

- etiology of hypothyroidism in the young // Arch. Dis. Child. – 2000. – Vol. 83. – P. 207–210.
41. Kadenbach B., Muller-Hocker J. Mutations of mitochondrial DNA and human death // Naturwissenschaften. – 1990. – No. 5. – S. 221–225.
42. Murray C.J.L., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2002: Global Burden of Disease Study // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1498–1504.
43. Neill J.D., Bonos D.J. Relationship of molecular biology to integrative physiology // News in Physiol. Sci. – 2003. – Vol. 8. – P. 233–235.
44. Reaven G.M. Role of resistance in human disease // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
45. Resnick H.E., Jones K., Ruotolo G. et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians // The Strong Heart Study. Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 861–867.
46. Sauvaget C., Jagger C., Arthur A.J. Active and cognitive impairment-free life expectancies: results from the Melton Mowbray 75-health cheeks // Age Ageing. – 2001, Nov. – Vol. 30(6). – P. 509–515.
47. Tutar E., Kapadia S., Ziada K. M. et al. Heart disease begins at a young age // Am. Heart Assoc. meeting. – 1999, Nov. 9. – Abstr. # 2760. – P. 1234–1241.
48. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group // Lancet. – 2000. – Vol. 355(9207). – P. 873–876.
49. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOME Modeling // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – No. 6. – P. 1487–1495.

Поступила 10.03.2014

Сведения об авторах

Васильев Александр Петрович, докт. мед. наук, главный научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Филиала ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: sss@cardio.tmn.ru

Стрельцова Нина Николаевна, научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Филиала ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: streltsova@cardio.tmn.ru

УДК 616-08-035+616-08-031.81

О ВОЗМОЖНОСТЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМОГО ИНГИБИТОРА РЕНИНА АЛИСКИРЕНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.Ф. Колпакова

ФГБУ “Конструкторско-технологический институт вычислительной техники” СО РАН, Новосибирск

E-mail: kolpakova44@mail.ru

PROSPECTS FOR THE USE OF DIRECT RENIN INHIBITOR ALISKIREN FOR THE TREATMENT OF SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES

A.F. Kolpakova

Design Technological Institute of Digital Techniques SB RAS, Novosibirsk

В обзоре проанализированы результаты рандомизированных исследований эффективности и безопасности прямого ингибитора ренина алискирена при лечении больных артериальной гипертонией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом, менопаузой и поражением почек; хронической болезнью почек, метаболическим синдромом. Установлено, что алискирен обладает не только гипотензивным, но кардио- и ренопротективным действием, что может расширить показания к его применению.

Ключевые слова: прямой ингибитор ренина, эффективность и безопасность лечения, органопротективный эффект.

This review analyzes the results of randomized studies of the efficacy and safety of direct renin inhibitor aliskiren in the treatment of patients with arterial hypertension associated with obesity, diabetes, menopause, kidney failure, chronic kidney disease, and metabolic syndrome. The authors conclude that, along with the hypotensive action, aliskiren exerts cardioprotective and renoprotective effects that can expand the indications for the use of this drug.

Key words: direct renin inhibitor, efficacy and safety of treatment, organoprotective effect.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, на долю социально значимых неинфекционных заболеваний приходится 63% всех смертельных случаев или примерно 36 млн смертей ежегодно, нанося огромный ущерб социально-экономическому развитию большинства стран мира [2]. В экономически развитых странах мира ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе артериальная гипертония (АГ). Около 40% взрослого населения РФ имеет повышенный уровень артериального давления (АД). Известно, что АГ является важнейшим фактором риска инфаркта миокарда и мозгового инсульта, главным образом, определяющих высокую смертность в нашей стране [3]. Несмотря на прогресс эффективности лечения ССЗ, растет число лиц с неконтролируемой или резистентной АГ. Существует и проблема низкой приверженности пациентов к лечению.

Исследованиями последних десятилетий доказана роль симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем в формировании и прогрессировании АГ, сердечной недостаточности, хронических заболеваний почек и системного атеросклероза [4, 12, 42, 54]. Кроме того, РААС участвует в процессах роста и развития тканей, модуляции процессов воспаления и апоптоза, а также в потенцировании синтеза и секреции ряда нейрогуморальных субстанций [4, 14, 48]. Ключевым звеном РААС является фермент ренин, обуславливающий трансформацию ангиотензиногена в ангиотензин I (АТI). АТI в дальнейшем с помощью ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) преобразуется в наиболее активный у человека ангиотензин II (АТII). Таким образом, от активности ренина зависит тонус РААС в целом и, следовательно, выраженность связанных с ним позитивных и негативных эффектов ее компонентов на ткани-мишени (миокард, сосудистая стенка, почечная ткань), реализующихся через взаимодействие с рецепторами к АТI и АТII, а также рецепторами к альдостерону. Если последующие этапы активации РААС могут осуществляться при участии разных ферментов, то образование АТI из ангиотензиногена невозможно без участия ренина [12, 22, 54]. Ориентируясь на результаты клинических исследований, можно утверждать, что активность ренина плазмы представляет собой один из наиболее достоверных маркеров неблагоприятного прогноза течения ССЗ. Так, L. Sechi и соавт. (2008) при обследовании 247 больных АГ продемонстрировали, что рост плазменной активности ренина предрасполагает к активации эндотелий-зависимого и плазменного звена гемостаза и, соответственно, увеличивает вероятность тромбозов, в том числе на уровне микроциркуляции, закономерно усугубляющих выраженность поражения органов-мишеней. Обнаружена прямая корреляция между плазменной активностью ренина, сывороточной концентрацией фибриногена, плазменным уровнем D-димера и ингибитора активатора плазминогена типа 1, а также признаками гипертензивного поражения сердца и почек [36]. Кроме того, существуют многие обстоятельства, при которых плазменная активность ренина может оказаться стойко повышенной у больного:

