

Возможности применения прямого ингибитора ренина — алискирена у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом и артериальной гипертонией

Ю.В. Жернакова, В.Б. Мычка*, Ю.А. Пономарев, С.Н. Толстов, Е.В. Тишина, К.П. Иванов, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Direct renin inhibitor aliskiren in women with menopausal metabolic syndrome and arterial hypertension

Yu.V. Zhernakova, V.B. Mychka*, Yu.A. Ponomarev, S.N. Tolstov, E.V. Tishina, K.P. Ivanov, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Цель. Изучить эффективность прямого ингибитора ренина — алискирена у больных с менопаузальным метаболическим синдромом (ММС), оценить его влияние на артериальное давление (АД), показатели углеводного, липидного обменов, микроальбуминурии и жесткость сосудистой стенки.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 23 пациентки с ММС, которым в качестве монотерапии был назначен алискирен в дозе 150–300 мг/сут. До и после терапии проводилась оценка антропометрических показателей, исследование углеводного и липидного обменов, суточное мониторирование АД и определение жесткости сосудистой стенки методом объемной сфигмографии.

Результаты. Достоверно снизилось большинство показателей суточного профиля АД, целевого уровня систолического и диастолического АД достигли 80 % пациенток. Отмечено достоверное снижение постпрандиального уровня глюкозы. По данным объемной сфигмографии отмечено уменьшение ригидности артерий, достоверно снизились скорость пульсовой волны до нормальных значений и индекс аугментации.

Заключение. Продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность алискирена у женщин с ММС, сопровождающаяся снижением постпрандиального уровня глюкозы, а также уменьшением ригидности магистральных артерий.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертония, менопауза, РААС, алискирен.

Aim. To study the effectiveness of a direct renin inhibitor, aliskiren, in patients with menopausal metabolic syndrome (MMS), and to assess aliskiren effects on blood pressure (BP), carbohydrate and lipid metabolism parameters, microalbuminuria, and arterial stiffness.

Material and methods. The study included 23 women with MMS, to whom aliskiren monotherapy (150–300 mg/d) was administered. At baseline and in the end of the study, anthropometry, carbohydrate and lipid metabolism parameters assessment, 24-hour BP monitoring, and arterial stiffness assessment by volume sphygmography were performed.

Results. By the end of the study, most parameters of circadian BP profile significantly decreased. Target levels of systolic and diastolic BP were achieved in 80 % of the patients. There was a significant reduction in postprandial glucose levels. According to the volume sphygmography results, a decrease in arterial stiffness was accompanied by a significant reduction in pulse wave velocity and augmentation index, with normalization of the former parameter.

Conclusion. Aliskiren therapy demonstrated not only high antihypertensive effectiveness in MMS patients, but also a reduction in postprandial glucose levels and arterial stiffness.

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: victoria-mychka@yandex.ru
Тел.: (495) 414-60-03

[Жернакова Ю.В. — докторант отдела системных гипертензий, Мычка В.Б. (*контактное лицо) — в.н.с. отдела, Пономарев Ю.А. — врач отдела новых методов исследования, Толстов С.Н. — зав. кардиологическим отделением МУЗ 1-й ГКБ им. Ю.Я. Гордеева, г. Саратов, Тишина Е.В. — аспирант отдела системных гипертензий, Иванов К.П. — аспирант отдела системных гипертензий, Чазова И.Е. — руководитель отдела системных гипертензий].

Key words: Metabolic syndrome, arterial hypertension, menopause, renin-angiotensin-aldosterone system, aliskiren.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных хронических заболеваний среди лиц старшего возраста и коррелирует со значительным увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ростом смертности. Данные эпидемиологических исследований, выполненных в России, свидетельствуют о наличии АГ у 39,2 % мужчин и у 41,1 % женщин [1]. До наступления менопаузы АГ в женской популяции встречается гораздо реже, чем у мужчин, что, в определенной мере, объясняется разнонаправленными эффектами тестостерона и эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Повышение артериального давления (АД) долгое время считали более характерным для мужчин, однако к настоящему времени получены убедительные данные, что после менопаузы АГ более распространена среди женщин. После исключения влияния других факторов риска (ФР): возраст, нарушение жирового и углеводного обмена, избыточный вес, наступление менопаузы повышает риск развития АГ почти в 2 раза. Распространенность АГ у женщин в постменопаузе составляет ~ 40 % [2], при этом у женщин в возрасте ≥ 65 лет ее частота в 3 раза выше по сравнению с женщинами 45-54 лет [3].

