

**Е.А. Дербенцева<sup>1</sup>, М.Л. Максимов<sup>2</sup>, О.В. Дралова<sup>2</sup>,  
Т.А. Эсаулова<sup>1</sup>, Д.Ш. Дубина<sup>1</sup>, А.К. Стародубцев<sup>2</sup>**

## **БЛОКАТОР АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ВАЛСАРТАН И СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР РЕНИНА АЛИСКИРЕН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава»

Изучалась терапевтическая эффективность и безопасность применения первого селективного ингибитора ренина алискирена и блокатора ангиотензиновых (АТ1)-рецепторов ангиотензина II валсартана у больных артериальной гипертензией (АГ), микроальбуминурией (МАУ) и эндотелиальной дисфункцией (ЭД). Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности валсартана и алискирена у больных с АГ, МАУ и ЭД как в режиме монотерапии, так и в комбинации.

**Ключевые слова:** алискирен, валсартан, артериальная гипертензия, микроальбуминурия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, эндотелиальная дисфункция.

E.A. Derbentseva, M.L. Maksimov, O.V. Dralova, T.A. Esaulova, D.Sh. Dubina, A.K. Starodubtsev

### **BLOCKER OF THE AT1-RECEPTORS VALSARTAN AND SELECTIVE INHIBITOR OF RENIN ALISKIREN IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

The therapeutic efficiency and safety of usage of the first selective inhibitor of renin aliskiren and blocker of the angiotensin (AT1)-receptors of angiotensin II valsartan in patients with arterial hypertension, microalbuminuria (MAU) and endothelial dysfunction were studied. The received results testified high efficiency and safety valsartan and aliskiren in patients with arterial hypertension, MAU and endothelial dysfunction both in monotherapy mode and in combination.

**Key words:** aliskiren, valsartan, arterial hypertension, microalbuminuria, rennin-angiotensin-aldosteron system, endothelial dysfunction.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) в настоящее время рассматривается как нейрогуморальная система, играющая важную роль в регуляции артериального давления и водно-электролитного баланса. РААС представляет собой систему ферментов и гормонов, своеобразную цепочку биохимических превращений, начинающуюся выработкой ренина в почках в ответ на снижение перфузии юкстагломерулярного аппарата [8].

Наличие у лекарственных препаратов способности подавлять активность РААС имеет решающее значение в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в частности, хронической сердечной недостаточности (ХСН), АГ. На сегодняшний день в арсенале практического врача имеются препараты, способные различными путями воздействовать на все основные составляющие РААС: ренин, ангиотензин II, альдостерон.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – один из новых и наиболее динамично развивающихся классов кардиологических препаратов. Появившись в начале 90-х годов, они стремительно завоевали место среди основных классов антигипертензивных препаратов. Установлено, что гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышение уровня ренина, ангиотензина II и других связанных с ними метаболитов, ведет не только к АГ, но и повреждению органов-мишеней, являясь одним из основных факторов прогрессирования АГ и ее осложнений, нефропатии, ремоделирования сердца и сосудов [15].

Одним из наиболее клинически изученных БРА на сегодняшний день следует по праву считать валсартан. Гипотензивная и органопротективная эффективность, а также безопасность и хорошая переносимость валсартана подтверждены в многоцентровых клинических исследованиях с участием более 100 000 пациентов из различных стран: VALUE, VALIANT, NAVIGATOR, VAL-HeFT, LIKEI HEART, Val-PREST, VALVACE, VALOR и др.

Валсартан – антагонист рецепторов ангиотензина II непептидной природы, конкурентно, высокоспецифично и избирательно блокирует рецепторы подтипа АТ1. Валсартан не блокирует рецепторы подтипа АТ2, которые продолжают выполнять свою функцию [4].

Препарат не влияет на частоту и ритм сердечных сокращений, ортостатическую адаптацию после изменений положения туловища, а также гемодинамических реакций вследствие симпатической стимуляции после нагрузки. Для реализации терапевтического эффекта препарата не требуется метаболических превращений. Он эффективен независимо от пола и возраста больных, как при кратковременном, так и при длительном применении [9].

Эффективность валсартана при АГ, его хорошая переносимость и безопасность при длительном применении полностью подтверждены рядом клинических исследований [1, 2, 11, 12].

