143.
8. *Effects of blocking the angiotensin II receptor, converting enzyme, and renin activity on the renal hemodynamics of normotensive guinea pigs* / E.I. Amrani [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1993. – № 22. – P. 231–239.
9. *Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial* / S. Oparil [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 221–229.
10. *Hollenberg Norman K. Direct renin inhibition and the kidney* / N. K. Hollenberg // *Nature Reviews Nephrology.* – 2010. – № 6. – P. 49–55.
11. *Hollenberg N. K. Implications of species difference for clinical investigation: studies on the renin-angiotensin system* / N. K. Hollenberg // *Hypertension.* – 2000. – № 35. – P. 150–154.
12. *Hollenberg N. K. Renin inhibition: what are the clinical perspectives?* / N. K. Hollenberg // *Semin. Nephrol.* – 2007. – № 27 – P. 511–518.
13. *Muller D. N. Renin receptor blockade: a better strategy for renal protection than renin-angiotensin system inhibition?* / D. N. Muller, F. C. Luft // *Curr. Hypertens.* – 2008. – № 10. – P. 405–409.
14. *Neisius D. Renal vasodilatation after inhibition of renin or converting enzyme in marmoset* / D. Neisius, J. M. Wood, K. G. Hofbauer // *Am. J. Physiol.* – 1986. – Vol. 251. – P. 897–902.
15. *Prorenin engages the (pro)renin receptor like renin and both ligand activities are unopposed by aliskiren* / J. H. Scheffé [et al.] // *J. Hypertens.* – 2008. – № 26. – P. 1787–1794.
16. *Renal and endocrine responses to a renin inhibitor, enalkiren, in normal humans* / P. Cordero [et al.] // *Hypertens.* – 2008. – № 19. – P. 510–516.
17. *Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans* / N. D. Fisher [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 3199–3205.
18. *Renal hemodynamic and excretory responses to renin inhibition induced by A-64662* / K. M. Verburg [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1990. – Vol. 252. – P. 449–455.
19. *Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms* / Y. Huang [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69. – P. 105–113.
20. *Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy with aliskiren when used in combination with hydrochlorothiazide* / A. Villamil [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – № 25. – P. 217–226.
21. *Renin vs. angiotensin-converting enzyme inhibition in the rat: consequences for plasma and renal tissue angiotensin* / D. R. Allan [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1997. – Vol. 283, № 1. – P. 661–665.
22. *The preparation, purification, and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate* / L. T. Skeggs [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1957. – Vol. 106. – P. 439–453.
23. *The putative (pro)renin receptor blocker HRP fails to prevent (pro)renin signaling* / S. Feldt [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1993. – № 22. – P. 743–748.

Новые возможности ренопротекции

И.О. Дудар, И.М. Шифрис (Киев)

Представлены основные данные о прямых ингибиторах ренина – новом классе препаратов для блокирования ангиотензин-рениновой системы. Блокирующий эффект происходит благодаря взаимодействию ренина с его физиологической субстанцией – ангиотензиногеном. Рассмотрены лечебные эффекты этой группы препаратов.

Ключевые слова: алискирен, прямой ингибитор ренина, почки, ренин-ангиотензиновая система, диабетическая нефропатия.

New possibilities of nephroprotection

I.O. Dudar, I.M. Shifris (Kyiv)

In the article basic data about tendencies of direct renin inhibitors (DRIs) – new class of preparations for blocking of the renin-angiotensin system (RAS) have been presented. A blackout effect takes place due to co-operating of renin with its physiological substance – angiotensinogen. The medical effects of this group of preparations have been examined.

Key words: aliskiren, direct renin inhibitor, kidney, renin-angiotensin system, diabetes mellitus.

Рецензент: д-р мед. наук, проф. Н.О. Сайдакова.