

Алискирен в лечении артериальной гипертензии у пациентов с ожирением

Артериальная гипертензия (АГ) часто выявляется у лиц с избыточной массой тела. В то же время подбор адекватной антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением зачастую представляется нелегкой задачей ввиду низкой эффективности большинства классов антигипертензивных препаратов. В подобных случаях средствами выбора могут быть прямые ингибиторы ренина, не так давно появившиеся в арсенале врачей.

О лечении АГ рассказала **руководитель отдела дислипидемий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Елена Ивановна Митченко.**

В ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) конечной эффекторной молекулой является альдостерон — минералокортикоидный гормон надпочечников, который способствует задержке натрия и воды в организме. Это приводит к повышению артериального давления (АД) и развитию дополнительных повреждающих тканевых эффектов. Регулирование синтеза альдостерона происходит через ангиотензин II (АТ II) — гормон, образующийся из ангиотензина I (АТ I) с помощью ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и вызывающий вазоконстрикцию. В свою очередь, ренин катализирует превращение ангиотензиногена в АТ I.

Антигипертензивная терапия основана на блокировании определенных звеньев РААС. Однако действие традиционных гипотензивных препаратов, влияющих на эту систему, далеко не идеально. Так, при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) АТ II продолжает синтезироваться по обходным АПФ-независимым путям, при этом активность ренина плазмы повышается по принципу обратной связи, что способствует дальнейшему увеличению продукции АТ I и, следовательно, АТ II. Применение блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) также по механизму обратной связи приводит к нарастанию активности ренина плазмы, за счет чего значительно увеличивается концентрация АТ I и АТ II.

Ингибиторы ренина в борьбе с АГ

Первые прямые ингибиторы ренина (эналкирен, занкирен и ремикирен) были синтезированы еще в середине 1970-х гг. Однако эти вещества не нашли широкого применения в клинической практике вследствие низкой биодоступности при пероральном приеме, короткого периода полувыведения, высокой стоимости синтеза. Первым успешным опытом стал синтез CGP 60536 — непептидного низкомолекулярного ингибитора ренина, пригодного для приема внутрь, получившего название алискирен (Расилез). К настоящему времени препарат прошел все этапы клинических испытаний и с апреля 2007 г. рекомендован для лечения АГ в США и странах Евросоюза.

Расилез связывается с активным центром молекулы ренина (проренином), предотвращая таким образом его связывание с ангиотензиногеном и образование из последнего АТ I. Данный препарат является единственным на сегодняшний день селективным прямым ингибитором ренина. Молекула алискирена является устойчивой, имеет непептидную структуру и высокое сродство к ренину человека.

Установлено, что после приема первой дозы Расилеза пик концентрации препарата в плазме крови достигается через 1-2 ч, период полувыведения составляет 23 ч. Стабильное содержание алискирена в плазме крови обнаруживается через 5-8 дней постоянного приема.

Расилез обеспечивает поддержание достигнутого гипотензивного эффекта через 24 ч после приема в 98% случаев, защищая таким образом пациентов от утренних подъемов АД. При этом комбинация сартанов с диуретиком (ирбесартан и гидрохлортиазид) обеспечивает сохранение эффекта через 24 ч в 84% случаев, а ИАПФ (периндоприл) спустя сутки действует лишь у 81% пациентов.

Согласно данным эпидемиологических исследований, 95% пациентов с АГ иногда пропускают прием хотя бы одной дозы препарата, а 48% больных устраивают «лекарственные каникулы», что существенно образом отражается на эффективности антигипертензивной терапии.

Расилез обеспечивает сохранение достигнутого гипотензивного эффекта через 48 ч после последнего приема в 91% случаев, защищая пациента от подъемов АД даже при пропуске приема дозы. Комбинация периндоприл/индапамид через 2 сут обеспечивает эффективность лишь на уровне 75%, а монотерапия ирбесартаном — в 77% случаев.

Ожирение и АГ

У пациентов с избыточной массой тела АГ сочетается с гиперактивацией РААС. Ожирение представляет собой одну из главных детерминант трансформации предгипертензии в стойкую АГ. По данным Н. Tomiyama (2009), в течение 3 лет наблюдавшего 777 мужчин с предгипертензией, индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м² ассоциируется с увеличением вероятности развития АГ в 2,27 раза. У молодых больных АГ всегда отмечается активация РААС. Одним из основных ее стимуляторов являются бурые адипоциты, преобладающие при абдоминальном ожирении.