АГ, метаболический синдром, сахарный диабет типа 2, абдоминальное ожирение, хроническая болезнь почек. К росту активности ренина плазмы предрасполагают также препараты, блокирующие последующие уровни РААС, в первую очередь, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), а также увеличивающие экскрецию натрия, в частности тиазидовые диуретики [43].

В последние годы фармакологический контроль за активностью РААС осуществлялся в направлении ограничения продукции АТI за счет ингибирования АПФ, блокады рецепторов АТI и альдостерона, а также ограничения секреции ренина, преимущественно путем использования β -адреноблокаторов [42, 53]. Анализ механизма действия современных антигипертензивных препаратов, рекомендуемых в качестве препаратов первого ряда, влияющих на РААС, показал, что все они, за исключением β -блокаторов, приводят к увеличению уровня ренина, проренина и АПФ. Так, применение диуретиков сопровождается повышением уровня проренина, ренина, АПФ, АТI, АТII в плазме и АТII в тканях. Применение иАПФ ассоциируется с более выраженным увеличением содержания проренина, ренина, АПФ и АТI. Установлено, что применение блокаторов рецепторов АТI (БРА) сопровождается стимуляцией всех медиаторов РААС: значимое повышение проренина, ренина, АПФ, АТI, АТII в плазме и АТII в тканях [1, 8].

Многочисленные исследования показали, что адекватное снижение активности РААС с помощью иАПФ, БРА или альдостерона скорее постулируется, чем реально достигается, так как развивается феномен "ускользания". Для преодоления указанного феномена используются комбинации иАПФ + БРА + β -адреноблокатор, иАПФ+спиронолактон. Таким образом, самой привлекательной мишенью для фармакологов был и остается ренин, поскольку он является ключевым звеном РААС.

Цель исследования: проанализировать литературные данные об эффективности и безопасности монотерапии и комбинированной терапии прямым ингибитором ренина (ПИР) таких социально значимых заболеваний, как сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, метаболический синдром, сахарный диабет.

Эффективность и безопасность монотерапии алискиреном

Появление ПИР можно рассматривать как способ достижения более полного контроля активности РААС и преодоления феномена "ускользания" [1, 49]. Прямой ингибитор ренина – алискирен (Novartis, Швейцария) действует, связываясь с активным участком молекулы ренина, предотвращает связывание ренина с ангиотензиногеном и тем самым блокирует образование АТI, предшественника АТII. Алискирен прошел клинические исследования, зарегистрирован во многих странах мира, в том числе в России, рекомендован для лечения артериальной гипертонии в виде монотерапии или комбинации с другими гипотензивными средствами.

В результате анализа контролируемых клинических исследований (РКИ) доказана эффективность и безопасность алискирена в качестве антигипертензивного пре-

парата для монотерапии [3, 8, 13, 14, 28, 49]. Так, в 8-недельном плацебо контролируемом исследовании проводилась оценка эффективности и безопасности А у 672 больных АГ I-II степеней, выявлено дозозависимое снижение САД и ДАД. Антигипертензивное действие ПИР сохранялось в течение двух недель после его отмены. Алискирен хорошо переносился, частота нежелательных явлений не отличалась от плацебо [28]. Объединенный анализ клинических исследований, включавших 8481 больного [14], которые получали монотерапию ПИР или плацебо, показал, что однократный прием ПИР в дозе 150 или 300 мг в сутки 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 ПИР у мужчин и женщин, а также у лиц старше и моложе 65 лет не выявлено.

Исследование антигипертензивного действия ПИР в сравнении с иАПФ у пациентов с мягкой и умеренной АГ установило следующее: ПИР достоверно больше снижает САД и ДАД, чем рамиприл. Через 12 недель лечения САД и ДАД возвращаются к исходному уровню быстрее после отмены рамиприла, чем после отмены алискирена. Сравнение гипотензивной эффективности алискирена, ирбесартана и рамиприла после пропущенной дозы показало, что в этом случае достигнутое снижение АД было достоверно больше в группе ПИР, чем в группе рамиприла [7].

