

اولین داروی مهارکننده مستقیم رنین پلاسما

دکتر فرشاد روشن ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

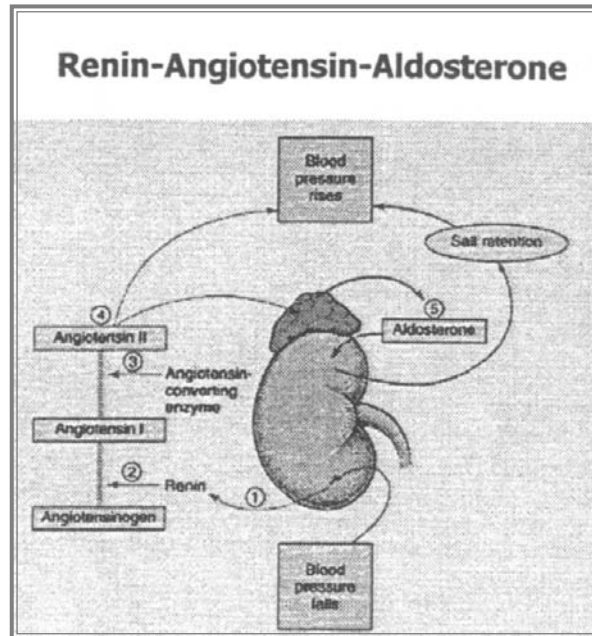
پر فشاری خون یک عارضه گسترده و فاقد نشانه‌های هشداردهنده بیرون است. بیست (۲۰) درصد آمریکاییان دچار پرفشاری خون هستند اما تنها یک سوم آن‌ها بیماریشان تشخیص داده شده و تحت درمان قرار دارند، هر چند بیش از نصف همین مبتلایان تحت درمان، علی‌رغم استفاده از دارو فشار خون‌شان تحت کنترل در نیامده است.

■ فارماکولوژی

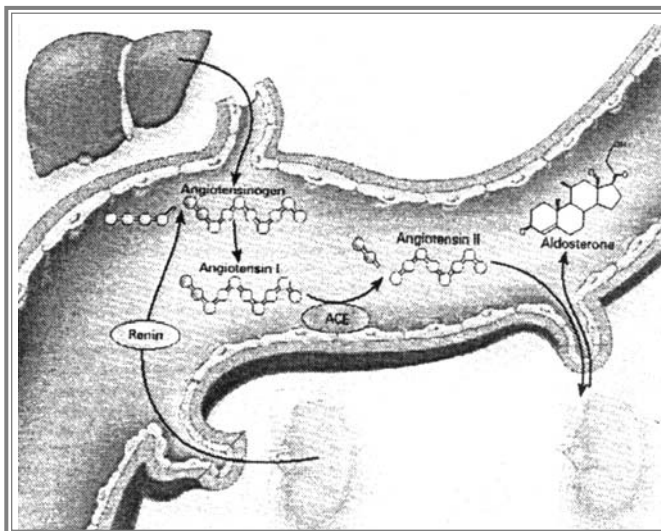
در پاسخ به کم شدن جریان خون کلیوی و کاهش سدیم سرم، زنجیره‌ای از وقایع جبرانی که آن‌ها را تحت عنوان RAS (رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون سیستم) می‌شناسیم با ترشح رنین

سال ۲۰۰۷، اولین داروی عضو گره جدیدی از داروهای ضدپرفشاری خون که به‌عنوان آنتاگونیست مستقیم رنین عمل می‌کند، بعد از یک دهه به بازار معرفی شد (شکل ملکول دارو).

در دهه ۸۰، داروهای مهارکننده ACE یعنی مشتقاتی همانند کاپتوپریل و در دهه ۹۰ مشتقات سارتان (همانند لوسارتان) با تأثیرگذاری بر سامانه رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون روانه بازار شده بودند. از هر یک از این دو گروه، بیش از ده مولکول دارویی مستقل، به بازار عرضه شد و اینک اولین داروی مهارکننده مستقیم رنین با اثر بر بخش دیگری از همان سامانه روانه بازار شده است [شکل ۱].



