Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией и ожирением, без нарушения функции почек

¹Савельева С.А., ²Викулова О.К.*, ²Баутина Ю.Е., ¹Крячкова А.А., ²Шамхалова М.Ш.,
¹Кутырина И.М., ²Шестакова М.В.

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор – член-корреспондент РАМН, д.м.н., проф. П.В. Глыбочко)

²ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва (директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность двойной блокады РААС при терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в комбинации с прямым ингибитором ренина (ПИР) Алискиреном в сравнении с комбинированной терапией иАПФ и блокатором рецептора ангиотензина II (БРА) Валсартаном у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением, без нарушения функции почек. Материалы и методы. В исследование включено 26 больных с СД2 (10 мужчин и 16 женщин, средний возраст 59,0±6,2 лет) с неадекватным контролем АД (<130 и/или 80 мм рт. ст.) на предшествующей антигипертензивной терапии и сохранной функцией почек: скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) >60 мл/мин/1,73 м² и соотношением альбумин/креатинин (А/К) в утренней порции мочи <10 мг/моль. После этапа скрининга на фоне продолжения исходной терапии, включавшей иАПФ, 14 больным был добавлен Алискирен 150–300 мг/сут, 12 больным – Валсартан 80–160 мг/сут. Оценка эффективности лечения по уровню АД (среднее из 3 последовательных измерений в положении сидя) и исследование параметров функционального состояния почек (уровень креатинина и калия сыворотки крови, СКФ, соотношение альбумин/креатинин (А/К) мочи) проводилось через 4, 12 и 24 недели терапии. Результаты. В группе больных, получавших Алискирен, через 4 недели терапии было отмечено достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД соответственно) по сравнению с исходным уровнем: с 146,1 до 138,9 мм рт. ст., p<0,05; с 87,1 до 81,1 мм рт. ст., p<0,05 соответственно; при этом САД через 24 недели лечения снизилось до 127,8 (-18,2 мм рт. ст.), p<0,05, ДАД до 75,0 (-12,1 мм рт. ст.), p<0,05, целевой уровень АД (≤130/80 мм рт. ст.) был достигнут у 83% больных. В группе больных, получавших Валсартан, через 4 недели терапии отмечено достоверное снижение САД с 148 и до 141,6 мм рт. ст., p<0,05 и ДАД с 85,8 до 81,7 мм рт. ст., p=0,059; через 24 недели САД снизилось до 128,7 (-19,3 мм рт. ст.), p=0,05, ДАД – до 77,5 (-8,3 мм рт. ст.), p=0,07, целевой уровень АД был достигнут у 78% больных. При контроле безопасности терапии по уровню калия, креатинина сыворотки крови, СКФ и А/К мочи статистически значимых различий между исследуемыми группами через 4, 12, 24 недели лечения выявлено не было. Заключение. Результаты исследования показали эффективность и безопасность двойной блокады РААС у пациентов с СД2 и ожирением без предшествующего нарушения функции почек. *Ключевые слова:* сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, двойная блокада РААС.

The efficacy and safety of dual blockage of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with type 2 diabetes, hypertension and obesity without renal dysfunction

Savelyeva S.A., Vikulova O.K., Bautina Yu.E., Kryachkova A.A., Shamkhalova M.Sh., Kutyrina I.M., Shestakova M.V.

The purpose of the study was to evaluate the clinical efficacy and safety of dual RAAS blockage during treatment with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in combination with a direct renin inhibitor (PIR) aliskiren versus combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin receptor blocker II (ARB) valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), arterial hypertension (AH) and obesity, without renal dysfunction. Materials and methods. The study included 26 patients with T2DM (10 men and 16 women, mean age 59,0±6,2 years) with inadequate control of blood pressure (over 130 and/or 80 mm Hg) on prior antihypertensive therapy and without renal dysfunctions (glomerular filtration rate (GFR) > 60 ml/min/1,73 m² and the of albumin/creatinine (A/C) ratio in the morning urine sample <10 mg/mol). After screening with the continuation of the initial therapy, including ACE inhibitors, 14 patients were added aliskiren 150–300 mg/day, 12 patients – valsartan 80–160 mg/day. Evaluation of the treatment effectiveness in terms of blood pressure (mean of three consecutive measurements in the sitting position) and the parameters of renal function (serum creatinine and potassium, GFR, A/C ratio in the urine) was performed at 4, 12 and 24 weeks of therapy. Results. In the group of patients treated with aliskiren, after 4 weeks of treatment a significant decrease in systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP, respectively) was noted as compared to baseline: 146,1 and 138,9 mm Hg, p<0,05, 87,1 and 81,1 mm Hg, p <0,05, respectively; with systolic BP after 24 weeks of treatment decreased to 127,8 (-18,2 mm Hg), p<0,05, diastolic BP to 75,0 (-12,1 mm Hg), p<0,05, the target blood pressure (≤130/80 mm Hg) was achieved in 83% of patients. The group of patients treated with valsartan, after 4 weeks of therapy showed a significant reduction in systolic BP 148 and 141,6 mm Hg, p <0,05, diastolic BP - to 85,8 and 81,7 mm Hg, p=0,059; after 24 weeks systolic BP decreased to 128,7 (-19,3 mm Hg), p=0,05, diastolic BP – to 77,5 (-8,3 mm Hg), p=0,07, the target blood pressure was achieved in 78% of patients. When monitoring the safety of therapy in terms of potassium, serum creatinine, GFR, and A/C urine ratio statistically significant differences between the