В настоящее время прошел клинические исследования и зарегистрирован во многих странах мира, в том числе и в России, первый селективный ингибитор ренина непептидной структуры, обладающий выраженной активностью – алискирен. Алискирен действует, связываясь с активным участком молекулы ренина, предотвращая связывание ренина с ангиотензиногеном и тем самым блокируя образования ангиотензина I, предшественника ангиотензина II. Считается, что оптимальная начальная доза алискирена – 150 мг 1 раз в день; при необходимости доза может быть увеличена до 300 мг. При мягкой и умеренной АГ монотерапия алискиреном 1 раз в сутки обеспечивает достоверное дозозависимое снижение АД, при этом антигипертензивный эффект алискирена сохраняется более 24 часов после приема [6, 7].

Алискирен обладает, по меньшей мере, сопоставимой эффективностью с антигипертензивными препаратами других групп. Выраженность антигипертензивного эффекта не зависит от возраста, пола, расовой принадлежности и индекса массы тела [10]. В исследованиях были продемонстрированы дополнительные кардиопротективные и нефропротективные свойства препарата [13, 14].

Известно, что комбинация гипотензивных средств у пациентов группы высокого и очень высокого риска, позволяет более эффективно воздействовать на различные звенья патогенеза АГ, снижать риск сердечно-сосудистых осложнений. Возможность комбинированного воздействия на РААС препаратами с разными механизмами действия послужила поводом для проведения данного исследования.

Целью исследования было изучить терапевтическую эффективность, безопасность, влияние на ЭД и МАУ БРА валсартана (препарат Валсафорс, Promo-Med, Россия), прямого ингибитора ренина (ПИР) алискирена (препарат Расилез, Novartis, Швейцария) в режиме монотерапии и в комбинации у больных АГ II-III степени.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 78 пациентов с АГ II-III степени, МАУ и ЭД, мужчины и женщины 35-65 лет (средний возраст  $53,5 \pm 7,9$  лет), время наблюдения составило 16 недель (112 дней). Предшествующая антигипертензивная терапия у обследуемых больных была неэффективной. Пациенты были распределены методом простой рандомизации в следующие группы: 1-я группа (19 человек) – монотерапия валсартаном в дозе 160 мг в сутки, 2-я группа (22 человека) – монотерапия алискиреном 300 мг в сутки, 3-я группа (21 человек) – комбинированная терапия валсартан/алискирен 160/300 мг в сутки.

Показатели эффективности и безопасности оценивались клинически, а также по данным офисного измерения АД, суточного мониторирования АД, количественного определения МАУ в утренней порции мочи методом иммуноферментного анализа (аппарат Nycocard reader II, Норвегия). Кроме того, для оценки влияния проводимой терапии на функцию эндотелия сосудов проводили вазодилатационные пробы с реактивной гиперемией по методике D.S. Celermajer (1992) [5].

Переносимость препаратов в обоих исследованиях оценивалась клинически и по заполнению соответствующих опросников.

При не достижении критериев эффективности (значения АД более 140/90 мм рт. ст.) при монотерапии и дальнейшей комбинации этих препаратов для усиления гипотензивного эффекта пациентам назначался амлодипин.

**Результаты и их обсуждение.** В группе пациентов, получающих валсартан через 4 недели терапии было отмечено снижение САД на  $11,4 \pm 0,8$  мм рт. ст., через 8 недель – на  $13,7 \pm 1,0$  мм рт. ст., через 16 недель – на  $14,9 \pm 1,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ); снижение ДАД через 4, 8 и 16 недель терапии валсартаном составило  $9,9 \pm 1,1$  мм рт. ст.,  $10,6 \pm 1,2$  мм рт. ст. и  $11,2 \pm 1,2$  мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов, получающих алискирен САД снизилось через 4 недели на  $12,6 \pm 0,9$  мм рт. ст., через 8 недель – на  $14,9 \pm 1,0$  мм рт. ст., через 16 недель – на  $16,7 \pm 1,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ); ДАД через 4 недели терапии алискиреном снизилось на  $7,9 \pm 1,1$  мм рт. ст., через 8 недель – на  $8,4 \pm 1,2$  мм рт. ст., через 16 недель –  $8,8 \pm 1,3$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). В группе комбинированной терапии отмечалась максимальная динамика как САД –  $18,9 \pm 1,6$  мм рт. ст. через 4 недели,  $22,4 \pm 1,8$  мм рт. ст. через 8 недель и  $25,3 \pm 2,0$  мм рт. ст. через 16 недель соответственно ( $p < 0,001$ ), так и ДАД –  $14,9 \pm 1,3$  мм рт. ст. через 4 недели,  $16,3 \pm 1,5$  мм рт. ст. через 8 недель и  $18,6 \pm 1,6$  мм рт. ст. через 16 недель соответственно ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