АГ не только чаще встречается у женщин в постменопаузе по сравнению со сверстниками-мужчинами, но и имеет определенные гендерные особенности. По данным суточного мониторирования АД (СМАД) в ходе исследования DESIRE, выполненного в России, у женщин выявлены более высокие среднесуточные и максимальные уровни систолического АД (САД), большая вариабельность (Var) в течение суток, особенно в ночные часы, и частота нарушения суточного ритма этого показателя [4]. Многие из выявленных нарушений играют важную роль в поражении органов-мишеней (ПОМ), поскольку способствуют сердечно-сосудистому ремоделированию и развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Показано, что уровень САД у женщин > 50 лет продолжает увеличиваться, в то время как диастолическое АД (ДАД) удерживается на прежних значениях или даже снижается, поэтому пульсовое давление (ПАД), являющееся суррогатным маркером жесткости артериальной стенки, растет [5].

Дефицит эстрогенов помимо влияния на гладкомышечные структуры сосудистой стенки и функцию эндотелия в постменопаузе имеет опосредованные эффекты на механизмы развития АГ, включающие повышение тонуса симпатической нервной системы (СНС), активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), изменение веса и пропорций тела, а также увеличение инсулинорезистентности (ИР).

В этот период повышается образование катехоламинов (КА) и наблюдается четкий сдвиг активности вегетативной нервной системы (ВНС) в сторону усиления симпатического тонуса. Эти изменения не только четко коррелируют с увеличением возраста, но и с развитием эстроген-дефицитного состояния у женщин, поскольку развиваются в течение нескольких дней после овариэктомии вне зависимости от возраста и полностью купируются при назначении эстрогенов [6]. Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что гиперсимпатикотония способствует не только функциональным, но и структурным изменениям, облегчающим развитие АГ, а также вызывает активацию РААС, повышение уровней ангиотензина II (АТ II) и альдостерона в плазме. Повышение активности РААС, по-видимому, играет ключевую роль в механизмах повышения АД у женщин в пери- и в постменопаузе [3]. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия в почках, что способствует повышению объема циркулирующей крови (ОЦК) и уровня АД, а стимуляция пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток в стенке сосудов и в миокарде ведет к развитию структурных необратимых изменений. РААС играет главную роль в контроле уровня АД и объема жидкости в организме не только прямым путем, но также посредством стимуляции синтеза проэндотелина и окислительного стресса (ОС). Хотя активность ренина в плазме с возрастом уменьшается у человека и животных, известно, что у женщин в постменопаузе его уровень в плазме и последующее образование АТ II значительно выше, чем в пременопаузе.

В связи с этим препараты, влияющие на РААС, относят к препаратам первого выбора для лечения АГ у женщин в перименопаузе. Нейтральное действие препаратов этого ряда на углеводный и липидный обмен, а также доказанное органопротективное действие делает их особенно привлекательными для лечения АГ у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом (ММС).

В последние годы появился препарат нового класса прямой ингибитор ренина (ПИР) — алискирен, с отличным от ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) влиянием на РААС. ИАПФ блокируют АПФ, БРА блокируют рецепторы к АТ II, а ПИР действуют на ренин, уменьшая плазменную активность ренина. Все эти группы препаратов снижают АД и предотвращают поражение почек, сердца и сосудов.

При назначении ИАПФ и БРА компенсаторно по механизму обратной связи повышается выброс ренина из почек, повышается плазменная активность ренина, и порочный каскад запускается вновь.