При сопоставлении терапевтического потенциала ПИР с таковым других антигипертензивных лекарственных средств оказалось, что ПИР в ранжированных дозах 75, 150 и 300 мг/сут так же эффективен, как гидрохлортиазид (ГХТ) в дозах 6,25, 12,5 и 25 мг/сут [50]. При этом у пациентов с мягкой и умеренной АГ частота достижения целевого уровня АД при применении ПИР в дозе 75 мг/сут составляла 51,9%, а при повышении суточной дозы до 300 мг – 63,9% [51]. По данным L.A. Sica и соавт. (2006), для достижения адекватного контроля за величиной АД почти у 45% пациентов с мягкой и умеренной АГ, получавших алискирен в суточной дозе 150–300 мг, возникла необходимость в дополнительном назначении диуретика [38]. Установлено, что выраженность антигипертензивного эффекта алискирена в диапазоне доз 75–300 мг/сут была эквивалентной 100 мг/сут лозартана [41].

По данным исследования A.H. Gradman и соавт. (2005), алискирен в дозе 150 мг/сут обладал сходной эффективностью и сопоставимой безопасностью с ирбесартаном в той же дозе. В условиях РКИ в течение 8 недель с вовлечением 1123 пациентов с мягкой и умеренной АГ было показано, что монотерапия ПИР в ранжированных дозах 75, 150 и 300 мг/сут так же эффективна, как и монотерапия валсартаном в дозах 80, 160 и 320 мг/сут [32]. M. Weir и соавт. (2006) при проведении мета-анализа восьми РКИ, в которых приняло участие 8570 пациентов, установили, что при мягкой и умеренной АГ монотерапия алискиреном (75–600 мг/сут) приводит к дозозависимому снижению АД независимо от возраста и гендерной принадлежности пациентов. В целом необходимо заключить, что

ПИР эффективно снижает офисное и суточное АД, так же как и эквивалентные дозы других антигипертензивных лекарственных средств; возможно, он несколько более эффективен по сравнению с рутинно используемыми дозами иАПФ и БРА. Последнее обстоятельство, видимо, связано с длительным временем, за которое концентрация ПИР уменьшается на 50%, благодаря чему достигается адекватный контроль за АД в ранние утренние часы. Этот факт, вероятно, может иметь серьезное клиническое значение в предотвращении негативных кардио- и цереброваскулярных событий [21, 27, 28].

Установлена высокая безопасность алискирена как у здоровых волонтеров при проведении испытаний первой фазы, так и у пациентов с АГ. Частота нежелательных реакций, повлекших за собой отказ пациентов от продолжения исследования, была сопоставима с таковой в группе плацебо. Наиболее часто среди побочных эффектов регистрировались усталость, головная боль, гипотония, головокружение и диарея [18, 37, 42, 55]. Необходимо отметить, что частота возникновения побочных эффектов зависит от дозы препарата [37, 55]. Важно, что ПИР не оказывает влияния на метаболизм эндогенного брадикинина и субстанции Р, поэтому не приводит к манифестации кашля и ангионевротического отека так часто, как иАПФ. В целом переносимость ПИР сопоставима с таковой антагонистов рецепторов ангиотензина и плацебо [13]. Алискирен не только хорошо переносится пациентами с нарушениями функции печени, но и имеет фармакокинетический профиль, не зависящий от тяжести печеночной недостаточности [51]. Последнее обстоятельство позволяет рассматривать ПИР как препарат выбора у пациентов с АГ с сопутствующей легкой и умеренной печеночно-клеточной недостаточностью. Более того, существуют данные о безопасности применения алискирена у пациентов с почечной недостаточностью (при скорости клубочковой фильтрации более 35 мл/мин/1,73 м²), сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом и сердечной недостаточностью [8, 19], а также у лиц старших возрастных групп [51]. Вместе с тем существует потенциальная опасность ухудшения почечной функции на фоне использования ПИР в монотерапии или при комбинировании его с БРА у больных с клинически значимым стенозом почечных артерий, при проведении парентеральной анестезии, а также у лиц, длительно получающих высокие дозы ингибиторов циклооксигеназы-2 [8].

Комбинированная терапия, включающая алискирен. В большинстве случаев больные АГ нуждаются в комбинированной терапии двумя или тремя гипотензивными препаратами для достижения целевого АД [3, 11]. Клиническими исследованиями доказано, что антигипертензивная эффективность ПИР увеличивается при комбинации с другими гипотензивными препаратами [7, 9, 18, 30, 49, 50, 52]. Так, установлено, что комбинированное использование алискирена и валсартана оказывает синергическое влияние на степень редукции АД и превосходит эффективность каждого из этих компонентов в виде монотерапии [32]. Влияние алискирена, валсартана и комбинации этих препаратов на АД было изучено в крупном исследовании в 312 клинических центрах (США, Испа-

ния, ФРГ) с участием 1797 больных АГ. К завершению 8-й недели лечения отмечено, что под действием комбинации алискирена и валсартана АД снижается достоверно в большей степени, чем при применении только алискирена или валсартана [30]. В 2009 г. опубликованы результаты многоцентрового контролируемого клинического исследования, в котором у 1124 больных АГ сравнивали эффективность ПИР и ГХТ (начальная антигипертензивная терапия); при необходимости к этим препаратам присоединяли амлодипин [35]. К завершению периода монотерапии (12-я неделя) стало ясно, что ПИР приводит к более выраженному снижению АД, чем ГХТ ($-17,4/-12,2$ против $4,7/-10,3$ мм рт. ст., $p < 0,001$). У пациентов с мягкой и умеренной АГ с ожирением и без ПИР+ГХТ обеспечивают достоверное снижение ДАД и САД. [19]. Доказана и эффективность комбинированной терапии, включающей алискирен у пациентов с плохо контролируемой (резистентной) АГ [34, 45, 60].

