



В.В. Сыволап, М.П. Герасько

ПРЯМЫЕ ИНГИБИТОРЫ РЕНИНА – НОВЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК И МЕНОПАУЗОЙ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, прямой ингибитор ренина алискирен, артериальная гипертензия, лечение.

В обзоре, составленном по результатам многоцентровых рандомизированных исследований, описаны преимущества прямых ингибиторов ренина у пациентов с артериальной гипертензией. Рассмотрены перспективы использования прямых ингибиторов ренина при сочетании артериальной гипертензии с ожирением, сахарным диабетом, менопаузой и поражением почек.

Прямі інгібітори реніну – новий підхід у лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з ожирінням, цукровим діабетом, ураженням нирок і менопаузою

В.В. Сыволап, М.П. Герасько

В огляді, складеному за результатами багатоцентрових рандомізованих досліджень, висвітлено переваги прямих інгібіторів реніну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Розглянуто перспективи використання прямих інгібіторів реніну при поєднанні артеріальної гіпертензії з ожирінням, цукровим діабетом, менопаузою та ураженням нирок.

Ключові слова: ренін-ангіотензін-альдостеронова система, прямий інгібітор реніну аліскірен, артеріальна гіпертензія, лікування.

Direct renin inhibitors – new approaches in the treatment of patients with arterial hypertension associated with obesity, diabetes mellitus, menopause and kidneys' disorders

V.V. Syvolap, M.P. Gerasko

In this review composed on the data of multicentred randomized investigations the advantages of direct renin inhibitors for patients with arterial hypertension are discussed. The prospects of using direct renin inhibitors in the cases of arterial hypertension associated with obesity, diabetes mellitus, menopause and kidneys' disorders are studied.

Key words: renin angiotensin aldosteron system, direct renin inhibitor aliskiren, arterial hypertension, treatment.

История изучения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) началась 110 лет назад, когда был идентифицирован ренин – первый ее компонент. В серии опытов, остающихся одним из эталонов экспериментальной медицины, R. Tigerstedt и его студент P. Bergman показали, что введение экстракта почки оказывает выраженное гипертензивное действие у животных, подвергнутых нефрэктомии: использование именно этой модели подтверждало, что подъем артериального давления (АД) провоцируется веществом, вырабатываемым непосредственно структурами почечной ткани. В дальнейшем в экспериментальных и клинических исследованиях удалось уточнить физиологическую роль ренина и его значение в регуляции активности РААС при разных патологических состояниях, ставшие основой для разработки высокоэффективной терапевтической стратегии – прямых ингибиторов ренина (ПИР). В настоящее время первый прямой ПИР – расилез (алискирен) доступен в клинической практике, и его назначение обосновано даже в тех ситуациях, когда другие блокаторы РААС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) не показаны или применение их затруднено в связи с развитием нежелательных явлений. Алискирен зарегистрирован в США 5 марта 2007 г., его применение одобрено в 82 странах мира.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести анализ данных специализированной литературы по вопросу практического применения прямых ингибиторов ренина.

РААС играет решающую роль в регуляции сосудистого тонуса и водно-электролитного баланса. В многочисленных исследованиях доказана ее роль в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН), системного атеросклероза и хронических заболеваний почек. Кроме того, РААС непосредственно участвует в процессах роста и дифференцировки тканей, модуляции процессов воспаления и апоптоза, а также в стимулировании синтеза и секреции целого ряда нейрогуморальных субстанций. Основные эффекты РААС реализуются через ангиотензин II (АТII) посредством стимуляции специфических рецепторов. Активация рецепторов ангиотензина подтипа I (АТИ) приводит к вазоконстрикции, стимулирует высвобождение вазопрессина, альдостерона, эндотелина, норадреналина. Физиологическую роль других подтипов рецепторов ангиотензина (АТ3, АТ4 и АТх) продолжают изучать. АТII способствует накоплению коллагенового матрикса, продукции цитокинов, адгезивных молекул, активации внутриклеточной сигнальной системы, повышению экспрессии генов фетального фенотипа, играет большую роль в ремоделировании миокарда и гипертрофии левого желудочка. АТII участвует в процессах ремоделирования артерий, интенсификации оксидантного стресса и апоптоза, формировании и прогрессировании АГ, ХСН, атеросклеротического повреждения сосудов, диабетической и недиабетической нефропатии, ангиопатии при сахарном диабете (СД), эклампсии беременных, болезни Альцгеймера. Прогрессирование кардиоваскулярных заболеваний не зависит от вазопрессорного эффекта АТII.