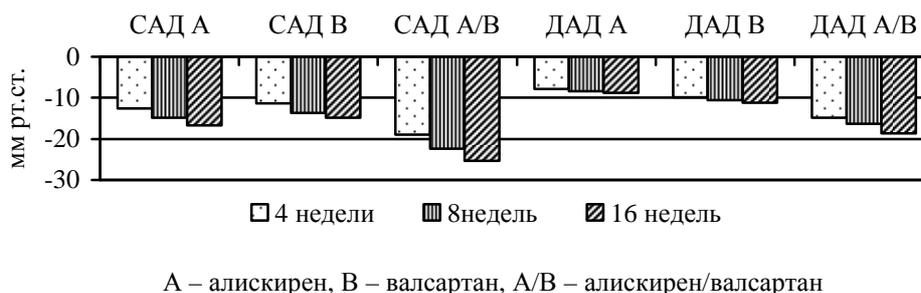
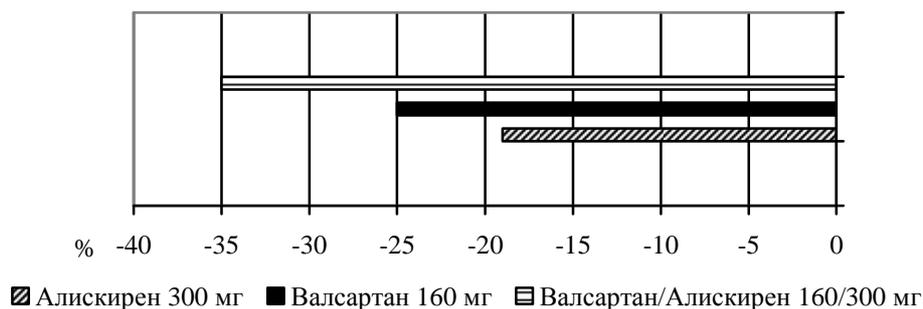


Рис. 1. Гипотензивная эффективность валсартана, алискирена и их комбинации. Снижение САД и ДАД, мм рт. ст.

Таким образом, и монотерапия валсартаном и алискиреном, и их комбинированное применение в большей степени обеспечивает достоверно выраженный гипотензивный эффект у пациентов с АГ II-III степени, МАУ и ЭД ( $p < 0,05$ ).



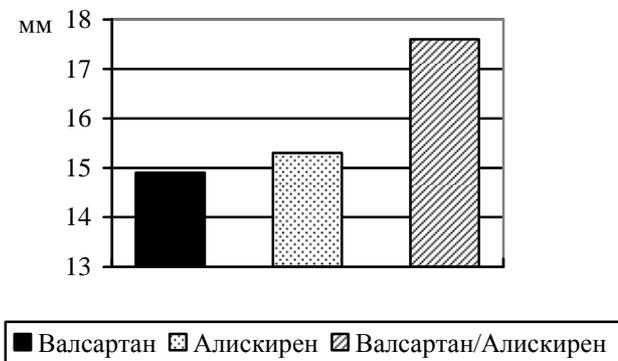
**Рис. 2. Динамика МАУ в группах наблюдения**

При изучении нефропротективных свойств валсартана, алискирена и их комбинации оценивалась доля пациентов (%), у которых было отмечено снижение выраженности МАУ и степень ее уменьшения через 16 недель терапии. Диагностическим титром МАУ считался диапазон значений 10-200 мг/л. Были получены следующие результаты: в 1 группе пациентов по окончании периода наблюдения отмечено снижение МАУ на 25%, во 2 группе – на 19% и в 3 группе – на 35% (рис. 2).

Следует отметить, что нормальных значений уровня экскреции альбумина достигли 32% (6 пациентов) в группе валсартана, 27% (6 пациентов) в группе алискирена, 43% (9 пациентов) в группе комбинированной терапии.