groups at 4, 12, 24 weeks of treatment were observed. Conclusion. Results of the study demonstrate the efficacy and safety of dual RAAS blockage in patients with T2DM and obesity with no prior renal impairment. *Keywords:* Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dual RAAS blockage.

*Автор для переписки/Correspondence author – Olga-Vikulova-1973@yandex.ru

Введение

Ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2) и ассоциированная с ними сердечно-сосудистая патология представляют глобальную проблему здравоохранения всех стран мира. Одним из наиболее мощных факторов развития и прогрессирования сосудистых осложнений при СД и ожирении является артериальная гипертензия (АГ). По данным Национального государственного регистра больных СД в России, частота АГ у больных СД2 в 2 раза превышает частоту патологии в общей популяции и составляет около 80%. При этом фактическая распространенность АГ достигает 90% [1]. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в реализации патогенетических механизмов повреждения органов-мишеней. И связано это не только с участием РААС в регуляции уровня артериального давления (АД) и водно-электролитного баланса. Особое место РААС при ожирении и СД2 определяется тем, что подавление этой системы, помимо снижения уровня АД, сопровождается многочисленными положительными негемодинамическими эффектами, связанными с улучшением эндотелиальной функции и замедлением сосудистого ремоделирования, гипертрофии миокарда левого желудочка, прогрессирования нефропатии. Именно в связи с дополнительными органопротективными свойствами препараты, блокирующие РААС, – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) стали препаратами выбора для лечения АГ у этой группы пациентов [1, 2, 3]. Однако достичь эффекта на монотерапии иАПФ и БРА удается далеко не всегда, что во многом обусловлено неполной блокадой РААС вследствие компенсаторного повышения концентрации ренина в плазме крови, развитием «феномена ускользания» при длительном приеме иАПФ [2, 4]. В 2007 г. группа средств, влияющих на РААС, дополнилась препаратом нового класса с отличным от иАПФ и БРА действием – прямым ингибитором ренина (ПИР) – Алискиреном. Блокируя активность ренина, Алискирен тем самым предотвращает образование основных маркеров сосудистого риска – ангиотензина I и II типа (АТ I и АТ II) и реализацию органоповреждающего действия. В ряде клинических исследований Алискирен зарекомендовал себя как эффективный антигипертензивный препарат [5, 6, 7]. В последние годы, в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по лечению АГ, частота применения комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с СД2 неуклонно возрастает, в том числе с использованием так называемой «двойной ангиотензиновой блокады» [3]. Тем не менее, остается нерешенным ряд вопросов относительно тактики комбинированной антигипертензивной терапии с применением препаратов, блокирующих РААС, а именно: какая комбинация наиболее предпочтительна (иАПФ + ПИР, ПИР + БРА, иАПФ + БРА), каковы оптимальные дозы, а также аспекты безопасности данной

терапии у пациентов с СД2 в зависимости от исходного состояния функции почек.

Целью нашего исследования было оценить клиническую эффективность и безопасность двойной блокады РААС при терапии иАПФ в комбинации с Алискиреном в сравнении с комбинированной терапией иАПФ и Валсартаном у больных СД2 с АГ и ожирением, без нарушения функции почек.

Материалы и методы

В исследование включено 26 больных СД2 в возрасте от 46 до 70 лет (средний возраст $59,0 \pm 6,2$ лет), из них 10 мужчин и 16 женщин с неадекватным контролем АД на предшествующей антигипертензивной терапии, включавшей иАПФ: при уровне систолического (САД) и диастолического (ДАД) более 130 и 80 мм рт. ст. соответственно, на визите скрининг.