Ренин – фермент, обуславливающий трансформацию ангиотензиногена в АТ I, – этап, без которого невозможна дальнейшая активация РААС. Более того, от интенсивности формирования АТ I, в дальнейшем с помощью АПФ преобразующегося в наиболее активный у человека АТ II, и, таким образом, от активности ренина зависит тонус РААС в целом и, следовательно, выраженность связанных с ним позитивных и негативных эффектов ее компонентов на органы-мишени (миокард, сосудистая стенка, почечная ткань), реализующихся через взаимодействие с рецепторами к АТ типа 1 и 2, а также рецепторами к альдостерону [6]. Если последующие этапы активации РААС могут осуществляться при участии разных ферментов (так, помимо АПФ, образование АТ II из АТ I могут катализировать химаза, катепсин G), то образование АТ I из ангиотензиногена невозможно без участия ренина, что придает этому ферменту статус ключевого, контролирующего активность РААС. Юкстагломерулярный аппарат почки – место синтеза ренина – впервые описан J. Ruyster в 1925 г. Его предшественники – препроренин и проренин, который является предиктором возникновения микрососудистых осложнений при СД. Состояние натриевого гомеостаза имеет преобладающее значение в модуляции активности и синтеза ренина. В условиях стойкого повышения тонуса симпатической нервной системы также отмечается рост секреции и активации ренина. Названные факты существенно расширяют число вариантов АГ, сопряженной с увеличением плазменной активности ренина, позволяя отнести к их числу не только реноваскулярную АГ и хроническую почечную недостаточность, но и ожирение, МС, СД 2 типа, менопаузу и постменопаузу.

До недавнего времени существовали такие ингибиторы РААС, как ИАПФ и БРА. Механизм действия ИАПФ: подавляется активность АПФ, что приводит к уменьшению эффектов АПФ и замедлению деградации вазопрессоров (брадикинина и простагландина E2). БРА конкурентно ингибируют рецепторы АПФ и уменьшают эффекты АПФ. Рецепторы к ренину и проренину расположены на поверхности клетки. Активация ренином клеточного сигнального пути приводит к фиброзу и клеточной гипертрофии. В последние годы контроль за активностью РААС осуществляли путем ограничения продукции АПФ, блокады рецепторов АПФ и альдостерона, благодаря ограничению секреции ренина, преимущественно путем использования бета-адреноблокаторов. Многочисленные исследования показали, что адекватное снижение активности РААС с помощью ИАПФ, БРА или альдостерона скорее постулируется, чем реально достигается, так как развивается «феномен ускользания» антигипертензивного и органопротекторного эффектов блокаторов РААС при их длительном применении. Для преодоления указанного феномена используются комбинации ИАПФ + БРА, ИАПФ + бета-адреноблокатор, ИАПФ + спиронолактон. Появление ПИР рассматривается как способ достижения более полного контроля активности РААС и преодоления «феномена ускользания».

Фармакокинетические и фармакодинамические эффекты первого ПИР – алискирена. Первые ПИР (эналкирен, ремик-

кирен, занкирен) синтезированы в середине 1970-х годов, а клинические результаты их использования у здоровых волонтеров и пациентов с АГ стали доступны с конца 1980-х. Однако эти вещества не нашли широкого применения в клинической практике вследствие низкой биодоступности при пероральном приеме, короткого периода полувыведения, высокой стоимости синтеза. В связи с этим, в течение достаточно длительного времени кирены не рассматривали как перспективный класс антигипертензивных лекарственных средств, тем более что 1990-е годы были периодом расцвета ИАПФ, а конец тысячелетия – БРА. Первым успешным опытом стал синтез CGP 60536 – непептидного низкомолекулярного ингибитора ренина, пригодного для приема внутрь, получившего название алискирен (Расилез). К настоящему времени препарат прошел все этапы клинических испытаний и с апреля 2007 г. рекомендован для лечения АГ в США и странах Евросоюза. Открытие этого препарата удостоено премии за «Лучшую инновацию в технологии» престижного издания в США – «Wall Street Journal» – в 2007 г.

