
КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМОГО ИНГИБИТОРА РЕНИНА АЛИСКИРЕНА В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ II—III СТЕПЕНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

О.В. Дралова, М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева

Кафедра клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней
ММА им. И.М. Сеченова
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия

В статье представлены результаты клинического применения прямого ингибитора ренина алискирена в комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертонией II—III степени и абдоминально-висцеральным ожирением I—III степени. Показана высокая дозозависимая гипотензивная эффективность алискирена 150—300 мг в комбинации с блокатором рецепторов ангиотензина II валсартаном 160 мг, а также отмечена хорошая переносимость и высокая безопасность данной комбинированной терапии.

Ключевые слова: алискирен, артериальная гипертония, валсартан, комбинированная гипотензивная терапия, метаболический синдром.

Рациональная комбинация гипотензивных средств у пациентов с метаболическим синдромом позволяет эффективно воздействовать на различные звенья патогенеза АГ, снижать риск сердечно-сосудистых осложнений, при этом в минимальной степени оказывая влияние на метаболический статус.

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, своеобразный каскад, запускающийся выработкой ренина в почках в ответ на снижение перфузии юкстагломерулярного аппарата. Ренин является протеолитическим ферментом, расщепляющим вырабатывающийся в печени ангиотензиноген до неактивного ангиотензина I.

В настоящее время прошел клинические исследования и зарегистрирован во многих странах мира, в том числе и в РФ, первый селективный ингибитор ренина непептидной структуры, обладающий выраженной активностью — алискирен. Алискирен действует, связываясь с активным сайтом молекулы ренина, тем самым предотвращая связывание ренина с ангиотензиногеном и тем самым блокируя образования ангиотензина I, предшественника ангиотензина II. 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 алискирен 1 раз в сутки обеспечивает достоверное дозозависимое снижение АД. Антигипертензивный эффект алискирена сохраняется более 24 часов после приема.

Алискирен обладает по меньшей мере сопоставимой эффективностью с антигипертензивными препаратами других групп. Антигипертензивный эффект

алискирена усиливается при совместном назначении с иАПФ, БРА, БМКК или диуретиками. Кроме того, были продемонстрированы дополнительные кардиопротективные и нефропротективные свойства препарата алискирен. Добавление препарата алискирен к стандартной терапии пациентов с артериальной гипертензией ихронической сердечной недостаточностью (ХСН) приводит к достоверно большему снижению уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови (маркер тяжести сердечной недостаточности). Алискирен уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией, сопоставимую с лозартаном, а при добавлении к лозартану обеспечивал достоверное дополнительное уменьшение соотношения альбумин/креатинин в моче, по сравнению с плацебо, у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и нефропатией, что свидетельствует о выраженных нефропротективных свойствах препарата. Выраженность антигипертензивного эффекта препарата не зависит от возраста, пола, расовой принадлежности и индекса массы тела.

Кроме того, в исследовании AVOID были продемонстрированы дополнительные нефропротективные свойства алискирена. Алискирен при добавлении к лозартану обеспечивал достоверное дополнительное уменьшение соотношения альбумин/креатинин в моче, по сравнению с плацебо, у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и нефропатией, что свидетельствует о выраженных нефропротективных свойствах препарата.

Добавление алискирена к валсартану в пилотных исследованиях показало дополнительное 20-процентное сокращение протеинурии. Алискирен и валсартан, блокируя сразу два звена РААС, наиболее полно подавляют выработку ангиотензина II, тем самым снижая активность ХБП и конечных сердечно-сосудистых точек.

В открытом нерандомизированном клиническом исследовании терапевтической эффективности и безопасности применения препарата валсартан (Валсартан, Promo-Med, Россия) и алискирен (Расилез, Novartis Pharma, Швейцария) у пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением, проводимом на базе кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова (ГКБ № 23 им. «МЕДСАНТРУД»), оценивалась эффективность, переносимость, безопасность алискирена комбинации с валсартаном у данной группы больных.

В исследование было включено 122 пациента, мужчины и женщины в возрасте 35—65 лет, с абдоминально-висцеральным ожирением I—III степени (окружность талии более 94 см, ИМТ ≥ 30 кг/м²) и артериальной гипертензией II—III степени. Алискирен назначался 1 раз в сутки в дозе 300 мг в комбинации 160 мг валсартана (58 пациентов), и 150 мг (62 пациентов) в комбинации с валсартаном 160 мг. Срок наблюдения 4 недели. Показатели гипотензивной эффективности и безопасности оценивались клинически, а также по данным офисного измерения и суточного мониторирования АД.

В группе пациентов, получающих алискирен 150 мг в комбинации с валсартаном 160 мг, через 4 недели было отмечено снижение САД на $17,4 \pm 1,7$ мм рт. ст.

($p < 0,05$); снижение ДАД составило $13,2 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). В группе пациентов, получающих алискирен 300 мг в комбинации с валсартаном 160 мг, через 4 недели было отмечено снижение САД на $21,1 \pm 1,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$); снижение ДАД составило $15,6 \pm 1,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). При приеме алискирена в комбинации с валсартаном значимых побочных эффектов не отмечено.

Особый интерес представляется в случае совместного назначения алискирена и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана, блокируя сразу два звена РААС, наиболее полно подавляя выработку ангиотензина II, тем самым снижается опасность развития конечных сердечно-сосудистых событий. Применение алискирена при АГ у пациентов с абдоминально-висцеральным ожирением оправдано с патогенетической и патофизиологической точки зрения, учитывая увеличение его гипотензивного эффекта при повышении массы тела больного.

CLINICAL APPLICATION OF DIRECT RENIN INHIBITOR ALISKIREN IN COMBINED THERAPY OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME

O.V. Dralova, M.L. Maximov, A.S. Ermolaeva

Department of Clinical Pharmacology
I.M. Sechenov MMA
Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, Russia

The article presents the results of clinical application of direct renin inhibitor aliskiren in combination therapy in patients with arterial hypertension and obesity. The antihypertensive efficacy of aliskiren in combination with valsartan was demonstrated as dose-dependent, and was well tolerated and high safety of this combination therapy.

Key words: aliskiren, arterial hypertension, valsartan, combination antihypertensive therapy, metabolic syndrome.