Критериями исключения были скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² и соотношение альбумин/креатинин (А/К) в утренней порции мочи > 10 мг/ммоль, а также: тяжелая и злокачественная формы АГ, определяемые как среднее САД > 180 мм рт. ст. и/или ДАД > 110 мм рт. ст. на визите скрининг, вторичные формы АГ, острый коронарный синдром и/или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование, $HbA_{1c} > 10\%$, наличие стеноза почечных артерий, системные заболевания соединительной ткани, выраженное нарушение функции печени (АЛТ и/или АСТ $> 2,5$ раз выше нормы), онкологическая патология, гиперкалиемия, известная ранее непереносимость иАПФ, БРА или ПИР.

Оценка основных клинико-лабораторных параметров проводилась исходно и через 4, 12 и 24 недели лечения. Уровень АД оценивали по среднему значению из 3 последовательных измерений в положении сидя, состояние функции почек – по уровню СКФ и соотношению А/К в утренней моче в динамике. Расчет СКФ проводили по формуле Кокрофта-Голта с коррекцией на стандартную поверхность тела (1,73 м²).

Индекс массы тела (ИМТ) определяли по стандартной формуле, абдоминальное ожирение диагностировали при окружности талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин в соответствии с рекомендациями Международной диабетической федерации (IDF, 2005) [8]. Уровень HbA_{1c} исследовали иммунотурбидиметрическим методом, биохимический анализ крови

Таблица 1
Клиническая характеристика исследуемых групп

Показатели	Группа 1	Группа 2	p
	Алискирен + иАПФ (n=14)	Валсартан + иАПФ (n=12)	
Возраст, лет	57,8±7,5	60,8±6,6	0,272
Длительность СД2, годы	7,5±6,4	6,6±4,1	0,699
Длительность АГ, годы	16,9±11,6	14,6±8,9	0,797
HbA_{1c} (%)	7,5±1,6	8,1±1,4	0,414

включал уровни креатинина, мочевой кислоты, калия, показатели липидного спектра.

Титрование дозы

После включения в исследование к предшествующей антигипертензивной терапии методом случайного распределения добавляли Алискирен (n=14, группа 1) или Валсартан (n=12, группа 2). Основная клиническая характеристика групп представлена в таблице 1. Начальная доза Алискирена составляла 150 мг/сутки, Валсартана – 80 мг/сутки. Через 4 недели терапии при уровне САД ≥ 130 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 80 мм рт. ст. и отсутствии нарастания уровней калия и креатинина в сыворотке крови дозу препаратов увеличивали до 300 и 160 мг/сут соответственно. В случае достижения целевых значений АД (<130/80 мм рт. ст.) прием препаратов продолжался в прежней дозе. При необходимости назначения дополнительной антигипертензивной терапии в связи с неудовлетворительным контролем АД, в течение всего периода лечения дополнительно могли быть назначены любые антигипертензивные препараты, кроме иАПФ и БРА.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ SPSS, версия 9,0. Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение или медианы [25; 75]. При оценке достоверности различий между группами использовался критерий Манна-Уитни, для оценки динамики показателей внутри групп использовали критерий Вилкоксона. Достоверным считался уровень $p < 0,05$.

Результаты

Антигипертензивная терапия при включении в исследование была представлена монотерапией иАПФ в средних терапевтических дозах или различными комбинациями иАПФ с бета-адреноблокаторами (БАБ), блокаторами кальциевых каналов (БКК) и диуретиками (преимущественно тиазидными): монотерапия иАПФ – у 54% больных, 2-компонентная антигипертензивная терапия – у 19% больных, 3-компонентная – у 19% больных и 4-компонентная – у 8% больных.

Через 4 недели после включения в исследование в группе больных, получавших Алискирен, было отмечено достоверное снижение САД: от 146,1 до 138,9 мм рт. ст., $p < 0,05$, и ДАД: с 87,1 до 81,1 мм рт. ст., $p < 0,05$, в группе больных, получавших Валсартан, отмечалось достоверное снижение САД: от 148,0 до 141,6 мм рт. ст., $p < 0,05$, уровень ДАД снизился с 85,8 до 81,7 мм рт. ст., $p = 0,059$. Для достижения целевого уровня АД увеличение дозы Алискирена до 300 мг потребовалось 43% больных, из них у 21% пациентов в связи с тенденцией к нарастанию уровня креатинина и калия доза Алискирена не менялась, в данном случае дополнительно были назначены тиазидные диуретики. Увеличение дозы Валсартана до 160 мг через 4 недели лечения потребовалось 33% больных.

Двенадцатинедельный период терапии завершили 22 пациента. По 2 человека в каждой группе отказались от дальнейшего участия в исследовании по причинам, не связанным с развитием нежелательных явлений вследствие лекарственной терапии.