Алискирен (А) связывается с активным центром молекулы ренина (проренином), предотвращая таким образом его связывание с ангиотензиногеном и образование из последнего АТ I. Этот препарат – единственный на сегодня селективный ПИР. Молекула алискирена устойчива, имеет непептидную структуру и высокое сродство к ренину человека.

Установлено, что после приема первой дозы А пик концентрации препарата в плазме крови достигается через 1–2 ч, период полувыведения составляет 23 ч. Стабильное содержание алискирена в плазме крови обнаруживается через 5–8 дней постоянного приема.

Алискирен обеспечивает поддержание достигнутого гипотензивного эффекта через 24 ч после приема в 98% случаев, защищая таким образом пациентов от утренних подъемов АД [8]. При этом комбинация сартанов с диуретиком (ирбесартан и гидрохлортиазид) обеспечивает сохранение эффекта через 24 ч в 84% случаев, а ИАПФ (периндоприл) спустя сутки действует лишь у 81% пациентов.

Согласно данным эпидемиологических исследований, 95% пациентов с АГ иногда пропускают прием хотя бы одной дозы препарата, а 48% больных устраивают «лекарственные каникулы», что существенным образом отражается на эффективности антигипертензивной терапии.

Алискирен обеспечивает сохранение достигнутого гипотензивного эффекта через 48 ч после последнего приема в 91% случаев, защищая пациента от подъемов АД даже при пропуске приема дозы [7]. Комбинация периндоприл/индапамид через 2 сут. обеспечивает эффективность лишь на уровне 75%, а монотерапия ирбесартаном – в 77% случаев.

Начальная доза А составляет 150 мг с дальнейшим увеличением до 300 мг. Фармакокинетические характеристики А не зависят от гликемии натощак и концентрации в плазме крови гликозилированного гемоглобина. Элиминация препарата осуществляется в неизменном виде с желчью, экскреция с мочой составляет <1% [4].

Исследования первой и второй фазы показали, что препарат способствует эффективной блокаде РААС и дозозави-



симому предотвращению повышения уровня АД. Полный антигипертензивный эффект наступает через 2 недели и не зависит от пола, расы, возраста, индекса массы тела [5]. Алискирен обладает минимальным риском лекарственных взаимодействий, не требует коррекции дозы при хронической почечной недостаточности (ХПН), при поражении печени. Добавление А к ловастатину, ателололу, варфарину, фуросемиду, дигоксину, цефекоксибу, гидрохлортиазиду (ГХТЗ), рамиприлу, валсартану, метформину и амлодипину не приводило к клинически значимому увеличению экспозиции А [3,9,20]. Совместное его применение с аторвастатином приводило к 50% увеличению *C_{max}* (максимальная концентрация препарата) и АУС (площадь под кривой «концентрация — время») после приема нескольких доз. Совместное применение 200 мг кетоконазола 2 раза в день с А приводило к 80% увеличению уровня А в плазме. При совместном применении А с фуросемидом АУС и *C_{max}* фуросемида снижались на 30 и 50% соответственно. Не требуется коррекции дозы А у пациентов с ХПН. Не отмечено достоверной корреляции между экспозицией А и тяжестью поражения печени. Алискирен способен осуществлять блокаду РААС, что приводит к снижению сосудистого тонуса и системного АД. Однако препарат не лишен негативных качеств, связанных с «феноменом ускользания», что характерно для всех лекарственных средств, блокирующих активность РААС. Снижение эффективности А вследствие восстановления секреции ренина или наличия синдрома отмены не подтверждается клиническими наблюдениями.

Антигипертензивная эффективность алискирена. В настоящее время активность ренина плазмы (АРП) не следует рассматривать как показатель, который необходим в клинической практике только для диагностики сравнительно редко встречающихся вторичных форм АГ (в первую очередь, реноваскулярной). Клиническое и прогностическое значение АРП может быть сформулировано следующим образом: показатель стойко повышается при АГ с другими факторами риска (мужской пол, курение, СД типа 2, ожирение, МС) и при наличии поражения органов-мишеней (стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации). Рост АРП нередко бывает ятрогенным, спровоцированным приемом ИАПФ и/или диуретиков, обуславливающих почечные потери натрия: при этом всегда наблюдается дальнейшая активация РААС, обуславливающая утрату контроля над АД и прогрессирование ХСН [15].