شکل ۱ - سامانه RAA و محل اثر گذاری گروه‌های مختلف دارویی
 محل اثر آلیس کرین
 محل اثر مهارکننده‌های ACE
 محل اثر داروهای ARBs
 محل اثر آنتاگونیست‌های آلدوسترون



شکل ۲ - چگونگی تولید و اثر گذاری رنین (در داخل خون)

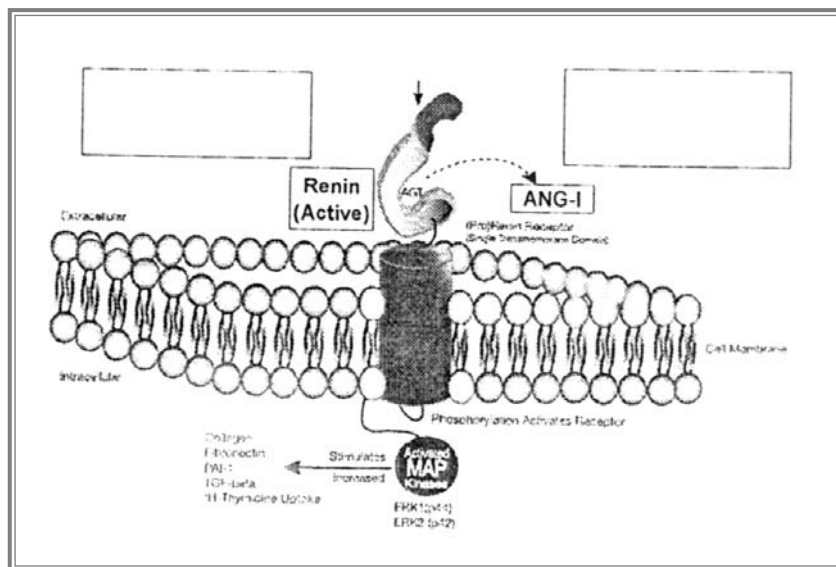
نیز زنجیره‌ای از حوادث درون سلولی آغاز می‌شود [شکل ۳] که منجر به فعال شدن پروتئین کینازهای فعال شده با میتوزن (MAP) شده، حاصل آن هیپرتروفی و پرولیفراسیون سلول‌های مرتبط است. در سطوح فیزیولوژیک رنین موجب افزایش نفوذ تیمیدین نشان‌دار به داخل سلول شده، سنتز PA-I (Plasminogen Activator - I) را فعال نموده (دامن زده) با اجزا فیروتیک برون سلولی از قبیل فیبرونکتین و کلاژن واکنش می‌دهد (در صورت صحت این نظریه دخالت رنین در بیماری‌های فیروتیک ثابت می‌شود).

بیان اضافی (Over-expression) ژن گیرنده رنین در سلول‌های عضله صاف شریان موش‌های ترانس ژنیک منجر به فشار خون بالا، افزایش ضربان‌های قلب

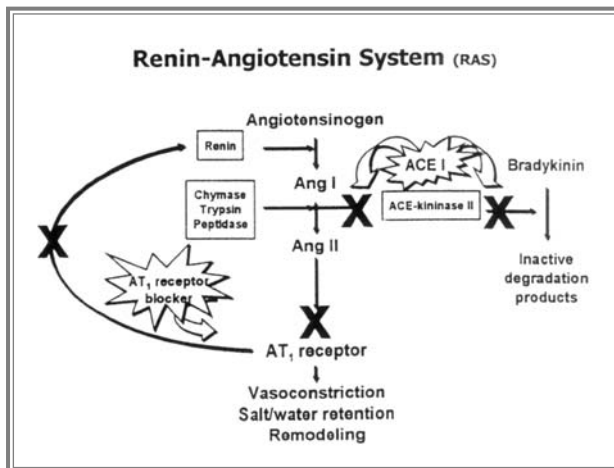
از سلول‌های جاستاگومرولار (JG) کلیه آغاز می‌شود. فعالیت اضافی RAS با رنین بالا، تولید آنژیوتانسین (AGII) و ترشح آلدوسترون از غده فوق کلیه موجب افزایش وخیم و مهلک فشار خون می‌شود [شکل ۲].