Через 12 недель терапии в группе Алискирена в дозе 150–300 мг САД снизилось до 129,7 (-16,3 мм рт. ст.), $p < 0,05$, ДАД до 76,0 (-11,1 мм рт. ст.), $p < 0,05$, целевой уровень АД был достигнут у 83% больных. В группе Валсартана через 12 недель САД снизилось до 127,5 (-20,5 мм рт. ст.), $p = 0,05$, ДАД до 78,8 (-7,0 мм рт. ст.), $p = 0,07$, целевой уровень АД был достигнут у 70% больных.

Двадцати четырех недельный период терапии завершил 21 пациент. Один пациент через 20 недель лечения отказался от дальнейшего участия в исследовании по причинам, не связанным с развитием нежелательных явлений вследствие лекарственной терапии.

Через 24 недели терапии в группе больных, получающих Алискирен, САД снизилось до 127,8 (-18,2 мм рт. ст.), $p < 0,05$, ДАД до 75,0 (-12,1 мм рт. ст.), $p < 0,05$. Целевой уровень АД (<130/80 мм рт. ст.) был достигнут у 83% больных. В группе больных, получающих Валсартан, САД снизилось до 128,7 (-19,3 мм рт. ст.), $p = 0,05$, ДАД – до 77,5 (-8,3 мм рт. ст.), $p = 0,07$. Целевой уровень АД (<130/80 мм рт. ст.) был достигнут у 78% больных. Алискирен в сочетании с двумя антигипертензивными препаратами (АГП) получали 33% больных, с 3 АГП – 50%

Таблица 2

Основные клинико-лабораторные параметры в исследуемых группах: исходно, через 12 и 24 недели терапии

Параметры	Группа Алискирена			Группа Валсартана		
	исходно	12 недель	24 недели	исходно	12 недель	24 недели
САД, мм рт. ст.	146,0 $\pm$ 8,1	129,7 $\pm$ 8,4*	127,8 $\pm$ 7,9*	148,0 $\pm$ 9,8	127,5 $\pm$ 8,7*	128,7 $\pm$ 8,5*
ДАД, мм рт. ст.	87,1 $\pm$ 7,3	76,0 $\pm$ 6,1*	75,0 $\pm$ 6,6*	85,8 $\pm$ 8,6	78,8 $\pm$ 2,5	77,5 $\pm$ 8,5
НbA _{1c} , %	7,7 $\pm$ 1,9	7,7 $\pm$ 1,4	7,1 $\pm$ 0,7	8,1 $\pm$ 1,4	6,8 $\pm$ 0,5	7,4 $\pm$ 1,0
ИМТ, кг/м ²	30,6 $\pm$ 4,6	30,2 $\pm$ 3,9	30,6 $\pm$ 4,8	37,9 $\pm$ 2,0	37,3 $\pm$ 2,7	36,7 $\pm$ 2,0
ОТ, см	108,9 $\pm$ 9,6	109,2 $\pm$ 7,9	108,5 $\pm$ 10,3	117,6 $\pm$ 8,1	115,3 $\pm$ 8,3	115,2 $\pm$ 11,3
ХС, ммоль/л	5,0 $\pm$ 0,6	4,9 $\pm$ 0,4	4,9 $\pm$ 0,37	4,8 $\pm$ 0,8	4,7 $\pm$ 1,0	5,3 $\pm$ 1,6
ТГ, ммоль/л	1,6 $\pm$ 0,7	1,6 $\pm$ 0,5	1,7 $\pm$ 0,46	2,1 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 1,3	1,9 $\pm$ 0,6
ЛПВП, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,2	1,2 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,6	1,4 $\pm$ 0,8	1,2 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,15
ЛПНП, ммоль/л	3,0 $\pm$ 0,4	2,95 $\pm$ 0,3	2,7 $\pm$ 0,4	2,7 $\pm$ 0,7	2,8 $\pm$ 1,4	3,1 $\pm$ 1,5
Креатинин мкмоль/л	72,2 $\pm$ 15,2	73,8 $\pm$ 19,1	68,6 $\pm$ 15	76,0 $\pm$ 14,9	77,5 $\pm$ 21,0	71,5 $\pm$ 16,4
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	116,0 $\pm$ 31,8	109,4 $\pm$ 33,7	114,2 $\pm$ 29,6	120,4 $\pm$ 23,5	108,2 $\pm$ 26,3	123,0 $\pm$ 31,7
Калий, ммоль/л	4,5 $\pm$ 0,5	4,2 $\pm$ 0,2	4,6 $\pm$ 0,5	4,6 $\pm$ 0	4,5 $\pm$ 0,3	5,0 $\pm$ 0,4
А/К, мг/ммоль	1,6 [0,4;4,7]	3,3 [0,5;7,2]	1,7 [0,7;10,6]	0,6 [0,3;1,3]	0,6 [0,4;1,2]	1,4 [0,5;2,3]
Мочевая кислота, мкмоль/л	301,6 $\pm$ 56,2	324,5 $\pm$ 60,3	330,2 $\pm$ 115,9	360,1 $\pm$ 114,6	352,7 $\pm$ 54,2	330,8 $\pm$ 31,8

