И.Е. Чазова, **В.В. Фомин**, Российский кардиологический научно-производственный комплекс, **Е.М. Пальцева**, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, г. Москва

Прямой ингибитор ренина Алискирен – новые возможности защиты почек при артериальной гипертензии

История ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – гуморальной системы, фармакологическая модуляция которой оказалась наиболее эффективной с точки зрения защиты органов-мишеней артериальной гипертензии (АГ), началась в 1898 году, когда R. Tigerstedt и P.G. Bergman продемонстрировали, что введение экстракта почки кролика вызывает у животных подъем артериального давления (АД). Этот эффект был особенно заметным у особей, подвергнутых нефрэктомии и, следовательно, лишенных собственных гипертензивных стимулов, источником которых могла бы быть почечная ткань. Субстанция, содержавшаяся в почечном экстракте и обладавшая способностью повышать АД, была названа ренином.

Р.С. № UA/8441/01/01 от 04.07.2008 до 04.07.2013, UA/8441/01/02 от 04.07.2008 до 04.07.2013

В отличие от других компонентов РААС, в частности АПФ и ангиотензина II, экспрессирующихся в различных тканях – миокарде, сосудистой стенке, почках, головном мозге, легочном интерстиции), ренин в норме синтезируется и секретируется только клетками юкстагломерулярного аппарата почки. Синтез ренина, включающий несколько стадий (препроренин-проренин-ренин), в норме происходит в относительно постоянном количестве. Секреция и активация ренина, происходящие при высвобождении его из накапливающихся в цитоплазме юкстагломерулярных клеток и транспортируемых к апикальному полюсу гранул, напротив, зависят от соответствующих стимулирующих и блокирующих влияний.

Потребность клиницистов различных специальностей в прямых ингибиторах ренина в первую очередь определяется необходимостью дальнейшего повышения эффективности лечения АГ, в том числе с точки зрения защиты органов-мишеней, достигаемой за счет предупреждения последствий взаимодействия проренина и ренина с прорениновыми рецепторами. Прямые ингибиторы ренина могут стать неотъемлемой составляющей антигипертензивной терапии не только при реноваскулярной АГ и хронической почечной недостаточности, но и при состояниях, сопряженных с увеличением плазменной концентрации проренина (АГ, ассоциированная с гиперактивацией симпатической нервной системы, метаболический синдром, сахарный диабет типа 2, менопауза), и, следовательно, отличающихся максимальным риском поражения органов-мишеней – сосудистой стенки, миокарда и почечной ткани.

Первым прямым ингибитором ренина, эффективность которого была подтверждена в контролируемых клинических исследованиях III фазы, обладающим достаточной продолжительностью действия и снижающим повышенное АД даже в режиме монотерапии стал алискирен, оказавшийся высокоэффективным в защите органов-мишеней, в том числе почек.

Ориентируясь на результаты клинического применения, можно утверждать, что алискирен способен претендовать на роль одного из наиболее эффективных антигипертензивных препаратов. Оценка эффективности и безопасности алискирена у 672 больных АГ I-II степеней в 8-недельном плацебо контролируемом клиническом исследовании под действием этого препарата позволила констатировать дозозависимое снижение систолического и диастолического АД. Антигипертензивное действие алискирена сохранялось в течение двух недель после его отмены. Обращала на себя внимание очень хорошая переносимость препарата в любых дозах: частота нежелательных явлений не отличалась от таковой в группе, получавшей плацебо. Объединенный анализ клинических исследований, суммарно включавших 8481 больного, получавшего монотерапию алискиреном или плацебо, показал, что однократный прием алискирена в дозе 150 или 300 мг/сут обусловливал снижение систолического АД, соответственно, на 12,5 и 15,2 мм рт. ст. в сравнении со снижением на 5,9 мм рт. ст., отмеченным у пациентов, получавших плацебо ($p<0,0001$). Диастолическое АД снижалось, соответственно, на 10,1 и 11,8 мм рт. ст. (в группе, принимавшей плацебо, – на 6,2 мм рт. ст.; $p<0,0001$). Различий в антигипертензивном эффекте алискирена у мужчин и женщин, а также у лиц старше и моложе 65 лет выявлено не было. Недавно опубликованы результаты мультицентрового контролируемого клинического исследования, в котором у 1124 больных АГ сравнивали эффективность алискирена и гидрохлоротиазида в качестве препаратов инициальной антигипертензивной терапии; при необходимости к ним добавляли амлодипин. Уже к завершению периода монотерапии (12-я неделя) стало ясно, что алискирен приводит к более выраженному снижению АД, чем гидрохлортиазид (-17,4/-12,2 мм рт. ст. против -14,7/-10,3 мм рт. ст.; $p<0,001$).