W.B. White и соавт. (2010) проанализировали безопасность и переносимость ПИР в комбинации с БРА и тиазидных диуретиков при лечении АГ по данным 13 РКИ, из них 9 краткосрочных (8 недель) и 4 долгосрочных (26–52 недели) за период до 31 августа 2009 г. В эти исследования было включено 12942 пациента с АГ I и 2-й стадии. В результате краткосрочных исследований установлено, что комбинация ПИР с БРА (валсартаном или лозартаном) или тиазидным диуретиком переносится пациентами аналогично монотерапии этими препаратами. Эти данные были подтверждены и в долгосрочных исследованиях [57]. При этом в краткосрочных исследованиях у пациентов, леченных комбинацией алискирен+валсартан или алискирен+лозартан, нежелательные реакции были выявлены у 32,2–39,6%, а при монотерапии – у 30,0–39,6% пациентов. В долгосрочных исследованиях нежелательные реакции были отмечены у 55,5% пациентов, получавших комбинацию алискирен+лозартан, у 45% – алискирен+диуретик, и существенно не отличались от таковых при монотерапии лозартаном (53,%) и диуретиком (48,9%). Другими словами, безопасность и переносимость комбинированной терапии алискиреном с БРА валсартаном или лозартаном были аналогичны монотерапии указанными препаратами [57].

Y. Liu и соавт. (2014) в результате анализа 19 РКИ, включающих 13614 больных АГ, получавших комбинированную терапию алискирен+амлодипин и алискирен+гидрохлортиазид, пришли к выводу, что комбинированная терапия приводила к достоверно ($p < 0,00001$) большему снижению АД по сравнению с монотерапией. При этом не было установлено достоверных различий между комбинированной терапией и монотерапией в отношении побочных эффектов, кроме периферических отеков и гиперкалиемии при лечении только амлодипином. Подобный гипотензивный эффект комбинированной терапии получен у больных с ожирением и без него. Кроме того, выявлено, что лечение комбинацией алискирен+амлодипин достоверно более эффективно, чем алискирен+гидрохлортиазид, число побочных эффектов и отказов от лечения, обусловленных нежелательными реакциями, существенно не различалось [23].

Органопротективное действие алискирена. В экспе-

риментах на животных доказана способность алискирена индуцировать вазодилатацию почечных артерий и повышать минутный диурез, приводить к реверсии альбуминурии, снижать образование супероксидных радикалов, оказывать противовоспалительное и антиатеросклеротическое действие, а также способствовать редукции гипертрофии левого желудочка. При этом рено- и кардиопротекторные качества алискирена были сопоставимы с таковыми валсартана [10, 20, 27, 33, 56].

Кардиопротективное и нефропротективное действие ПИР подтверждено при лечении больных АГ и хронической болезнью почек во многих клинических исследованиях [6, 16, 24, 44, 49, 50, 58]. S.C. Tang и соавт. (2012) установили, что у больных недиабетической нефропатией добавление ПИР к лозартану существенно уменьшало протеинурию. Авторы связывают нефропротективное действие ПИР с выявленным ими снижением уровней циркуляции интерлейкина-6 и трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β) [46].

Исследование AVOID – Aliskiren in the evaluation of proteinuria in Diabetes (часть программы ASPIRE HIGHER), в котором принимали участие и российские клинические центры, было спланировано для оценки возможностей алискирена в защите органов-мишеней в различных ситуациях, характеризующихся очень высоким риском потенциально фатальных осложнений. У 599 больных диабетической нефропатией с АГ изучали влияние комбинации максимальных доз лозартана и алискирена на мочевую экскрецию альбумина, оцениваемую по отношению альбумин/креатинин мочи. Добавление к лозартану (100 мг/сут) алискирена (300 мг/сут) сопровождалось достоверным уменьшением отношения альбумин/креатинин мочи на 20%, в том числе у 24,7% больных уменьшением данного отношения на 50% и более. В то же время при комбинации лозартана с плацебо уменьшение отношения альбумин/креатинин мочи на 50% и более было достигнуто только у 12,5%. Ренопротективное действие алискирена не зависело от АД [31]. В исследовании M. Ohsawa и соавт. (2013) показано, что добавление алискирена к терапии БРА больных хроническими заболеваниями почек с АГ приводит к более достоверному снижению АД и улучшению функции сердца и почек по сравнению с добавлением беназеприла [29].

Согласно результатам исследования ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment), добавление алискирена к стандартной схеме лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) с признаками неблагоприятного прогноза (стойкое повышение в плазме натрийуретического пептида) и АГ позволило добиться улучшения клинического состояния, снижения соотношения величины митральной регургитации к площади митрального отверстия и трансмитрального кровотока. Благодаря алискирену снизилась концентрация маркеров дезадаптивной нейрогуморальной активации (уровни в плазме мозгового натрийуретического пептида (МНУП) и его предшественника, концентрации альдостерона в моче, активности ренина в плазме). При этом уровень МНУП на фоне терапии с добавлением 150 мг алискирена снижался в 5 раз больше, чем при стандартной терапии [26].