* – достоверность различий показателей при сравнении группы до лечения, через 12 недель, через 24 недели лечения, $p < 0,05$

больных, с 4 АГП – 17% больных. В группе Валсартана 56% пациентов получали 2-компонентную антигипертензивную терапию (Валсартан + иАПФ), Валсартан в сочетании с 2 АГП – 22% больных, с 3 АГП – 22% больных. Наиболее часто Алискирен комбинировали с БАБ (83%) и тиазидными диуретиками и тиазидоподобными препаратами (67%), Валсартан – с тиазидными диуретиками и тиазидоподобными препаратами (50%).

Поскольку снижение массы тела является одним из определяющих факторов нормализации АД, как показали многочисленные экспериментальные и клинические исследования, антигипертензивный эффект у 1 пациента со значимым снижением массы тела за 24 недели наблюдения (-14 кг) в группе Алискирена учитывали отдельно.

При оценке динамики метаболических параметров – уровня HbA_{1c} , ИМТ, ОТ, показателей липидного спектра и уровня мочевой кислоты в сыворотке крови через 12 и 24 недели терапии достоверных различий в исследуемых группах выявлено не было (табл. 2).

При контроле параметров безопасности терапии по уровню креатинина сыворотки крови и СКФ статистически значимых различий через 4, 12, 24 недели лечения в целом в исследуемых группах также не выявлено. Соотношение А/К в утренней порции мочи в динамике через 12, 24 недели лечения достоверно не изменилось. Нарастание уровня калия отмечено в 3% случаев при приеме Алискирена в дозе 150 мг, что не позволило увеличить дозу препарата до 300 мг, но не требовало отмены лечения. У 1 пациента в группе Валсартана через 22 недели лечения отмечено появление сухого кашля. Других неблагоприятных явлений в исследуемых группах выявлено не было. Основные клинико-лабораторные параметры в динамике на фоне терапии представлены в таблице 2.

Обсуждение

В результате проведенного нами исследования были получены данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности использования двойной ангиотензиновой блокады у пациентов с СД2, АГ и ожирением, без признаков поражения почек (с нормоальбуминурией и СКФ более 60 мл/мин/1,73 м²). Включение ПИР Алискирена и БРА Валсартана в комплекс комбинированной антигипертензивной терапии приводило к значимому снижению и достижению целевых параметров АД у большинства пациентов с некоторыми преимуществами в пользу Алискирена, не достигавшими уровня статистической значимости. Нежелательных явлений, требующих отмены проводимой терапии, отмечено не было, хотя в 3% случаев при добавлении Алискирена отмечалось развитие гиперкалиемии, не позволившей увеличить дозу препарата.

Аналогичные положительные результаты при оценке влияния двойной блокады РААС в различных комбинациях были получены другими авторами в различных популяциях пациентов. Так, дополнительное гипотензивное действие Алискирена при его комбинации с Рамиприлом и безопасность данной терапии были продемонстрированы в исследовании Ugesin и соавт. у пациентов с СД и АГ [9]. У больных гипертонической болезнью без СД при добавлении Алискирена к Эналаприлу, помимо антигипертензивного эффекта, выявлено снижение уровня микроальбуминурии (МАУ) [10].

Рядом исследователей проведена оценка эффективности терапии Алискиреном в комбинации с БРА. Так S. Opail и соавт. сравнивали антигипертензивный эффект комбинации Алискирена и Валсартана с монотерапией этими препаратами у 1797 пациентов с АГ. К завершению 8-й недели лечения было отмечено достоверно большее снижение ДАД при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией. Переносимость препаратов в монотерапии и комбинации была одинаковой [11].

В исследовании W.Drummond и соавт. оценивали антигипертензивный эффект добавления Алискирена по сравнению с плацебо у 328 пациентов СД2 с неадекватным контролем АД на терапии Валсартаном 160 мг/сут и гидрохлоротиазидом (ГХТ) 25 мг/сут. Через 12 недель лечения снижение САД и ДАД было более выражено в группе больных, получавших Алискирен 300 мг в сочетании с Валсартаном 160 мг и ГХТ 25 мг, по сравнению с группой плацебо, хотя различия не достигали уровня статистической значимости [12].