رنین یک اسپارتیل پروتئاز است که به صورت پرو رنین - یک پیش آنزیم - پس از جدا شدن ۴۳ اسید آمینه از پایانه N آن به شکل رنین در می‌آید. رنین آزاد شده در جریان گردش خون بر سوبسترایی به نام آنژیوتانسینوژن که در کبد ساخته و به جریان خون آزاد می‌شود، اثر نموده و آن را به دکاپپتیدی به نام آنژیوتانسین I تبدیل می‌کند.

با اتصال رنین به گیرنده‌های ویژه‌اش در مزانژیوم گومرولی و سلول‌های اندوتلیال عروق



شکل ۳ - گیرنده رنین و پیامدهای فعال شدن آن. تولید MAP



شکل ۴ - پیامدهای فعال شدن RAS. علامت X محل اثرگذاری داروهای موثر بر این سامانه را نشان می‌دهد.

از این حلقه باز خورد منفی موجب کنترل میزان فشار خون می‌شود [شکل ۴].

Aliskiren، مستقیماً مانع فعالیت رنین شده، کلیه پیامدهای مندرج در بالا را تقلیل می‌دهد. کاهش فعالیت رنین پلاسما در کارآزمایی‌های بالینی انجام شده با این دارو، بین ۸۰ - ۵۰ درصد بوده است.

در موش‌های ترانس ژنیک اثر این دارو روی فشار خون، آلبومینوری، طبیعی نمودن میزان کراتینی نین سرم، کاهش ضخامت دیواره بطن چپ و هیپرتروفی قلب در این حیوانات با رنین بالا مشاهده شده است و همه این‌ها میزان مرگ و میر را در این مدل‌های حیوانی کاهش داده است.

Aliskiren جذب گوارشی حداقلی داشته، نیمه عمر پلاسمای آن حدود ۲۴ ساعت است. دارو برای رسیدن به وضعیت با ثبات خود (steady state) به ۷-۸ روز زمان نیاز دارد. عمده دوز مصرفی دارو در

بالا رفتن معنی‌دار آلدوسترون پلاسما شده است که تمامی آن‌ها به فعال شدن RAAS منتسب می‌باشد. داروی Aliskiren یک مهارکننده غیرپپتیدی رنین پلاسما است. از آن‌جا که با فعالیت رنین و تأثیرگذاری آن بر آنژیوتانسینون، مولکولی به نام آنژیوتانسین I (AG-I) تشکیل می‌شود که سپس با تأثیرگذاری آنزیم کانورتاز (یا تبدیل‌کننده) یا ACE که از سلول‌های اندوتلیال عروق آزاد می‌شود با جدا نمودن دو اسید آمینه AG-I به AG-II تبدیل می‌شود که یک عامل قدرتمند وازوکونستریکتور است، در عین حال که موجب ترغیب ریلیز نوراپی نفرین از سامانه سمپاتیک و نیز ترشح آلدوسترون از غده فوق کلیوی می‌گردد. این مینرالوکورتیکوستروئید با باز جذب سدیم و احتباس نمک در بدن به زیاد شدن فشار اسمزی خون و ترشح ADH (هورمون ضدادراری) منتهی شده حجم خون را بالا می‌برد. بدن با بهره‌گیری

کبد و توسط آنزیم Cyp-3A4 متابولیزه و ۲۵ درصد آن بدون تغییر از ادرار خارج می‌گردد.