Увеличение АРП всегда предрасполагает к увеличению выраженности поражения органов-мишеней и потенциально фатальных сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Повышенная плазменная активность ренина является самостоятельной мишенью для фармакологического воздействия с помощью ПИР алискирена, позволяющего добиться достоверного снижения АД и торможения прогрессирования поражения органов-мишеней [15].

Монотерапия А обеспечивает дозозависимое снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) у пациентов с мягкой и умеренной АГ. При этом рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС) не наблюдается [11]. Оценка эффективности и безопасности А у 672 больных АГ I-II ст. в 8-недельном плацебо-

контролируемом исследовании выявило дозозависимое снижение САД и ДАД. Антигипертензивное действие А сохранялось в течение двух недель после его отмены; А хорошо переносился; частота нежелательных явлений не отличалась от плацебо. Алискирен в дозе 150 мг снижает САД на 13 мм рт. ст., а ДАД на 10,3 мм рт. ст., а в дозе 300 мг снижает САД от 15 до 22 мм рт. ст. (в зависимости от ст. АГ), а ДАД — на 11 мм рт. ст. Алискирен обеспечивает контроль АД в ранний утренний период. После отмены А феномен «рикошета» не возникает [19]. Объединенный анализ клинических исследований, включавших 8481 больного (9), получавших монотерапию А или плацебо, показал, что однократный прием А в дозе 150 или 300 мг/сут., обуславливал снижение САД на 12,5 и 15,2 мм рт. ст. соответственно, по сравнению со снижением на 5,9 мм рт. ст. у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,0001$). ДАД снижалось на 10,1 (на дозе 150 мг) и 11,8 мм рт. ст. (на дозе 300 мг) соответственно (в группе плацебо — на 6,2 мм рт. ст., $p < 0,0001$). Различий в антигипертензивном эффекте А у мужчин и женщин, а также у лиц старше и моложе 65 лет не обнаружено. Исследование А в сравнении с ИАПФ у пациентов с мягкой и умеренной АГ установило следующее: А достоверно больше снижает ДАД и САД, чем рамиприл через 12 недель лечения (монотерапия). А ± гидрохлортиазид (ГХТЗ) достоверно больше снижает ДАД и САД, чем рамиприл ± ГХТЗ через 26 недель лечения. Терапия А обеспечивает достоверно лучший контроль АД по сравнению с рамиприлом [2]. САД и ДАД возвращаются к исходному уровню более быстро после отмены рамиприла, чем после отмены А. Сравнение гипотензивной эффективности А, ирбесартана и рамиприла после пропущенной дозы показало, что после пропущенной дозы достигнутое снижение АД достоверно больше в группе А, чем в группе рамиприла. Достоверно больший процент снижения АД поддерживается после пропущенной дозы А по сравнению с ирбесартаном или рамиприлом [21]. Возвращение к исходному АД происходит более плавно после отмены А, чем рамиприла [2]. Алискирен и эналаприл почти в равной степени уменьшают плазменную концентрацию АПН, но в отличие от А прием эналаприла приводил к более чем 15-кратному росту АРП. В условиях низкосолевого питания индуцированная А органный (в частности, почечная) вазодилатация может сохраняться до 48 часов. Как отмечено ранее, провоцировать подъем АРП могут препараты, стимулирующие натрийурез (тиазидовые и петлевые диуретики). Назначение А в этой ситуации — один из наиболее действенных подходов к устранению реактивного повышения АРП при комбинации с ИАПФ и тиазидовым диуретиком.

Алискирен в лечении артериальной гипертензии у пациентов с ожирением. У пациентов с избыточной массой тела АГ сочетается с гиперактивацией РААС. Ожирение представляет собой одну из главных детерминант трансформации предгипертензии в стойкую АГ. По данным Н. Тогшуаута (2009), в течение 3 лет наблюдавшего 777 мужчин с предгипертензией, индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м² ассоциируется с увеличением вероятности развития АГ в 2,27 раза. У молодых больных АГ всегда отмечается активация РААС.