Способность алискирена тормозить развитие почечного поражения, с одной стороны, может быть объяснена его антигипертензивным действием, с другой – быть не в меньшей степени обусловленной устранением тканевого профиброгенного эффекта ренина и проренина, реализующегося при взаимодействии их с прорениновыми рецепторами.

Способность алискирена снижать АД и уменьшать мочевую экскрецию альбумина подтверждена также и в клинических работах. В крупном исследовании AVOID, в котором принимали участие российские клинические центры, у 599 больных диабетической нефропатией с АГ оценивали влияние комбинации максимальных доз лозартана и алискирена на мочевую экскрецию альбумина, оцениваемую по соотношению альбумин/креатинин мочи. Добавление к лозартану (100 мг/сут) алискирена (300 мг/сут) сопровождалось достоверным уменьшением соотношения альбумин/креатинин мочи на 20%, в том числе у 24,7% больных – уменьшением данного соотношения на 50% и более; в группе, в которой лозартан комбинировали с плацебо, уменьшение соотношения альбумин/креатинин мочи на 50% и более достигнуто только у 12,5% пациентов ($p<0,001$). Таким образом, прямые ингибиторы ренина могут обусловливать уменьшение альбуминурии, особенно при комбинации их с блокаторами рецепторов ангиотензина-II, очевидно позволяющей достичь оптимальной степени блокады РААС, необходимой для устранения генерализованной и локально-почечной дисфункции эндотелия.

Исследование AVOID стало частью крупной исследовательской программы ASPIRE HIGHER – одной из первых и пока не имеющей аналогов, целенаправленно спланированной для оценки возможностей конкретного антигипертензивного препарата в защите органов-мишеней в различных ситуациях, характеризующихся очень высоким риском потенциально фатальных осложнений (гипертрофии левого желудочка, сахарного диабета типа 2, хронической сердечной недостаточности). Часть из исследований программы уже завершены, и их результаты позволяют утверждать, что прямая блокада ренина с помощью алискирена является сегодня одной из наиболее доступных стратегий, которые следует использовать для улучшения долгосрочного прогноза. Так, в исследовании ALLAY алискирен вызывал уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка, отражающее регресс его гипертрофии, у больных АГ и с избыточной массой тела. Комбинация алискирена и лозартана обеспечивала дальнейшее снижение индекса массы миокарда левого желудочка на дополнительные 20% по сравнению с монотерапией лозартаном, однако данное различие не достигло статистически достоверной величины. По результатам исследования ALOFT, присоединение алискирена к стандартной схеме лечения хронической сердечной недостаточности с признаками неблагоприятного прогноза (стойким повышением плазменной концентрации натрийуретического пептида) и АГ позволило добиться дальнейшего улучшения соотношения величины митральной регургитации к площади митрального отверстия и трансмитрального кровотока. Кроме того, благодаря алискирену удалось достичь снижения концентрации маркеров дезадаптивной нейрогуморальной активации (плазменных уровней мозгового натрий-уретического пептида и его N-аминотерминального предшественника (NT-proBNP), концентрации альдостерона в моче, плазменной активности ренина). Переносимость алискирена не отличалась от плацебо.

Перспективы в применении алискирена с целью торможения развития поражения почек определяются также и его высокой безопасностью, очевидно значительно превосходящей другие блокаторы РААС, – ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина-II и антагонисты альдостерона, прежде всего в связи с меньшим риском нарастания креатининемии и калиемии. Экскретируясь преимущественно с желчью, но не с мочой алискирен сохраняет антигипертензивное действие, но не приводит к дальнейшему ухудшению почечной функции у больных со стойким снижением скорости клубочковой фильтрации.