■ مقدار دارو و تداخل‌های آن

آلیس کرین به تنهایی یا همراه با سایر داروهای ضدپرفشاری خون تجویز می‌شود. این دارو را باید روزی یک بار مصرف نمود. دوز توصیه شده ۱۵۰ میلی‌گرم در آغاز درمان است که در صورت نیاز بالاتر از این حد موجب کاهش بیشتر فشارخون نشده و تجویز آن نیز توصیه نگردیده است. این دارو، موجب کاهش سطح خونی فورزماید تا حد ۵۰ درصد می‌شود که مکانیسم این تداخل هنوز روشن نشده است.

دو داروی کتوکونازول و اتورواستاتین موجب افزایش سطح سرمی Aliskiren می‌شوند، در حالی که دارویی مانند Irbesartan، موجب کاهش غلظت پلاسمایی Aliskiren تا حد ۵۰ درصد شده است.

■ ملاحظات عملی و توصیه به بیمار

Aliskiren در بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی همانند داروهای موثر بر روی RAS (یعنی مهارکننده‌های ACE و ARB) موجب انژیوادم یا ورم زیرجلدی شده است. این عوارض می‌تواند در هر قسمتی از بدن ظاهر شده و در هر مرحله از دارودرمانی با درگیر کردن حنجره، زبان یا دهان می‌تواند وضعیت مخاطره‌آمیزی را به وجود آورد. مصرف این دارو و هر عاملی که روی RAS عمل کند، در حاملگی منع شده است. سمیت جنینی

مهارکننده‌های ACE و ARBs، موجب منع مصرف آن‌ها در دوران حاملگی شده است و تصور بر آن است که در مورد داروهای مهارکننده مستقیم رنین (DRA) نیز به همین گونه باشد. عارضه جانبی شایع Aliskiren عبارت است از اسهال خفیف که معمولاً چند هفته پس از آغاز درمان برطرف می‌شود.

■ کارآزمایی‌های بالینی

کارایی Aliskiren در چندین کارآزمایی بالینی و کنترل شده با دارونما بررسی شده است. ضمن آن که مقایسه آن با سایر داروهای ضدفشارخون و همراه با این داروها نیز انجام گرفته است.

■ تک درمانی با Aliskiren

درشش کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور مقایسه شده با دارونما و در یک دوره هشت هفته‌ای در مبتلایان به هیپرتانسیون خفیف تا متوسط روی ۲۷۳۰ بیمار با دوزهای ۶۰۰-۷۵ میلی‌گرم با ۱۲۳۱ بیمار دریافت‌کننده دارونما مقایسه شده است.

Aliskiren در تمامی دوزهای مصرفی ظرف دو هفته موجب کاهش BP شده است. کارایی منطقی این دارو در دوزهای ۳۰۰-۱۵۰ میلی‌گرم مورد تایید قرار گرفته است.

بیمارانی با فشار خون بالا که در کارآزمایی‌های کنترل شده با دارونما به درمان خود با این دارو تا یک سال ادامه داده‌اند، تفاوت آماری معنی‌دار خود را هم‌چنان حفظ نمودند. با قطع تدریجی دارو ظرف یک دوره چند هفته‌ای بیماران به سمت خط پایه فشارخون خود بازگشت نمودند، بدون آن که اثری از هیپرتانسیون راجعه در کار باشد.

تجویز HCTZ تنها موجب افزایش PRA تا ۷۲ درصد گردید. می‌توان نتیجه گرفت که افزایش جبرانی PRA در اثر تجویز HCTZ می‌تواند به وسیله مهار مستقیم فعالیت رنین توسط Aliskiren خنثی شود.

■ هزینه

Aliskiren یک گزینه سنگین قیمت به عنوان داروی ضدپرفشاری خون است برای دوزهای روزی ۱۵۰ میلی‌گرم و یا ۳۰۰ میلی‌گرم هزینه یک ماه درمان به ۷۰ و ۹۰ دلار به ترتیب سر می‌زند [جدول ۱].