Одним из основных ее стимуляторов являются бурные адипоциты, преобладающие при абдоминальном ожирении.

ИАПФ у этой категории больных не оказывают особого эффекта и при этом могут плохо переноситься (вызывать сухой кашель), тем самым приводя к утрате приверженности к антигипертензивной терапии. Прием других классов препаратов в данной ситуации также нежелателен; в частности, тиазидные диуретики и бета-блокаторы могут вызывать усугубление метаболических расстройств и развитие СД. В настоящее время на роль предпочтительного препарата для таких больных может претендовать прямой ингибитор ренина Расилез (алискирен) [13,14].

Жировая ткань является метаболически активной. Ее клетки (адипоциты) обладают способностью вырабатывать ангиотензиноген, который, в свою очередь, превращается в АТ I и АТ II непосредственно в жировой ткани. Кроме того, АТ II является фактором, способствующим дальнейшему росту и дифференцировке жировых клеток. Так формируется «порочный круг» гиперактивации РААС у пациентов с избыточным весом [12]. Именно поэтому у пациентов с АГ и избыточной массой тела особенно сложно достичь целевых уровней АД. С повышением ИМТ эффективность гипотензивной терапии снижается.

В то же время, данные клинических исследований указывают, что при ожирении терапия с применением Расилеза эффективнее антигипертензивных схем на основе ИАПФ, БРА, антагонистов кальция и гидрохлортиазида. Так, на 12 неделе терапии у пациентов с АГ 2 ст. Расилез продемонстрировал преимущество по гипотензивной эффективности по сравнению с таковой рамиприла. Снижение систолического АД при применении Расилеза составило 22,3 мм рт. ст., а при терапии рамиприлом – 18,1 мм рт. ст. Средний ИМТ пациентов в исследовании составил >30 кг/м², половина участников страдала ожирением.

В другом исследовании у пациентов с АГ и ожирением 3 ст. (ИМТ >40 кг/м²) Расилез оказался эффективнее, чем БРА на фоне терапии гидрохлортиазидом, и обеспечивал контроль АД у 68,8% пациентов, тогда как использование БРА и гидрохлортиазида – у 50% участников, у 43,8% – с помощью комбинации амлодипина с ГХТЗ и лишь у 16,7% – с помощью монотерапии ГХТЗ.

Более того, оказалось, что чем выше степень ожирения, тем эффективнее антигипертензивная терапия, основанная на Расилезе. Так, при комбинированном приеме Расилеза и гидрохлортиазида отмечено усиление гипотензивного эффекта у лиц с ожирением 3 ст. (ИМТ >40 кг/м²) по сравнению с таковым у участников с 1–2 ст. ожирения. Иными словами, при применении Расилеза гипотензивная эффективность возрастает с увеличением ИМТ. Расилез характеризуется хорошей переносимостью. Объединенный анализ Weir и соавт. (2006) показал, что данный препарат обладает переносимостью, сопоставимой с таковой плацебо; при этом он метаболически нейтрален, и только 0,6% дозы препарата выводится через почки.

Таким образом, Расилез показал более высокую эффективность и более длительное время действия по сравнению с таковыми других классов антигипертензивных средств у пациентов с АГ в сочетании с ожирением [13,14]; помимо

этого, препарат отличается хорошей переносимостью. Это делает данный ПИР препаратом выбора для лечения АГ у пациентов с избыточной массой тела.