Механизмы органопротективного действия блокады РААС в настоящее время активно изучаются в экспериментальных и клинических работах. Установлено, что иАПФ и БРА реализуют свои защитные свойства, препятствуя воздействию АТ II – одного из основных профиброгенных факторов и медиаторов повреждения органов-мишеней (почек, миокарда, сосудов) [2]. Однако, как показали последние исследования, и ренин, и проренин, взаимодействуя с прорениновыми рецепторами, реализуют аналогичные АТ II негемодинамические эффекты, способствующие ремоделированию органов-мишеней [13, 14]. Последствиями стимуляции прорениновых рецепторов являются активация внутриклеточных сигнальных путей и интенсивный синтез медиаторов фиброгенеза (TGF β , фибронектина, коллагена I типа) и компонентов эндотелийзависимого звена гемостаза (PAI-1). Таким образом, блокада РААС с использованием прямого ингибитора ренина – Алискирена в дополнение к стандартной терапии иАПФ или БРА стала одним из активно развивающихся направлений экспериментальных и клинических исследований в настоящее время.

В ряде работ был показан нефропротективный эффект двойной блокады РААС при комбинации Алискирена с БРА. Так, в исследовании F. Persson и соавт. у 26 пациентов с СД2, АГ и альбуминурией добавление Алискирена к Ирбесартану через 8 недель лечения способствовало уменьшению экскреции альбумина на 71% по сравнению с исходным уровнем, тогда как в группе монотерапии Ирбесартаном уровень альбуминурии снизился на 48% [15].

В крупном международном исследовании AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) при комбинированной терапии Алискиреном и Лозартаном у пациентов с диабетической нефропатией и АГ отмечалось достоверное по сравнению с группой плацебо+Лозартан уменьшение соотношения А/К мочи. При этом двойная блокада РААС не ухудшала параметров безопасности: в частности, частота развития гиперкалиемии в группе Алискирен+Лозартан (5,0%) была сопоставима с группой плацебо (5,7%), показатели мочевины и креатинина также значимо не отличались [16].

Тем не менее, вопрос о безопасности двойной блокады РААС, как в комбинации Алискирена с иАПФ, так и БРА

с иАПФ, в разных группах пациентов до настоящего времени остается неоднозначным.

Так, в январе 2012 г. поступило сообщение, что на основании результатов анализа промежуточных данных исследования ALTITUDE (ALiskiren Trial in Type 2 diabetes Using Cardio-Renal Endpoints) было принято решение о его досрочном прекращении. Данное исследование ставило своей целью изучить влияние двойной блокады РААС (Алискирен + иАПФ и Алискирен + БРА) на сердечно-сосудистый и почечный прогноз у пациентов с СД2 с уже развившимся поражением почек (МАУ, протеинурией, снижением СКФ от 30 до 59 мл/мин/1,73 м²) и/или сердечно-сосудистой патологией [17]. По заключению независимой комиссии экспертов, вероятность дополнительных преимуществ добавления Алискирена к стандартной антигипертензивной терапии иАПФ или БРА была невысока. При этом значимо возрастала частота нежелательных явлений, в частности, повышение риска развития нефатального инсульта, гиперкалиемии и ухудшения функции почек [18].

Результаты применения двойной блокады РААС в комбинации иАПФ и БРА также противоречивы [19]. В исследовании CALM (the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study) у пациентов с СД2, АГ и МАУ комбинированная терапия Канлесартаном и Лизиноприлом оказалась более эффективной в отношении снижения уровня АД и МАУ, чем монотерапия каждым из препаратов, при одинаковом профиле безопасности [20]. Однако в наиболее масштабном исследовании по изучению средств, блокирующих РААС – ONTARGET (The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), были получены крайне неоднозначные результаты в отношении безопасности двойной блокады РААС у пациентов группы высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [21]. Целью исследования ONTARGET было: 1) оценить эффективность и безопасность терапии БРА телмисартаном по сравнению с иАПФ рамиприлом в максимальных дозах – 80 и 10 мг/сут соответственно и 2) установить, имеет ли комбинированная терапия иАПФ и БРА преимущества по сравнению с монотерапией данными препаратами. В исследование были включены 25 620 пациентов в возрасте старше 55 лет, с предшествующим поражением органов-мишеней (МАУ или протеинурией, атеросклерозом коронарных и периферических артерий, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда), без признаков сердечной недостаточности, из них 38% – больные СД2. При одинаковой антигипертензивной эффективности моно- и комбинированной терапии, комбинация рамиприла и телмисартана была сопряжена с достоверным повышением риска развития гипотонии, синкопальных состояний, гиперкалиемии и нарушения функции почек, в том числе увеличения частоты терминальной почечной недостаточности, потребовавшей диализной терапии (которое было пограничным по уровню статистической значимости).