■ جایگاه درمانی

دستورالعمل‌های جاری کنترل فشارخون اشاره‌ای به نقش این دارو در کنترل فشارخون نکرده، اما

اثر Aliskiren با هیدروکلروتیازید (HCTZ) مورد بررسی قرار گرفت، دوزهای تجویزی Aliskiren ۳۰۰ - ۱۵۰ - ۷۵ میلی‌گرم و دوزهای تجویزی هیدروکلروتیازید ۲۵ - ۱۲/۵ - ۶/۲۵ میلی‌گرم بود. بررسی در یک دوره هشت هفته‌ای روی ۲۷۷۶ بیمار با فشارخون خفیف تا متوسط انجام گرفت. میانه فشار دیاستولیک و سیستولیک در بیماران به ترتیب ۹۵ و ۱۱۰ میلی‌متر جیوه بود. کاهش فشارخون در بیمارانی که هر دو دارو را دریافت کردند، از تک درمانی به وسیله آن‌ها بیشتر بود. مطلوب‌ترین پاسخ در کسانی رخ داد که Aliskiren را با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم و HCTZ با دوز ۲۵ - ۱۲/۵ میلی‌گرم دریافت کرده بودند.

کارآزمایی‌ها نشان داد که Aliskiren میزان فعالیت رنین پلاسما را (PRA)* تا میزان ۶۵ درصد از خط پایه کاهش می‌دهد.

جدول ۱ - مقایسه نسبی قیمت آلیس‌کرین با سایر داروهای ضدفشارخون

Drug	Dose	Estimated AWP cost/month
Aliskiren (Tekturna)	150 mg/day	\$72.90
Aliskiren (Tekturna)	300 mg/day	\$92.40
Furosemide (generic)	40 mg BID	\$18.00
Enalapril (generic)	10 mg/day	\$32.10
Metoprolol (generic)	100 mg BID	\$39.30
Diltiazem ERC (generic)	180 mg/day	\$43.50
Amlodipine (Norvasc)	5 mg/day	\$51.90
Ramipril (Altace)	5 mg/day	\$54.30

می‌تواند پتاسیم سرم را به مقادیر زیادی بالا ببرد. بررسی‌های بیشتری برای تایید دارو به منظور استفاده در مبتلایان به نارسایی قلبی، بیماری مزمن کلیوی و بیماری‌های کرونری پر خطر ضرورت دارد.

بیمارانی که احتمالاً از درمان با این دارو سود خواهند برد کسانی هستند که فعالیت رنین آن‌ها بالا است (بیماران دیابتی، بیماران کلیوی ناشی از دیابت و نارسایی قلب). علی‌رغم تایید Aliskiren توسط FDA در سال ۲۰۰۷، داروی تلفیقی متشکل از Aliskiren و HCTZ در ژانویه ۲۰۰۸ توسط FDA برای درمان فشارخون (ولی نه به عنوان درمان خط اول) تایید گردید.

زیرنویس

*. Plasma Renin Activity

منابع

1. Pool JL. Direct Renin Inhibition: Focus on Aliskiren. JMCP OCT 2007 s-21-s-24.
2. Cada DJ, Levien T. Aliskiren. Hosp Pharm 2007; 42 (8): 737-749.
3. Lyhch C, Butler L. The new renin antagonist: Aliskiren. US pharmacist 2008; 33(2) 38-42.
4. Anderson DL. Aliskiren. Drugs Today 2007; 43(12): 849

■ جمع‌بندی

Aliskiren اولین داروی ضد فشارخون آنتاگونیست رنین (RA) می‌باشد. یافته‌های کارآزمایی‌های بالینی مقایسه‌ای نشان داده که تک درمانی با Aliskiren واجد آثاری روی غلظت پتاسیم پلاسما است که همانند اثر مهارکننده‌های ACE می‌باشد. در نتیجه، استفاده توأم این دو دارو