Результаты количественного определения уровня МАУ в утренней порции мочи больных АГ II-III степени с МАУ и ЭД, показали достоверное нефропротективное действие валсартана, алискирена и их комбинации ( $p < 0,05$ ).

Во всех группах наблюдения через 16 недель отмечалось уменьшение эндотелиальной дисфункции ( $p < 0,01$ ). Прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией через 16 недель составил у больных 1 группы  $14,9 \pm 3,8\%$ , 2 группы –  $15,3 \pm 4,1\%$ , 3 группы –  $17,6 \pm 4,5\%$  (рис. 3).



**Рис. 3. Прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией**

Таким образом, улучшение функции сосудистого эндотелия у больных АГ II-III степени с МАУ происходит как при монотерапии валсартаном и алискиреном, так и при комбинированной терапии этими препаратами. Более выраженное влияние на ЭД оказывает комбинация валсартана и алискирена.

Безопасность и переносимость валсартана оценивалась клинически и по результатам анализа заполнения опросников. Все пациенты положительно оценивали переносимость терапии валсартаном, алискиреном и их комбинацией. У 1 больного был отмечен эпизод головной боли. Других и более серьезных побочных эффектов отмечено не было.

**Заключение.** Совместное назначение ПИР алискирена и БРА валсартана блокируя сразу два звена РААС, наиболее полно подавляет выработку ангиотензина II, что снижает опасность развития конечных сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, БРА валсартан и ПИР алискирен являются эффективными и безопасными лекарственными средствами, что позволяет клиницистам наиболее современно, с точки зрения

патофизиологических механизмов, и крайне просто и надежно, с точки зрения ежедневного практического применения, оптимизировать фармакотерапию артериальной гипертензии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чудновская Е.А., Струтынский А.В. Применение блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина в патогенетической терапии артериальной гипертензии // РМЖ. – 2004 – № 12. – С. 727-731.
2. Швецов М.Ю., Медведева Т.Ю., Козловская Н.Л. [и др.]. Опыт применения валсартана с целью торможения прогрессирования почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом // Терапевтический архив. – 2001. – № 6. – С. 55-61.
3. Barone F.C., Coatney R.W., Chandra S. [et al.]. Eprosartan reduces cardiac hypertrophy, protects heart and kidney, and prevents early mortality in severely hypertensive stroke-prone rats // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 50, № 3. – P. 525-537.
4. Burnier M., Maillard M. The comparative pharmacology of angiotensin II receptor antagonists // Blood. Press. – 2001. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. 6-11.
5. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer [et al.]. // Lancet. – 1992. – № 340. – P. 1111-1115.
6. Gradman A.H., Schmieder R.E., Lins J. [et al.]. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients // Circulation. – 2005. – Vol. 111, № 8. – P. 1012-1018.
7. Karl Andersen, Myron H. Weinberger [et al.]. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial // Journal of Hypertension. – 2008. – № 26. – P. 589-599.
8. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 43 (5 Suppl. 1). – P. 1-290.
9. Matchar D.B., Mc Croy D.C., Orlando L.A. [et al.]. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 148(1) – P. 16-29.
10. 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 // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, № 11. – P. 1157-1163.
11. Remuzzi G., Perico N., Macia M. [et al.]. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease // Kidney Int. – 2005. – № 99. – P. 57-65.
12. Remuzzi G., Ruggenti P., Perna A. [et al.]. RENAAL Study Group. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15, № 12. – P. 3117-3125.
13. Uresin Y.A., Taylor C., Kilo D. [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, № 4. – P. 190-198.
14. Villamil A., Chrysant S.G., Calhoun D. [et al.]. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 217-226.
15. Weir M.R. Opportunities for cardiovascular risk reduction with angiotensin II receptor blockers // Current Hypertension Reports. – 2002. – № 4. – P. 333-335.

**Дербенцева** Екатерина Александровна, ассистент кафедры фармакологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 44-34-38, e-mail: moydom76@ Rambler.ru

**Максимов** Максим Леонидович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава», Россия, 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2, тел. (495)915-23-40

**Дралова** Ольга Викторовна, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава», Россия, 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2, тел. (495)915-23-40

**Эсаулова** Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры эндоэкологической реабилитации ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. 71-02-39

**Дубина** Диляра Шагидуллаевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-34-38

**Стародубцев** Алексей Константинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава», Россия, 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, строение 2, тел. (495)915-23-40