Таким образом, у пациентов, которых можно позиционировать в качестве группы высокого риска по развитию сердечно-сосудистых и почечных осложнений, использование двойной блокады РААС может вызывать очень серьезные неблагоприятные эффекты.

В нашем исследовании одним из основных критериев включения пациентов было отсутствие выраженных нарушений функции почек – СКФ >60 мл/мин/1,73 м² (при норме 90–150 для мужчин и 90–130 для женщин) и соотношение А/К мочи <10 мг/моль (при норме <2,5 для мужчин и <3,5 для женщин). При этом анализ данных показал, что средние показатели СКФ и А/К в обеих исследуемых группах, в действительности, не превышают референсных значений (табл. 2). Таким образом, в нашем исследовании, фактически, участвовали пациенты с абсолютно нормальной функцией почек. При этом в обеих группах отмечен хороший профиль безопасности терапии – поддержание стабильных показателей функционального состояния почек и отсутствие нежелательных явлений, требующих отмены терапии. В отношении антигипертензивного эффекта группа Алискирена была сопоставима с группой Валсартана с некоторыми преимуществами в пользу Алискирена по количеству пациентов, достигших целевого уровня АД.

Заключение

Вопрос об использовании двойной блокады РААС до настоящего времени остается спорным. Результаты нашего исследования показали, что комбинированная терапия иАПФ в сочетании с ПИР Алискиреном или БРА Валсартаном эффективна и безопасна у пациентов с СД2, по крайней мере, в группе без нарушения функции почек. Однако наше исследование имеет достаточно серьезный лимитирующий фактор – небольшое количество пациентов и ограниченный период наблюдения, что не позволяет делать однозначных выводов и требует изучения данной терапии в долгосрочных клинических исследованиях с оценкой отдаленного прогноза.

Примечание от авторов

Данное исследование проводилось в 2010–11 гг. и завершено до получения информации о возможности развития серьезных нежелательных явлений на комбинированной терапии Алискиреном с иАПФ или АРА по данным исследования ALTITUDE и принятия решения о прекращении использования данной комбинации. Проведение исследования одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБУ Эндокринологический научный Центр. У всех пациентов было получено информированное согласие.

После получения результатов ALTITUDE ряд ведущих мировых организаций, регулирующих безопасность медикаментозной терапии, выпустили совместный бюллетень с компанией-производителем препарата, ограничивающий применение Алискирена для лечения АГ, в том числе у пациентов с СД 2 типа.

Согласно VHA (Veterans Health Administration) National Criteria, PBM (Pharmacy Benefits Management) и VA MedSAFE (Center for Medication Safety) рекомендовано:

1. Ограничить использование Алискирена для лечения АГ группой пациентов с неадекватным ответом/или противопоказаниями к применению/или непереносимостью по крайней мере 3-х компонентной антигипертензивной терапии, включающей: тиазидовый диуретик, иАПФ/БРА, длительно действующий блокатор кальциевых каналов. У пациентов, не до-

стигших целевого уровня АД на вышеуказанной комбинированной терапии, должна быть предпринята попытка назначения как минимум 2-х дополнительных антигипертензивных препаратов – резерпина, бета-блокатора, препарата центрального действия, вазодилататора, антагониста альдостерона или альфа-блокатора, прежде чем будет рекомендован Алискирен.

2. Долгосрочная эффективность и безопасность комбинированной терапии Алискиреном с иАПФ или АРА для лечения АГ по сравнению с комбинированной антигипертензивной терапией с другим механизмом действия не известна, поэтому использование комбинации Алискирена с иАПФ/БРА в настоящее время не рекомендуется.

Рекомендации производителя препарата

1. Для пациентов с СД 2 типа, уже получающих Алискирен, терапия должна быть пересмотрена на первом рутинном (не срочном) визите: Алискирен должен быть отменен, если применяется в комбинации с иАПФ или БРА. Фиксированная комбинация Алискирена с БРА также подлежит отмене. При необходимости должна быть предложена альтернативная терапия.
2. Терапия Алискиреном не должна инициироваться у пациентов, уже получающих иАПФ или БРА, и напротив, терапию иАПФ или БРА не следует инициировать у пациентов, получающих Алискирен.
3. Пациенты не должны прекращать лечение без предварительной консультации с лечащим врачом.