В рандомизированном исследовании ALLAY (The

Aliskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy) приняли участие 465 больных АГ, которые получали алискирен в дозе 300 мг, лозартан – 100 мг в сутки или их комбинацию. На фоне приема ПИР снижались активность ренина и концентрация альдостерона плазмы, но данные показатели увеличивались при лечении лозартаном. Алискирен также вызывал уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка, что отражало регресс гипертрофии у больных с АГ и избыточной массой тела. Комбинация алискирена и лозартана приводила к дальнейшему снижению гипертрофии левого желудочка сердца [39, 40].

Клиническими исследованиями И.М. Фуштей и соавт. (2013) показано, что антигипертензивная терапия ПИР больных гипертензивной нефропатией и метаболическим синдромом в течение 3 мес. достоверно снижала уровни холестерина, триглицеридов, показатели инсулинорезистентности и улучшала функцию почек (снижение микроальбуминурии и повышение клубочковой фильтрации) и функциональное состояние эндотелия сосудов [5].

Результаты завершившихся исследований программы ASPIRE HIGHER (AVOID, ALOFT, ALLAY, AGELESS) и ряда других краткосрочных РКИ показали высокую клиническую эффективность и органопротективное действие алискирена как в монотерапии, так и в комбинированной терапии [1, 37]. Однако в исследованиях ASPIRE and AVANTGARDE были получены противоречивые результаты. Исследование ASPIRE показало, что добавление алискирена к оптимальной схеме лечения пациентов с инфарктом миокарда не предотвращает развитие ремоделирования левого желудочка, но приводит к более выраженным нежелательным реакциям в виде ренальной дисфункции, гипотензии и гиперкалиемии [40].

Определенные надежды связывались с двойной блокадой РААС с помощью комбинации алискирена и стандартной терапии (иАПФ или БРА) у больных сахарным диабетом 2-го типа с высоким риском сердечно-сосудистых и почечных осложнений. В исследовании ALTITUDE – Aliskiren Trial I Type 2 Diabetes Using Cardio-renal Diseases Endpoints (часть программы ASPIRE HIGHER) принял участие 8561 пациент. Первичная цель данного исследования состояла в оценке эффективности добавления алискирена к стандартной терапии по влиянию на комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть и осложнения: успешная реанимация, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, незапланированная госпитализация по причине ХСН; развитие терминальной хронической почечной недостаточности, удвоение сывороточного креатинина, смерть от причин, связанных с поражением почек). Это исследование было досрочно прекращено из-за отсутствия эффективности добавления алискирена к стандартной терапии и нежелательных реакций в виде нефатального инсульта, нарушения функции почек, гиперкалиемии и гипотонии. На основании полученных фактов комбинированная терапия алискиреном и иАПФ или БРА пациентам с АД и диабетом или почечной недостаточностью не рекомендована [31]. Затем Комитет по медицинским продуктам Европейского медицинского Агентства и Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США сообщили, что гипотензивные средства,

содержащие алискирен (производитель Novartis), не следует назначать пациентам с сахарным диабетом в сочетании с иАПФ и БРА.

Не противоречит результатам ALTITUDE сообщение G. Mihai и соавт. (2013), установивших в РКИ ускоренное по сравнению с плацебо прогрессирование атеросклероза аорты при приеме алискирена в дозе 300 мг в сутки в течение 36 недель при анализе результатов трехмерной магнитно-резонансной томографии у пациентов с кардиоваскулярной болезнью [25]. В связи с этим фактом исследование было досрочно прекращено.

Еще одно разочарование принесло сообщение о результатах исследования ASTRONAUT. Предполагали, что добавление алискирена к традиционной терапии сердечной недостаточности иАПФ, антагонистами альдостерона и блокаторами рецепторов ангиотензина возымеет дополнительный эффект на уровень смертности и риск повторных госпитализаций. Однако полученные результаты продемонстрировали достоверное отсутствие разницы между контрольной группой и группой пациентов, леченных комбинацией препаратов с добавлением алискирена, по первичным конечным точкам – числу регоспитализаций и смертей от ССЗ. Одновременно повысился риск побочных действий в виде гиперкалиемии, гипотензии и почечной недостаточности по сравнению с плацебо [15].

Таким образом, в литературе существуют противоречивые данные о результатах лечения алискиреном в комбинации с иАПФ или БРА. Возможно, эти противоречия связаны с тем, что в исследовании ALTITUDE лечение проводилось высокой дозой (330 мг/сут) алискирена в комбинации с высокими дозами иАПФ или БРА. Недавние исследования W.P. Wu и соавт. (2012) установили, что добавление 150 мг алискирена к терапии иАПФ или БРА 103 китайских пациентов с хронической болезнью почек в течение 6 мес. способствовало контролю АД и уменьшению протеинурии как в группе с сопутствующим диабетом 2-го типа, так и без него. При этом не отмечено существенных изменений скорости клубочковой фильтрации и концентрации калия, кроме того, алискирен не только снижает активность ренина в плазме, но и оказывает влияние на экспрессию рецепторов проренина, которые играют важную роль в обмене калия [59].