С этим связано ускользание эффекта на ИАПФ. Алискирен является единственным на сегодняшний день селективным ПИР. Алискирен, связываясь с активным центром молекулы ренина, препятствует превращению ангиотензиногена в АТ I. Молекула алискирена является устойчивой, имеет непептидную структуру и высокое сродство к ренину человека. Алискирен действует в начальной точке активации РААС, уменьшая активность ренина плазмы и предотвращая образование АТ I из ангиотензиногена, порочный каскад не запускается, и механизм обратной связи не активируется. Повышение плазменной активности ренина является доказанным независимым ФР сердечно-сосудистой смертности и осложнений. В течение последних 15 лет в нескольких исследованиях доказано, что повышенная плазменная активность ренина связана с повышенным риском смертности и заболеваемости у пациентов с АГ, коронарным атеросклерозом и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Благодаря такому уникальному механизму действия, алискирен уже был выделен в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2008 [7]. В 2009г в новых рекомендациях по диагностике и лечению АГ Европейского Общества по артериальной гипертензии отсутствуют указания на его применение в той или иной конкретной клинической ситуации [8]. Но в этих же рекомендациях алискирену посвящена целая глава, как новому классу антигипертензивных препаратов (АГП). В ней суммируются новые данные, полученные за последние 2 года. Отмечено, что, во-первых, хотя и неясны непосредственные преимущества вмешательства в активацию ренина [9,10], алискирен показал эффективность в снижении САД и ДАД у пациентов с АГ в монотерапии в разовой суточной дозе. Во-вторых, данный препарат эффективен в комбинации с тиазидным диуретиком (тД), антагонистом кальция (АК), ИАПФ и БРА [11-13]. В-третьих, недавно появились сообщения о способности алискирена защищать органы на этапе субклинических поражений, при использовании в комбинации с БРА. В одном исследовании у пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД) с протеинурией такая комбинация препаратов привела к большему снижению экскреции белка с мочой, чем при назначении только БРА [14]. В другом же исследовании среди пациентов с АГ и гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ) данная комбинация не привела к достоверно большему уменьшению ГЛЖ, чем при назначении только БРА [15]. В третьем исследовании среди пациентов с сердечной недостаточностью (СН) такая комбинация достоверно превосходила назначение только БРА с целью уменьшения концентрации в плазме мозгового натрийуретического пептида (МНУП) [16], признанного прогностического показателя СН [17]. Доступная информация оправдывает применение

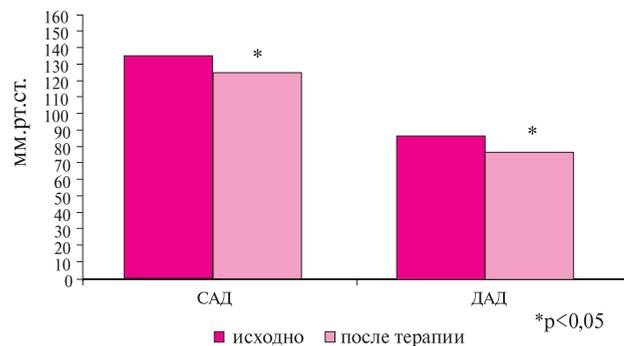


Рис. 1 Динамика АД на фоне 24 нед. терапии алискиреном (n=23).

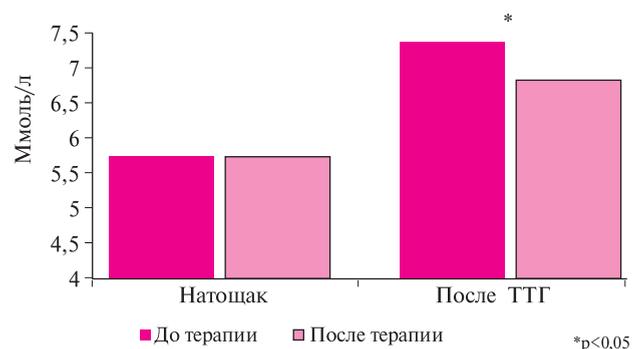


Рис. 2 Динамика уровня глюкозы в крови на фоне 24 нед. терапии алискиреном (n=23).