Литература

1. National PBM Bulletin – Pharmacy Benefits Management Services. www.pbm.va.gov/.../Aliskiren%20ADEs%20in%20Combination%20ACEI%20or%20ARB
2. Direct Healthcare Professional Communication on potential risks of cardiovascular and renal adverse events in patients with type 2 diabetes and renal impairment and/or cardiovascular disease treated with aliskiren (Tekturna®) tablets and aliskiren-containing combination products. January 2012. Novartis Pharmaceuticals Corporation; East Hanover NJ. http://www.pharma.us.novartis.com/assets/pdf/TKT-1118923%20Dear_HCP_Letter_email_with%20Tek-Val%20Pls_vf.pdf.
3. Архипов М.В., Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Галявич А.С., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Маколкин В.И., Мартынов А.И., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Смоленская О.Г., Шальнова С.А., Чазова И.Е. Новые Российские рекомендации по АГ – приоритет комбинированной терапии Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Секция доказательной гипертензиологии. Информационное письмо. Системные гипертензии 2011;3:58–61.
4. Шамхалова М.Ш., Трубицына Н.П., Шестакова М.В., Гончаров Н.П., Кацая Г.В. Феномен частичного ускользания блокады ангиотензина II у больных СД 2 типа и диабетической нефропатией. Нефрология и диализ 2007;3(9):348.
5. Brown M.J. Aliskiren. *Circulation* 2008;118:773–784.
6. Trimarchi H. Role of aliskiren in blood pressure control and renoprotection. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2011;4:41–48.
7. Fogari R., Zoppi A. New class of agents for treatment of hypertension: focus on direct renin inhibition, *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:869–882.
8. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med* 2006;23(5): 469–480.
9. Uresin Y., Taylor A.A., Kilo C., Tschöpe D., Santonastaso M., Ibram G., Fang H., Satlin A. Efficacy and safety of the direct rennin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007;8(4):190–200.
10. Качнов В.А., Кольцов А.В., Тыренко В.В., Никитин А.Э., Синопальников Д.О., Щербатюк О.В., Мешкова М.Е., Ветушко В.Д. Влияние комбинированной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с применением Расилеза и эналаприла на уровень микроальбуминурии у больных гипертонической болезнью. Системные гипертензии 2010;4:38–41.
11. Oparil S., Yarows SA, Patel S., Fang H., Zhang J., Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370(9583):221–9.
12. Drummond W., Sirenko Y.M., Ramos E., Baek I., Keefe D.L. Aliskiren as add-on therapy in the treatment of hypertensive diabetic patients inadequately controlled with valsartan/HCT combination: a placebo-controlled study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11(5):327–33.
13. Susic D., Lippton H., Knight M., Frohlich E. Cardiovascular effects of nonproteolytic activation of prorenin. *Hypertension* 2006;48(6):113–114.
14. Nguyen G., Delarue F., Burckle C., Bouzahir L., Giller T., Sraer J. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J. Clin. Invest* 2002;109:1417–1427.
15. Persson F., Rossing P., Reinhard H., Guhl T., Stehouwer CD, Schalkwijk C. Renoprotective effects of direct renin inhibition compared to and in combination with maximum recommended dose of irbesartan in patients with type 2 diabetes and albuminuria. *Kidney Int* 2008;73:1419–25.
16. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433–46.
17. Parving H.H., Brenner B., McMurray J.J.V., de Zeeuw D., Haffner S.M., Solomon S.D., Chaturvedi N., Ghadanfar M. Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(5):1663–71.
18. Aliskiren adverse events in combination with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor antagonist in patients with type II diabetes mellitus. *National PBM Bulletin*, January 13, 2012 (<http://www.pbm.va.gov/vamedsafe/Aliskiren>).
19. Haynes R., Mason P., Rahimi K., Landray M.J. Dual blockade of the renin-angiotensin system: are two better than one? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009;24(12):3602–3607.
20. Mogensen S.E., Neldam S., Tikkanen I., Oren S., Viskoper R., Watts R.W., Cooper M.E. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000 December 9;321(7274):1440–1444.
21. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M., Dyal L., Schumacher H., Pogue J., Wang X. Renal outcomes with telmisartan, ramipril or both in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9638):547–53.

Савельева С.А.	ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
Викулова О.К.	ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва E-mail: Olga-Vikulova-1973@yandex.ru
Баутина Ю.Е.	ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Крычкова А.А.	ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
Шамхалова М.Ш.	ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Кутырина И.М.	ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва
Шестакова М.В.	ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва E-mail: nephro@endocrincentr.ru