В Канаде 903346 пациентов в возрасте 66 лет и старше, которые были госпитализированы с различными заболеваниями (гиперкалиемия, острая ишемия почек, мозговой инсульт), получали лечение алискиреном в сочетании с иАПФ или БРА в течение 28 мес. В результате многофакторного анализа установлено, что терапия алискиреном не ассоциировалась с существенным увеличением риска госпитализации по поводу гиперкалиемии, инсульта или острой почечной недостаточности. Лечение ПИР в сочетании иАПФ или БРА пациентов с хронической болезнью почек, диабетом, ХСН в течение 28 мес. также не сопровождалось усилением побочных эффектов [17]. К аналогичным выводам пришел исследователь R.M. Touyz (2013) из Канады [47].

Заключение

Таким образом, на основе анализа приведенных выше

результатов исследований можно заключить, что прямой ингибитор ренина алискирен имеет высокий антигипертензивный потенциал, благоприятный терапевтический профиль, высокую безопасность, хорошую переносимость, обладает выраженным органопротективным действием. Многоцентровыми рандомизированными исследованиями доказана эффективность и безопасность комбинированной терапии алискирен+амлодипин, алискирен+амлодипин+гидрохлортиазид при АГ различного генеза. Следовательно, алискирен показан большинству пациентов, страдающих АГ, в качестве дополнительного класса антигипертензивных препаратов для комбинированной терапии, и это отражено в российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2010). В эту группу могут быть отнесены и пациенты с установленной избыточной активацией РААС, имеющие АГ различного генеза, метаболический синдром, ожирение, хроническую почечную недостаточность, хроническую болезнь почек, а также АГ у женщин в менопаузе и постменопаузе.

Тем не менее, остается ряд нерешенных вопросов, в частности комбинированная терапия алискиреном и иАПФ или БРА, которые требуют проведения дополнительных исследований.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Васюк Ю.А., Садулаева И.А., Ющук Е.Н. и др. Ингибиторы ренина – новое направление в лечении артериальной гипертензии // Тер. архив. – 2010. – № 9. – С. 53–59.
- Доклад ВОЗ о глобальной ситуации по проблемам НИЗ. Анализ глобального бремени неинфекционных болезней, их факторов риска и детерминантов. – Женева : ВОЗ, 2011. – 176 с.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
- Мухин Н.А., Фомин В.В. Ренин – мишень прямой фармакологической блокады при артериальной гипертензии // Тер. архив. – 2009. – № 8. – С. 5–9.
- Фуштей И.М., С.Л. Подсевакина, А.И. Паламарчук и др. Влияние антигипертензивной терапии на функциональное состояние почек, показатели метаболического статуса и активность воспаления у больных с гипертензивной нефропатией // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 63–67.
- Чазова И.Е., Фомин В.В., Пальцева Е.М. Прямой ингибитор ренина алискирен – новые возможности защиты почек при артериальной гипертензии // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1 – С. 44–49.
- Andersen K., Weinberger M.H., Egan B. et al. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial // Hypertension. – 2008. – Vol. 26. – P. 589–599.
- Azizi M., Webb R., Nussberger J. et al. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 243–256.
- Brown M., McInnes G., Papst C. et al. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 312–320.
- Choi D.E., Jeong J.Y., Lim B.J. et al. Aliskiren ameliorates renal inflammation and fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction in mice // J. Urol. – 2011. – Vol. 186. – P. 694–701.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
- Danser A.H.J., Deinum J. Renin, prorenin and the putative prorenin receptor // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 1069–1076.
- Daugherty K.K. Aliskiren // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2008. – Vol. 65, No. 14. – P. 1323–1332.
- Fisher N.D., Jan Danser A.H., Nussberger J. et al. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy human // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – No. 25. – P. 3199–3205.
- Gheorghide M., Bohm M., Greene S.J. et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial // JAMA. – 2013. – Vol. 309. – P. 1125–1135.
- Fukutomi M., Hoshida S., Mizuno H. et al. Differential effects of aliskiren/amlodipine combination and high-dose amlodipine monotherapy on endothelial function in elderly hypertensive patients // Am. J. Hypertens. – 2014. – Vol. 27, No. 1. – P. 14–20.
- Gilbert C.J., Gomes T., Mamdani M.M. et al. No increase in adverse events during aliskiren use among ontario patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers // Can. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 29. – No. 5. – P. 586–591.
- Gradman A.H., Schmieder R.E., Lins R.L. et al. Aliskiren, a novel, orally-effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability similar to an AT1-receptor blocker in hypertensive patients // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1012–1018.
- Jordan J., Engeli S., Boye S.W. Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension // Hypertension. – 2007. – Vol. 49, No. 5. – P. 1047–1055.
- Imanishi T., Tsujioka H., Ikejima H. et al. Renin inhibitor aliskiren improves impaired nitric oxide bioavailability and protects against atherosclerotic changes // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 563–557.
- Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1401–1406.
- Kim S., Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases // Pharmacol. Rev. – 2000. – Vol. 52, No. 5. – P. 11–34.
- Liu Y., Yan R., Song A. Aliskiren/amlodipine vs. aliskiren/hydrochlorothiazide in hypertension: indirect meta-analysis of trials comparing the two combinations vs. monotherapy // Am. J. Hypertens. – 2014. – Vol. 27, No. 2. – P. 268–278.
- Mende C.W. Application of direct renin inhibition to chronic kidney disease // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2010. – Vol. 14. – P. 130–149.
- Mihai G., Varghese J., Kampfrath T. et al. Aliskiren effect on plaque progression in established atherosclerosis using high resolution 3D MRI (ALPINE): a double-blind placebo-controlled trial [Электронный ресурс] // J. Am. Heart Assoc. – 2013. – Vol. 2, No. 3. – doi: 10.1161/JAHA.112.004879.
- McMurray J., Pitt B., Latini R. et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure // Circ. Heart Fail. – 2008. – Vol. 1. – P. 17–24.
- Ogawa M., Suzuki J., Takayama K. et al. Impaired post-infarction cardiac remodeling in chronic kidney disease is due to excessive renin release // Lab. Invest. – 2012. – Vol. 92, No. 12. – P. 1766–1776.
- Oh B.-H., Mitchell J., Herron J.R. et al. Aliskiren, an oral renin

- inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension // *Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1157–1163.
29. Ohshawa M., Tamura K., Kanaoka T. et al. Addition of aliskiren to angiotensin receptor blocker improves ambulatory blood pressure profile and cardiorenal function better than addition of benazepril in chronic kidney disease // *Int. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14. – P. 15361–15375.
 30. Oparil S., Yarows S.A., Patel S. et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 221–229.
 31. Parving H.-H., Brenner B.M., McMurray J.J.V. et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 2204–2213.
 32. Pool J.L., Schmieder R.E., Azizi M. et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan // *Am. J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 20. – P. 11–20.
 33. Pilz B., Shagdarsuren E., Wellner M. et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 46. – P. 569–576.
 34. Shah S., Coakley C., Hough A. et al. Plasma renin activity testing to guide triple antirenin system drug therapy in a patient with difficult-to-treat hypertension // *Ann. Pharmacother.* – 2013. – Vol. 47, No. 11. – P. 1562–1568.
 35. Schmieder R.E., Philipp T., Guerediaga J. et al. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren. A 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 417–425.
 36. Sechi L.A., Novello M., Colussi G. et al. Relationship of plasma renin with a prothrombotic state in hypertension: relevance for organ damage // *Am. J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 21, No. 12. – P. 1347–1353.
 37. Sen S., Sabarwal S., Ozyigit T. et al. Aliskiren: review of efficacy and safety data with focus on past and recent clinical trials // *Ther. Adv. Chronic Dis.* – 2013. – Vol. 4, No. 5. – P. 232–241.
 38. Sica D., Gradman A., Lederballe O. et al. 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.* – 2006. – [Vol.] 27, abstract suppl. – P. 121.
 39. Scirica B.M., Morrow D.A., Bode C. et al. Aliskiren in left ventricular hypertrophy (ALLAY) trial investigators. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 530–537.
 40. Solomon S., Sung H., Shah A. et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodeling following myocardial infarction with systolic dysfunction // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1227–1234.
 41. Staessen J.A., Li Y., Thijs L. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003–2004 secondary prevention trials // *Hypertens. Res.* – 2005. – Vol. 28. – P. 385–407.
 42. Stanton A. Therapeutic potential of renin inhibition in the management of cardiovascular disorders // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2003. – Vol. 3. – P. 389–394.
 43. Stephan D., Grima M., Welsch M. et al. Interruption of prolonged ramipril treatment in hypertensive patients: effects on the renin-angiotensin system // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 10, No. 5. – P. 474–483.
 44. Suzuki H., Okada K., Abe M. et al. Aliskiren reduces home blood pressure and albuminuria in patients with hypertensive nephrosclerosis // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2013. – Vol. 17, No. 3. – P. 386–395.
 45. Spence J.D. Physiologic tailoring of treatment in resistant hypertension // *Current Cardiology Reviews.* – 2010. – Vol. 6. – P. 119–123.
 46. Tang S.C., Lin M., Tam S. et al. Aliskiren combined with losartan in immunoglobulin A nephropathy: an open-labeled pilot study // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27, No. 2. – P. 613–618.
 47. Touyz R.M. Combination antihypertensive treatment with aliskiren and blockers of the Renin-Angiotensin system-reassurance but with a note of caution // *Can. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 29, No. 5. – P. 521–523.
 48. Turnbull F. Effect of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 1527–1535.
 49. Uresin Y., Taylor A., Kilo C. et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2007. – Vol. 8. – P. 190–198.
 50. Villamil A., Chrysant S., Calhoun D. et al. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 217–226.
 51. Vaidyanathan S., Warren V., Yeh C. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with hepatic impairment // *Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 47, No. 2. – P. 192–200.
 52. Vaidyanathan S., Valencia J., Kemp C. et al. 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.* – 2006. – Vol. 60. – P. 1343–1356.
 53. Watanabe T., Barker T.A., Berk B.C. Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – P. 163–169.
 54. Weir M.R. Opportunities for cardiovascular risk reduction with angiotensin II receptor blockers // *Current Hypertensions Reports.* – 2002. – Vol. 4. – P. 333–335.
 55. Weir M., Bush C., Zhang J. et al. Antihypertensive efficacy and safety of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, abstract suppl. – P. 299.
 56. Whaley-Connell A., Nistala R., Habibi J. et al. Comparative effect of direct renin inhibition and AT1R blockade on glomerular filtration barrier injury in the transgenic Ren2 rat // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2010. – Vol. 298. – P. 655–661.
 57. White W.B., Bresalier R., Kaplan A.P. et al. Safety and tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren in combination with angiotensin receptor blockers and thiazide diuretics: A pooled analysis of clinical experience of 12,942 patients // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2010. – Vol. 12, No. 10. – P. 765–775.
 58. Woo K.T., Choong H.L., Wong K.S. et al. A retrospective aliskiren and losartan study in non-diabetic chronic kidney disease // *World Journal of Nephrology.* – 2013. – Vol. 2, No. 4. – P. 129–135.
 59. Wu M.T., Tung S.C., Hsu K.T. et al. Aliskiren add-on therapy effectively reduces proteinuria in chronic kidney disease: An open-label prospective trial [Электронный ресурс] // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* – 2012. – doi:10.1177/1470320312467560; PMID: 23223162.
 60. Yoshitomi Y., Kawanishi K., Yamaguchi A. et al. Effectiveness of the direct renin inhibitor, aliskiren, in patients with resistant hypertension // *Int. Heart J.* – 2013. – Vol. 54, No. 2. – P. 88–92.