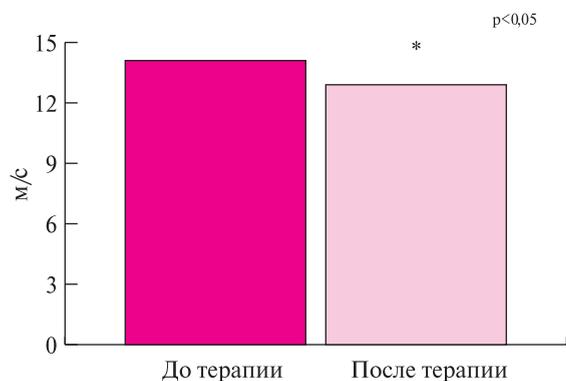


Рис. 3 Динамика СПВ на фоне 24 нед. терапии алискиреном (n=23).

алискирена у пациентов с АГ, особенно в сочетании с другими препаратами. Это также подтверждается хорошей переносимостью алискирена. Основным побочным эффектом (ПЭ) при превышении рекомендованных доз является частая диарея [11].

Как правило, при уменьшении массы тела (МТ), происходит снижение уровня АД, и чем больше снижение МТ, тем более выражена степень (ст.) снижения АД. Отмечено, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) снижается и требует либо увеличения доз препаратов, либо добавления к схеме лечения дополнительных препаратов. С ростом ст. ожирения (ОЖ) неуклонно увеличивается среднее количество АГП для достижения контроля АД у пациентов с АГ [18]. По результатам исследования HYDRA (The Hypertension and

Diabetes Risk Screening and Awareness) при нормальном ИМТ монотерапия применяется у 51,1 %, а ≥ 2 препаратов получают 48,9 % пациентов, то при ожирении ИМТ > 40 кг/м² ≥ 2 препаратов получают уже 64,9 % пациентов [19]. Неудовлетворительный контроль АД при ОЖ может быть связан с комплексом патофизиологических эффектов, влияющих на почечную функцию и морфологию. ОЖ способствует увеличению реабсорбции натрия в почечных канальцах и уменьшает натрийурез за счет активации РААС и СНС. Длительное ОЖ вызывает значительные структурные нарушения почек и ухудшает функцию нефронов, создавая тем самым предпосылки к дальнейшему прогрессированию АГ. В целом, с увеличением ст. ОЖ значительно возрастает процент использования таких групп АГП как ИАПФ и Д, что еще раз подтверждает основные механизмы, поддерживающие высокое АД у пациентов с ОЖ: гиперактивация РААС и задержка жидкости. [18]. При анализе эффективности АГТ у пациентов с ОЖ: гидрохлортиазид (ГХТЗ), амлодипин/ГХТЗ 10/25 мг, ирбесартан/ГХТЗ 300/25 мг и алискирен/ГХТЗ 300/25 мг) было показано, что с увеличением ИМТ эффективность АГТ, основанной на БРА, АК и Д, снижается. В гр. пациентов с ОЖ 3 ст. (ИМТ ≥ 40 кг/м²) антигипертензивный эффект был менее выражен, чем в общей гр. пациентов с ОЖ 1-2 ст. (ИМТ 30-39,9 кг/м²) [20].

Напротив, сочетание алискирена с ГХТЗ не только не потеряло эффективность у наиболее тяжелых пациентов, но и в большей ст. увеличило антигипертензивный эффект именно у больных с наибольшим ИМТ (>40 кг/м²) по сравнению с гр. пациентов с меньшей ст. ОЖ [20].

Согласно проведенному анализу плазменной активности ренина в 4 гр. пациентов с ОЖ было показано, что по сравнению с базальным уровнем плазменная активность ренина значительно увеличивается в гр.: монотерапии ГХТЗ (+ 66,1 %), амлодипин/ГХТЗ (+ 195,6 %) и ирбесартан/ГХТЗ (+ 536,6 %). Напротив, в гр. терапии алискирен/ГХТЗ плазменная активность ренина достоверно снизилась по сравнению с базальным уровнем (-45 %), тем самым нивелируя один из важных независимых факторов сердечно-сосудистой смертности и осложнений [21].

Эти данные легко объяснить, если принять во внимание механизм действия ПИР алискирена, который обладает рядом отличий от уже существующих классов. Алискирен действует, связываясь с активным центром молекулы ренина, тем самым, предотвращая взаимодействие ренина с ангиотензиногеном и образование АТ I — предшественника АТ II. Таким образом, препятствуя превращению ангиотензиногена, алискирен действует патогенетически и нейтрализует дальнейшую активацию молодых адипоцитов жировой ткани посредством

АТ II. Если рассматривать влияние ИАПФ и БРА на РААС, то обращает на себя внимание тот факт, что эти препараты по механизму обратной связи повышают концентрацию и активность ренина и проренина в плазме.