Алискирен в лечении артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом типа 2. У больных с СД 2-го типа имеется повышенный риск развития макро- и микрососудистых осложнений, а наличие микроальбуминурии и/или нарушения функции почек сопровождается дальнейшим увеличением риска развития макрососудистых осложнений [13]. Применение ингибиторов АПФ приводит к снижению риска развития как макро-, так и микрососудистых осложнений СД, однако остаточный риск развития осложнений заболеваний почек и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) все равно считается высоким. Алискирен представляет собой новый пероральный прямой ингибитор ренина, применение которого, в отличие от ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, приводит к снижению активности ренина плазмы, концентрации ангиотензина I и ангиотензина II, и в связи с этим может иметь преимущества по сравнению с изолированным приемом ИАПФ или БРА [26]. Недавно опубликованы результаты многоцентрового исследования Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE), относящегося к программе ASPIRE HIGH, в котором изучалась эффективность блокатора ренина алискирена на фоне блокады РААС в профилактике сердечно-сосудистых и почечных исходов у больных СД 2 типа [1]. В исследование включены более 8500 больных СД 2 типа в сочетании с микро- или макроальбуминурией или сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые рандомизированы на две группы и получали алискирен или плацебо на фоне терапии ИАПФ или БРА в течение примерно 4 лет. Лечение начинали с дозы 150 мг/сут, которую через 4 недели увеличивали до 300 мг/сут. Первичная комбинированная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, реанимацию после внезапной смерти, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, терминальную почечную недостаточность или удвоение сывороточного уровня креатинина в течение или в крайней мере одного месяца. Частота первичной или вторичных конечных точек достоверно не отличалась между двумя группами. Так, частота комбинированной конечной точки составила 18,3% в группе алискирена и 17,1% в группе плацебо, комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки – 13,8% и 12,6% соответственно, почечных исходов – 6,0% и 5,9%. Исследование прекращено досрочно по решению комитета по мониторингованию безопасности. Из-за нежелательных явлений лечение алискиреном прекращали чаще, чем плацебо (13,2% и 10,2%; $p < 0.001$). Уровень калия увеличился на фоне двойной блокады РААС. Гиперкалиемия была основным нежелательным явлением и самой частой причиной прекращения приема исследуемого препарата. Таким образом, присоединение алискирена к блокатору РААС не привело к снижению риска сердечно-сосудистых или почечных исходов у больных сахарным диабетом 2 типа [23].

В марте 2012 г. на сайте Росздравнадзора для медработников опубликовано уведомление компании «Новартис» о перспективе появления новых противопоказаний и



предупреждений, касающихся применения лекарств, содержащих алискирен (речь идет о «Расилез®», «Ко-Расилез®», «РасилезДио®», «Расилам»), в комбинации с ИАПФ или БРА. Как сообщает компания «Новартис», после получения результатов промежуточного анализа исследования ALTITUDE в инструкцию по применению этих лекарств было решено внести дополнительную информацию по безопасности. «На основании результатов промежуточного анализа сделан вывод, что польза от применения алискирена у пациентов, участвующих в исследовании, представляется маловероятной. Более того, у участников данного исследования, относящихся к группе высокого риска, увеличивалась частота развития нежелательных явлений, связанных с нелетальным инсультом, осложнениями со стороны почек, гиперкалиемией и выраженным снижением АД. В результате принято решение о досрочном завершении исследования», – говорится в сообщении компании на сайте Росздравнадзора. В разделе «Противопоказания» инструкции к препаратам в ближайшее время будет указано, что алискирен противопоказано применять в комбинации с ИАПФ или БРА у пациентов с сахарным диабетом (1, 2 типа) или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). В раздел «С осторожностью» компания намерена внести сведения о том, что алискирен не рекомендуется применять в комбинации с ИАПФ или БРА. Если пациент с СД или нарушением функции почек применяет алискирен совместно с ингибитором АПФ или БРА, ему необходимо отменить лекарства с алискиреном, советуют специалисты компании «Новартис». В случае необходимости следует рассмотреть возможность применения альтернативного гипотензивного препарата. Для других пациентов, принимающих лекарства из данного класса в комбинации с ИАПФ или БРА, врач должен тщательно оценить соотношение пользы и риска, связанных с продолжением лечения, говорится в сообщении фармкомпания на сайте Росздравнадзора.

Алискирен в лечении артериальной гипертензии у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом. Общеизвестно, что женщины, находящиеся в периоде пременопаузы, достоверно реже страдают заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) по сравнению с мужчинами аналогичного возраста. Установлен факт роста частоты таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и АГ в периоде постменопаузы, что связано с прогрессирующей утратой гормональной активности. Анализ абсолютных значений свидетельствует, что женщины чаще, чем мужчины, умирают от заболеваний ССС в пожилом возрасте, это связано с наличием у пожилых женщин сочетанной соматической патологии и, прежде всего, с развитием патологических состояний, определяемых как метаболический синдром.