ИАПФ у этой категории больных не оказывают особого эффекта и при этом могут плохо переноситься (вызывать сухой кашель), тем самым приводя к утрате приверженности к антигипертензивной терапии. Прием других классов препаратов в данной ситуации также нежелателен; в частности, тиазидные диуретики и β-блокаторы могут вызывать усугубление метаболических расстройств и развитие СД. В настоящее время на роль предпочтительного препарата для таких больных может претендовать прямой ингибитор ренина Расилез (алискирен).

Жировая ткань является метаболически активной. Ее клетки (адипоциты) обладают способностью вырабатывать ангиотензиноген, который, в свою очередь, превращается в АТ I и АТ II непосредственно в жировой ткани. Кроме того, АТ II является фактором, способствующим дальнейшему росту и дифференцировке жировых клеток. Так формируется «порочный круг» гиперактивации РААС у пациентов с избыточным весом.

Именно поэтому у пациентов с АГ и избыточной массой тела особенно сложно достичь целевых уровней АД. С повышением ИМТ эффективность гипотензивной терапии снижается.

В то же время данные клинических исследований указывают на то, что при ожирении терапия с применением Расилеза эффективнее антигипертензивных схем на основе ИАПФ, БРА, антагонистов кальция

и гидрохлортиазида. Так, на 12-й неделе терапии у пациентов с АГ 2 ст. (систолическое АД ≥160 мм рт. ст.) Расилез продемонстрировал преимущество по гипотензивной эффективности по сравнению с таковой рамиприла. Снижение систолического АД при применении Расилеза составило 22,3 мм рт. ст., в то время как при терапии рамиприлом — 18,1 мм рт. ст. Средний ИМТ пациентов в исследовании составил >30 кг/м², половина участников страдала ожирением.

В другом исследовании у пациентов с АГ и ожирением 3 ст. (ИМТ ≥40 кг/м²) Расилез оказался эффективнее, чем БРА на фоне терапии гидрохлортиазидом, и обеспечил контроль АД у 68,8% пациентов, тогда как использование БРА и гидрохлортиазида — у 50% участников.

Более того, оказалось, что чем выше степень ожирения, тем эффективнее антигипертензивная терапия, основанная на Расилезе. Так, при комбинированном приеме Расилеза и гидрохлортиазида отмечалось усиление гипотензивного эффекта у лиц с ожирением 3 ст. (ИМТ ≥40 кг/м²) по сравнению с таковым у участников с 1-2 ст. ожирения. Иными словами, при применении Расилеза гипотензивная эффективность возрастает с увеличением ИМТ.



Е.И. Митченко

Расилез характеризуется хорошей переносимостью. Объединенный анализ Weir и соавт. (2006) показал, что данный препарат обладает переносимостью, сопоставимой с таковой плацебо; при этом он метаболически нейтрален и только 0,6 % дозы препарата выводится через почки.

Таким образом, Расилез показал более высокую эффективность и более длительное время действия по сравнению с таковыми других классов антигипертензивных средств у пациентов с АГ в сочетании с ожирением; помимо этого, препарат отличается хорошей переносимостью. Это делает данный прямой ингибитор ренина препаратом выбора для лечения АГ у пациентов с избыточной массой тела.

Подготовил **Дмитрий Демьяненко**

UKR00029/2011-SILWGX1



первый новый класс
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ

Новое в лечении
артериальной гипертензии

РАСИЛЕЗ

Ингибированный ренин

Ангиотензиноген

Ангиотензин I

Ангиотензин-превращающий фермент (место действия ИАПФ)

Ангиотензин II

Рецептор ангиотензина II (АТ₂) (место действия БРА)

Прямой Ингибитор Ренина:
Обеспечивает более полный контроль РАС*

- мощное снижение АД как при монотерапии, так и в комбинации
- антигипертензивный эффект, сохраняющийся более 24 часов
- переносимость, сравнимая с плацебо

* Ренин-ангиотензиновая система

ПРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПОКАЖИТЕ, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

NOVARTIS

Расилез алискирен
ПРЯМОЙ ИНГИБИТОР РЕНИНА ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Новartis Фарма Сервисес АГ представительство в Украине
02098, Киев, ул. Березняковская, 29
Тел. (044) 490-53-38, факс: (044) 490-53-39