Эффективность алискирена была доказана в ряде сравнительных исследований с ИАПФ. При сравнении двух режимов монотерапии алискиреном 300 мг/сут. и рамиприлом 10 мг/сут. у пациентов с АГ и СД, алискирен обеспечивал достоверно большее снижение АД. Средний ИМТ в исследовании был > 30 кг/м². Таким образом, в исследовании, где подавляющее большинство пациентов страдали ОЖ, алискирен в монотерапии оказался способным снизить АД на 19,7 мм рт.ст. по сравнению с 14,9 мм рт.ст. на терапии рамиприлом (p<0,05) [22].

В связи с этим, в отделе системных гипертензий Института клинической кардиологии им А.Л. Мясникова проведено исследование, посвященное изучению эффективности ПИР алискирена у больных с ММС, целью которого явилась оценка влияния алискирена на АД, показатели углеводного, липидного обмена, микроальбуминурии (МАУ) и жесткость сосудистой стенки.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 23 пациентки с МС в постменопаузе. Продолжительность постменопаузы составила 1-5 лет. Возраст больных варьировал в пределах 46-59 лет (средний возраст 49,6±5,2 лет). Все включенные в исследование пациентки были с абдоминальным ОЖ (АО) и ИМТ > 25 кг/м². Все больные имели АГ 1-2 ст., длительность АГ составляла 6 мес. — 15 лет (в среднем 4,8±3,2 года).

Критериями МС согласно рекомендациям ВНОК 2009 являлись: основной признак — центральный (абдоминальный) тип ОЖ — окружность талии (ОТ) > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин. Дополнительные критерии: АГ — АД ≥ 130/85 мм рт.ст., повышение уровня триглицеридов (ТГ) ≥ 1,7 ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин, повышение ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) > 3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Наличие у пациента АО и 2-х из дополнительных критериев является основанием для диагностики МС. Критериями исключения были тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включающие АГ 3 ст., острый инфаркт миокарда, стенокардию III-IV функционального класса (ФК), нестабильную стенокардию, сердечную недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, клинически значимые изменения ЭКГ, требующие немедленной терапии; вторичные АГ: реноваскулярную, эндокринную и т. д.; хроническую почечную недостаточность; тяжелые нарушения функции печени (превышение уровня печеночных трансаминаз в ≥ 2 раза от нормы).

Всем пациенткам, включенным в исследование, был назначен алискирен (Расилез®) в дозе 150-300 мг/сут. До начала исследования 60 % пациенток уже принимали

АГТ, однако целевого уровня АД (130/85 мм рт.ст.) не достигли. Больным, которые уже принимали ИАПФ, АРА или АГП других классов в виде монотерапии в средних терапевтических дозах, но, тем не менее, не достигшим целевого уровня АД предшествующая терапия была заменена на алискирен в стартовой дозе 150 мг/сут. Если дозы указанных гр. препаратов были максимальными, то стартовая доза алискирена составила 300 мг/сут., при необходимости для достижения целевых значений АД к терапии алискиреном добавляли ГХТЗ в дозе 12,5 мг.

До и после терапии использовались следующие методы исследования: антропометрические: ОТ (показатель АО) определяли при помощи сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно под краем реберной дуги. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Показатели — ХС, ТГ, определяли в пробах венозной крови, взятой натощак, т. е. не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи, при помощи ферментативного колориметрического метода с использованием наборов фирмы "DIASYS" (Германия) на биохимическом анализаторе "EXPRESS PLUS" (фирма "CHIRON/Diagnostics", Великобритания). Содержание глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом с использованием набора "Glucose GOD-PAP" (фирма "Roche") на анализаторе "EXPRESS PLUS" (фирма "CHIRON/Diagnostics", Великобритания). Результаты выражали в ммоль/л. Проведение перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ) начинали не позднее 10 ч утра. После забора пробы венозной крови для определения уровня глюкозы натощак, пациент принимал 1,175 г дегидратированной глюкозы, разведенной в 200 мл воды, после чего через 2 ч осуществляли следующий забор крови для определения постпрандиального уровня глюкозы. МАУ определяли методом иммунотурбидиметрического анализа. За норму принимали концентрацию альбумина в моче < 20 мг/л в утренней порции мочи. Регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях проводилась по стандартной методике.