Повышение АД у женщин в постменопаузе рассматривается как составляющее метаболического синдрома. Он характеризуется сочетанием нескольких факторов, объединенных инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе, инсулиннезависимым сахарным диабетом, повышением уровня триглицеридов, снижением концентрации ЛПВП, абдоминальным ожирением, увеличением концентрации мочевой кислоты, воз-

растанием активности фибриногена и фактора VII, а также рядом других метаболических сдвигов.

Дефицит эстрогенов в постменопаузе вызывает повышение тонуса симпатической нервной системы и активности РААС, что, по-видимому, играет ключевую роль в формировании АГ. В связи с этим, препараты, влияющие на РААС, относят к препаратам первого выбора. При назначении ИАПФ и БРА компенсаторно по механизму обратной связи повышается выброс ренина из почек, повышается АРП, и порочный каскад запускается вновь. С этим связан всем известный «эффект ускользания». Благодаря уникальному механизму действия А оказался эффективен у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом (ММС) и АГ. Терапия А у данной группы пациенток сопровождалась хорошим антигипертензивным эффектом со снижением САД и ДАД до целевых значений у 80% больных. Лечение А у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом и АГ сопровождалось улучшением показателей углеводного обмена: отмечено достоверное снижение постпрандиального уровня глюкозы. Терапия А не оказала влияния на показатели липидного обмена у больных АГ и ММС. На фоне лечения А зарегистрировано снижение ригидности магистральных артерий и улучшение структурно-функциональных свойств сосудистой стенки. Терапия А сопровождалась хорошим профилем переносимости и безопасности, что позволяет рекомендовать его использование у данной группы пациенток.

Алискирен в лечении артериальной гипертензии у пациенток с хронической почечной недостаточностью. Большинство новых случаев почечной недостаточности обусловлено диабетической нефропатией, гипертоническим нефроангиосклерозом и паренхиматозными заболеваниями почек. Для оценки функционального состояния почек в клинической практике чаще всего применяется определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В настоящее время для ранней диагностики поражения почек при АГ применяется исследование минимального количества альбумина в моче – микроальбуминурии (МАУ) [10]. МАУ является надежным маркером поражения почек у больных АГ при сохранной азотовыделительной функции. Границами МАУ являются 30–300 мг/сут, экскреция альбумина более 300 мг/сут оценивается как протеинурия. Исследование мочи на наличие альбумина с помощью тест-полосок должно проводиться всем пациентам с АГ [18].

Современная стратегия ренопротекции направлена на сохранение почечной функции, предотвращение снижения СКФ, удлинение додиализного периода, а также на улучшение качества и продолжительности жизни. Способность оказывать антипротеинурическое действие доказана для препаратов, влияющих на РААС (БРА, ИАПФ и ПИР). Именно в нефрологии агрессивная блокада РААС с помощью одновременно применяемых нескольких классов лекарственных препаратов может оказаться эффективной с точки зрения предупреждения терминальной ХПН.

ПИР эффективно снижают АД и оказывают нефропротективное действие [25], однако исследования, оценивающие влияние лечения единственным представителем этого клас-



са алискиреном на риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), еще не закончены [16,17].

Антигипертензивная эффективность и нефропротективное действие алискирена изучены в нескольких клинических исследованиях. Наиболее значимым среди них было исследование AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое 24-недельное исследование, целью которого явилось изучение динамики протеинурии у пациентов с АГ 1–2-й степени тяжести, СД типа 2 и нефропатией [24]. Исходно в течение 12–14 нед. все пациенты получали лозартан в дозе 100 мг/сут (препарат с доказанными нефропротективными свойствами) и оптимальную медикаментозную терапию [22]. Затем 599 пациентов были рандомизированы в группы с включением в терапию алискирена 150 мг/сут или плацебо. Через 12 нед. лечения доза алискирена была увеличена до 300 мг/сут еще на 12 нед. Через 24 нед. исследования величина АД в двух группах достоверно не отличалась, однако показано достоверное снижение соотношения альбумин/креатинин в моче на 18% в группе лозартан + алискирен по сравнению с увеличением данного соотношения на 2% в группе лозартан + плацебо ($p < 0,001$). Количество пациентов, у которых удалось добиться снижения соотношения альбумин/креатинин в моче на 50% и более, в группе А составило 24,7% по сравнению с 12,5% в группе плацебо ($p < 0,001$). Количество пациентов с уровнем креатинина в сыворотке $> 2,0$ мг/дл было достоверно больше в группе плацебо, чем алискирена ($p < 0,05$). Таким образом, применение алискирена привело к 20% дополнительному снижению соотношения альбумин/креатинин в моче по сравнению с плацебо, что свидетельствует о его нефропротективных свойствах [25].