Поступила 12.03.2014

Сведения об авторе

Колтакова Алла Федоровна, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории био-

информатики ФГБУ “Конструкторско-технологический институт вычислительной техники” СО РАН.
Адрес: 630090, г. Новосибирск, ул. акад. Ржанова, 6.
E-mail: kolpakova44@mail.ru

УДК 616.24-008.331.1-085

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА В ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.Н. Иванов¹, Т.Г. Волкова¹, Р.В. Волков², Ю.А. Хрусталева¹, В.Г. Ефименко¹

¹ФГБУ “Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России

²Государственная Новосибирская областная клиническая больница

E-mail: ivanov7478@rambler.ru

ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONIST IN THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (LITERATURE REVIEW)

S.N. Ivanov¹, T.G. Volkova¹, R.V. Volkov², Yu.A. Khrustaleva¹, V.G. Efimenko¹

¹Federal State Institution “Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology n.a. acad. E.N. Meshalkin” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

²Novosibirsk State Regional Hospital

В аналитической статье представлен обзор литературы по использованию антагонистов рецепторов эндотелина в лечении легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Обсуждаются основные препараты, широко используемые в практике, – это бозентан (траклир) и амбризентан. В настоящее время в России зарегистрированы оба препарата этой группы. В статье приводятся основные клинические исследования по применению антагонистов рецепторов эндотелина.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, бозентан (траклир), амбризентан.

This analytical article provides a review of the literature for using the endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. The authors discuss the use of two main drugs widely used in clinical practice: bosentan (Tracleer) and ambrisentan. Both these drugs have been registered in the Russian Federation. The article presents findings of the main clinical trials of endothelin receptor antagonists.

Key words: pulmonary arterial hypertension, bosentan (Tracleer), ambrisentan.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – заболевание, характеризующееся обструкцией сосудов и различной степенью вазоконстрикции, ведущих к повышению резистентности легочных сосудов и правожелудочковой сердечной недостаточности (ПЖН) [1]. Без лечения ЛАГ в конечном итоге приводит к развитию ПЖН и смерти. Медиана выживаемости нелеченных пациентов составляет 2,8 лет [2]. Эпидемиологические данные разнятся, но распространенность заболевания в Европе оценивается на уровне 15 случаев на миллион человек [3].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития ЛАГ, включают в себя дисфункцию легочных сосудов, которая приводит к дисбалансу вазоактивных субстанций и факторов пролиферации, что ведет к развитию ремоделирования сосудов и легочной вазоконстрикции. Эндотелин (ЭТ) рассматривается в качестве важного медиатора развития ЛАГ. Установлено, что при ЛАГ повышается уровень ЭТ-1, что способствует прогрессированию заболевания [4]. Выявлена значимая корреляция

между сывороточным уровнем эндотелина 1 и тяжестью заболевания, определенной по уровню легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), среднего давления в легочной артерии (сДЛА) и давления в правом предсердии [5]. Ранее были опубликованы детализированные, основанные на доказательствах рекомендации по лечению ЛАГ [6].

Существуют два фармакологических подхода к лечению заболевания: применение препаратов группы поддерживающей или симптоматической терапии (направленной на снижение степени вазоконстрикции, одышки и тромбоэмболических осложнений) и применение препаратов, воздействующих на патофизиологические механизмы развития заболевания. Антагонисты рецептора ЭТ-1 являются препаратами, способными ограничивать как вазоконстрикторное, так и пролиферативное влияние эндотелина, и таким образом улучшать клиническое течение заболевания [7].

Траклир (бозентан) является первым и в настоящее