Состояние сосудистой стенки оценивали плече-лодыжечным методом объемной сфигмографии с помощью прибора VaSera-1000 ("Fucuda Denshi", Япония) по следующим показателям: 1) R/L-PWV — скорости пульсовой волны (СПВ) по артериям преимущественно эластического типа справа и слева; 2) $CAVI_1/L-CAVI_1$ — сердечно-лодыжечному сосудистому индексу справа и слева. Это новый показатель, отражающий истинную жесткость сосудистой стенки. Он позволяет исключить влияние уровня АД на артериальную ригидность. $CAVI$ вычисляется путём регистрации пульсовых волн в двух точках и измерением САД и ДАД (Ps, Pd): $CAVI = 1/k^2(\ln \times Ps/Pd) PWV^2$. 3) R-AI — индексу прироста (аугментации), характеризующему величину отраженной волны. Он вычислялся по формуле: $R-AI = P1/P2$, где P1 — давление на пике ударной волны и P2 — давление на пике отраженной волны.

При обработке результатов использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении для анализа применяли параметрический критерий t Стьюдента. Результаты представлены в виде $M \pm SD$. Для каждого признака (из числа включенных в анализ), проводили попарное сравнение заданных гр. пациентов (реализаций), с выявлением достоверных различий между ними.

Результаты

На момент окончания исследования на монотерапии алискиреном находились 70 % пациенток, из них 80 % получали алискирен в дозе 150 мг/сут. На комбинированной терапии находились 30 % больных.

В результате лечения алискиреном достоверно снизилось большинство показателей суточного профиля АД. Целевого уровня АД как САД, так и ДАД достигли 80 % пациенток. В среднем днем САД снизилось со $133,18 \pm 2,10$ до $123,90 \pm 2,14$ мм рт.ст. ($p \leq 0,01$), ДАД с $81,72 \pm 1,79$ до $77,36 \pm 0,94$ мм рт.ст. ($p \leq 0,05$) (рисунок 1). На фоне терапии алискиреном произошло снижение индекса времени (ИВ) как САД, так и ДАД до нормальных значений с $43,28 \pm 4,25\%$ до $14,82 \pm 4,50\%$ ($p \leq 0,001$) и с $37,47 \pm 5,90\%$ до $13,59 \pm 3,68\%$ ($p \leq 0,01$), соответственно, что свидетельствует о высокой антигипертензивной эффективности препарата.

У пациенток, принимающих алискирен, через 6 мес. вес тела снизился в среднем с $84,39 \pm 3,95$ до $82,27 \pm 3,19$ кг, однако эти изменения были недостоверными. ИМТ и ОТ существенно не менялись.

В результате терапии алискиреном уровень глюкозы натощак не менялся, однако отмечено достоверное снижение постпрандиального уровня глюкозы с $7,38 \pm 0,36$ до $6,28 \pm 0,24$ ммоль/л ($p \leq 0,05$) (рисунок 2). Показатели липидного обмена достоверно не менялись. Уровень МАУ в среднем также достоверно не изменился, однако у пациенток с исходно высоким уровнем МАУ отмечено значимое снижение этого показателя.

Также в задачи исследования входила оценка влияния терапии алискиреном на состояние магистральных сосудов. По данным объемной сфигмографии отмечено уменьшение ригидности артерий. СПВ, которая исходно была выше нормальных значений, достоверно снизилась с $14,21 \pm 0,45$ до $12,98 \pm 0,23$ м/с ($p \leq 0,05$) (рисунок 3), т. е. достигла нормы. Индексы $CAVI$, имели тенденцию к снижению, однако достоверной динамики этих показателей получено не было. Помимо СПВ и $CAVI$, оценивался индекс R-AI, дающий представление о системной артериальной эластичности, геометрии и тонусе артериального дерева. Зарегистрировано достоверное снижение этого параметра с $1,13 \pm 0,04$ до $1,01 \pm 0,01$ ($p \leq 0,05$), что свидетельствует об улучшении структурно-функциональных свойств сосудистой стенки.