Препараты, ингибирующие РААС, могут приводить к изменениям почечной функции у некоторых пациентов. Эти изменения могут проявляться увеличением концентрации K^+ , азота мочевины крови и креатинина плазмы. При монотерапии Алискиреном увеличение K^+ в плазме крови ($> 5,5$ мЭкв/л) у пациентов с АГ отмечено нечасто. Увеличение K^+ в плазме крови выявлялось с частотой 0,9% при терапии А по сравнению с 0,6% при применении плацебо.

Результаты нескольких клинических исследований показали, что монотерапия А связана с низкой частотой повышения креатинина плазмы и азота мочевины в крови. В 3 клинических исследованиях (Opamil и соавт., 2007; Uresin и соавт., 2007; Andersen и соавт., 2008) частота сообщения о повышении уровня креатинина в плазме крови была 0 (из 170 пациентов), 0,2% (из 437 пациентов) и 1,1% (из 282 пациентов). Аналогично количество сообщений о повышении азота мочевины в крови в упомянутых исследованиях было 0,2 и 1,1% соответственно (Opamil и соавт., 2007; Uresin и соавт., 2007; Andersen и соавт., 2008). Алискирен нужно

с осторожностью применять у пациентов с выраженным нарушением почечной функции в связи с недостатком информации о переносимости препарата данной группой пациентов. Как и при применении любого лекарственного средства, воздействующего на РААС, показано проведение мониторинга электролитов и почечной функции у пациентов с почечной патологией. Лишь 0,6% А выводится с мочой, что обеспечивает определенные преимущества для применения препарата у пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения функции почек.

Алискирен уменьшает альбуминурию (достоверно превосходя монотерапию ИАПФ или БРА) и вероятность необратимого ухудшения функции почек (при протеинурии > 1 г/сут), что показано в исследовании COOPERATE (Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease) [26].

Объектами демонстрации нефропротективных свойств А могут быть следующие клинические ситуации: АГ/метаболический синдром или СД 2-го типа с альбуминурией; АГ, ассоциированная со стойким снижением скорости клубочковой фильтрации; АГ при хронических заболеваниях почек с протеинурией (в том числе нефротической) и без нее; реноваскулярная АГ различного происхождения; пациенты, у которых по разным причинам отмечено нарастание креатининемии или гиперкалиемии при применении ИАПФ или БРА; терминальная ХПН, в том числе леченная программным гемодиализом или постоянным амбулаторным перитонеальным диализом; реципиенты почечного трансплантата.

ВЫВОДЫ

Таким образом, число больных АГ, которым могли бы быть показаны ПИР, очень велико. В эту группу могут быть отнесены все пациенты, у которых становление и нарастание АГ определяется избыточной активацией РААС, в том числе во взаимосвязи с персистирующим гипертонусом симпатической нервной системы, – имеющие МС, ожирение, СД типа 2, ХПН, а также женщины в менопаузе и постменопаузе.

Прямое ингибирование ренина с помощью алискирена – инновационный подход к блокаде РААС. Показания к назначению А в ближайшее время, очевидно, будут существенно расширены, в том числе исходя из хорошей переносимости этого препарата. Уже сегодня не вызывает сомнения, что ПИР в ближайшем будущем займут подходящее место в рекомендациях Европейского и национальных обществ АГ, хотя исследования, оценивающие влияние лечения единственным представителем этого класса алискиреном на риск сердечно-сосудистых осложнений, еще не закончены.

Сведения об авторах:

Сыволоп В.В., д. мед. н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными ЗГМУ.

Герасько М.П., к. мед. н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными ЗГМУ.

Поступила в редакцию 12.03.2013 г.

Для получения списка использованной в обзоре литературы обращайтесь в редакционно-издательский отдел: med.jur@zsmu.zp.ua