Именно в нефрологии агрессивная блокада РААС с помощью одновременно применяемых нескольких классов лекарственных препаратов может оказаться особенно эффективной с точки зрения предупреждения терминальной почечной недостаточности. Продемонстрировав выраженное (достоверно превосходящее монотерапию каждым из препаратов) антипротеинурическое действие и наибольшую способность уменьшать вероятность необратимого ухудшения функции почек в группе пациентов, у которых исходная экскреция белков с мочой превосходила 1 г/сут, комбинация ингибиторов АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина-II была сопряжена с большей вероятностью артериальной гипотензии и гиперкалиемии и по сравнению с монотерапией – с ростом частоты начала программного гемодиализа и удвоения креатининемии у больных группы высокого риска поражения органов-мишеней, включенных в масштабное исследование ONTARGET. Напротив, комбинация алискирена с блокатором рецепторов ангиотензина-II – высокоэффективный и вместе с тем безопасный подход к агрессивной блокаде РААС. S. Oparil и соавт. изучали динамику АД под действием алискирена (150 мг/сут), валсартана (160 мг/сут) и комбинации этих препаратов (150/160 мг/сут). Данные схемы препаратов применяли в течение 4 недель; в дальнейшем дозы удваивали до максимальных, прием которых продолжали в течение еще 4 недели. К завершению 8-й недели лечения отмечено, что диастолическое АД, измеренное сидя (основной показатель, по которому оценивали антигипертензивную эффективность), снижается в достоверно большей степени под действием комбинации алискирена и валсартана, чем при применении только алискирена или валсартана (-12,2, -9,0 и -9,7 мм рт. ст. соответственно; $p<0,0001$). Переносимость алискирена, валсартана и их комбинации, а также частота нежелательных явлений, в том числе почечных, во всех группах оказалась примерно одинаковой. Опыт применения алискирена у пациентов с различной степенью ухудшения фильтрационной функции почек (группы с клиренсом эндогенного креатинина 50-80 мл/мин, 30-49 мл/мин и <30 мл/мин) показал, что прямой ингибитор ренина не кумулируется даже при заметном снижении скорости клубочковой фильтрации; его фармакокинетические свойства не меняются и после приема блокатора рецепторов ангиотензина-II. Эти данные могут быть интепретированы в пользу того, что комбинация алискирена и блокаторов рецепторов ангиотензина-II может применяться и при хронической почечной недостаточности. Перспективность оценки эффективности и безопасности комбинации алискирена и ИАПФ обусловлена потребностью в устранении последствий наблюдаемого при применении последних по закону отрицательной обратной связи увеличения плазменной концентрации проренина и активности ренина.

Прямой ингибитор ренина алискирен, очевидно, показан большинству категорий пациентов, страдающих АГ, и это обстоятельство обязательно найдет отражение в очередной версии общепринятых рекомендаций по АГ, подготавливаемых национальными и континентальными комитетами экспертов. Тем не менее именно при развитии поражения почек алискирен может оказаться особенно эффективным с точки зрения предупреждения терминальной почечной недостаточности и улучшения прогноза этих больных.

Объектами демонстрации нефропротективных свойств алискирена могут быть следующие клинические ситуации:

- АГ/метаболический синдром/сахарный диабет типа 2 с альбуминурией;
- АГ, ассоциированная со стойким снижением скорости клубочковой фильтрации;
- АГ при хронических заболеваниях почек с протеинурией (в том числе нефротической) и без нее (например, тубуло-интерстициальные нефропатии);
- реноваскулярная АГ различного происхождения;
- пациенты, у которых по разным причинам отмечено нарастание креатининемии/гиперкалиемии при применении ИАПФ или блокатора рецепторов ангиотензина-II;
- терминальная почечная недостаточность, в том числе леченная программным гемодиализом или постоянным амбулаторным перитонеальным диализом;
- реципиенты почечного трансплантата.

UKR00005/2011 – SILJWGX1

Список литературы находится в редакции.