На фоне назначения алискирена не было существенной динамики показателей креатинина, печеночных ферментов. ПЭ на фоне его приема не наблюдалось, абсолютное большинство больных отметили хорошую переносимость препарата и отсутствие ПЭ при его назначении.

Выводы

Терапия алискиреном у пациенток с ММС и АГ сопровождалась хорошим антигипертензивным эффектом со снижением САД, ДАД до целевых значений у 80 % больных.

Лечение алискиреном у больных с ММС и АГ сопровождалось улучшением показателей углеводного обмена: отмечалось достоверное снижение постпрандиального уровня глюкозы.

Терапия алискиреном не оказала влияния на показатели липидного обмена у больных АГ и ММС.

На фоне лечения алискиреном зарегистрировано снижение ригидности магистральных артерий и улучшение структурно-функциональных свойств

сосудистой стенки, отмечено достоверное снижение СПВ и R-AI.

Терапия алискиреном сопровождалась хорошим профилем переносимости и отсутствием ПЭ при его применении.

Таким образом, прямое ингибирование ренина с помощью алискирена у больных с ММС и АГ продемонстрировало высокую антигипертензивную эффективность с хорошим профилем переносимости и безопасности. Терапия алискиреном сопровождается достоверным улучшением основных показателей суточного профиля АД, снижением постпрандиального уровня глюкозы, а также ригидности магистральных артерий уже в первые 6 мес. лечения.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
2. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension 2000; 36: 780-9.
3. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Int J Clin Pract 2004; 58 (Suppl 139): 13-9.
4. Глезер М.Г. Результаты Российского исследования эффективности и безопасности Диротона при артериальной гипертензии под контролем суточного мониторирования артериального давления DESIRE. Гендерные различия. Пробл женск здоровья 2007; 1: 5-15.
5. Safar ME, Smulyan H. Hypertension in women. Am J Hypertens 2004; 17: 82-7.
6. Sevre K, Lefrandt JD, Nordby G, et al. Autonomic function in hypertensive and normotensive subjects: the importance of gender. Hypertension 2001; 37: 1351-6.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск тер профил 2008; Прил.2.
8. ESH-ESC Guidelines Committee. 2009 guidelines for the management of hypertension. J Hypertension 2009; 27.
9. Staton A. Therapeutic potential of rennin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3: 389-94.
10. Azizi M, Webb R, Nussberger, et al. Renin inhibitor with aliskiren: where are we now, and where are we going? J Hypertens 2006; 24: 243-56.
11. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, et al. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma rennin activity in combination with thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. Hypertension 2007; 49: 276-84.
12. Villami A, Chrysant SG, Calhoun D, et al. Renin inhibitor with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. J Hypertens 2007; 25: 217-26.
13. Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, Hollanders G, et al. Longterm safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. Curr Med Res Opin 2009; 25: 951-9.
14. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2008; 358: 2433-46.
15. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct rennin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. Circulation 2009; 119: 530-7.
16. Seed A, Gardner R, McMurray J, et al. Neurohumoral effects of the new orally active inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2007; 9: 1120-7.
17. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. Eur Hert J 2003; 24: 1735-43.
18. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. AJH 2004; 17: 904-10.
19. Sharma AM, Wittchen HU, Krause P, et al. Physician and self reported prevalence of hypertension in primary care in Germany. J Hypertens 2004; 22: 479-86.
20. Prescott MF, Boye SW, Breton S, et al. Antihypertensive efficacy of the direct renin inhibitor aliskiren when added to hydrochlorothiazide treatment in patients with extreme obesity and hypertension. J Hypertens 2009; 27: 833-84.
21. Jordan J, Engely S, Boye SW, et al. Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1047-55.
22. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, et al. Aliskiren monotherapy lowers blood pressure more effectively than ramipril monotherapy in patients with diabetes and grade 2 hypertension: subgroup analysis of an 8-week, double-blind trial. J Hypertens 2008; 26 (suppl 1).

Поступила 28/02-2011