# Прямой ингибитор ренина алискирен – инновационная стратегия антигипертензивной терапии

И.Е.Чазова[1], В.В.Фомин[2], М.А.Разуваева[2]
[1]ФГУ РКНПК Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи,
[2]Кафедра терапии и профболезней ММА им. И.М.Сеченова

В 1898 г. R.Tigerstedt и P.Bergman продемонстрировали, что введение экстракта почки кролика вызывает у животных подъем артериального давления (АД): этот эффект был особенно заметным у особей, подвергнутых нефрэктомии. Субстанция, содержавшаяся в почечном экстракте и обладавшая гипертензивным действием, была названа ренином. В последующем этот эксперимент неоднократно пытались повторить, как правило, безуспешно, в связи с тем, что бактериальная контаминация материала, не допускавшаяся R.Tigerstedt, известного безукоризненной техникой исследований, обусловливала быстрый распад ренина. Ренин – первое из установленных звеньев ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и в последующем именно ему стали придавать ключевую роль в формировании некоторых вариантов артериальной гипертензии (АГ), например, возникающей при критическом сужении почечных артерий (модель H.Goldblatt).

В течение второй половины XX в. РААС стала объектом фармакологических воздействий, преимущественно блокирующих ее на разных уровнях и в связи с этим позволявших добиться снижения повышенного АД, а также затормозить процессы дезадаптивного ремоделирования органов-мишеней (миокард, сосудистая стенка, почка). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II сегодня – принципиально важный компонент стратегии длительного ведения больных АГ высокого и очень высокого риска, а также сахарного диабета типа 2, хронической сердечной недостаточности и хронических заболеваний почек с протеинурией [1]. Диапазон применения антагонистов альдостерона несколько уже – их используют для лечения хронической сердечной недостаточности [2] и особых вариантов АГ, в частности, возникающей при первичном гиперальдостеронизме [3], а также не уступающей стандартным комбинациям антигипертензивных препаратов [4]. В настоящее время, спустя 110 лет после открытия ренина, можно утверждать, что прямая блокада его эффектов приобрела статус самостоятельного подхода к антигипертензивной терапии, имеющей ряд свойств, не характерных для препаратов, блокирующих РААС на других уровнях.

В отличие от других компонентов РААС, в частности АПФ и ангиотензина II, экспрессирующихся в различных тканях (миокард, сосудистая стенка, почка, головной мозг, легочный интерстиций), ренин в норме синтезируется и секретируется только клетками юкстагломерулярного аппарата почки [5]. 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 транспортирующихся к апикальному полюсу гранул, напротив, зависят от соответствующих стимулирующих и блокирующих влияний (см. таблицу) [6].

В крови постоянно присутствует неактивный проренин, концентрация которого отражает лишь интенсивность синтеза ренина. Циркулирующий проренин, как правило, практически не превращается в активный ренин: предполагают возможность обратного захвата проренина юкстагломерулярными клетками. Активный ренин попадает в кровоток только под действием названных выше стимулов, запускающих так называемый протеолитический путь активации ренина. Именно ренин, образовавшийся этим пу-

**Стимуляторы и блокаторы секреции ренина**

| Стимулируют секрецию ренина | | Блокируют секрецию ренина | |
|---|---|---|---|
| Почечные барорецепторы | Снижение интенсивности стимуляции барорецепторов афферентной клубочковой артериолы вследствие уменьшения растяжения ее стенки, связанного с недостаточным кровенаполнением, наблюдается в условиях почечной гипоперфузии-ишемии, при которой всегда наблюдают гиперренинемию | Медиаторы вазоконстрикции и антинатрийуреза | Ангиотензин II<br>Альдостерон<br>Эндотелин-1 |
| Macula densa | Снижение концентрации натрия в клетках macula densa, как правило, связанное с его недостаточной реабсорбцией, приводит к гиперренинемии | цГМФ и его физиологические активаторы | Предсердный и мозговой натрийуретические пептиды<br>NO |
| Почечные $\beta_1$-адренорецепторы | Последствия стимуляции особенно заметны в условиях хронической гиперактивации симпатической нервной системы | Другие медиаторы | Тромбоксан $A_2$, кальций |

тем, становится ключевым в модуляции активности РААС в целом [7]. Поэтому прямое ингибирование ренина представляется особенно перспективным, поскольку, позволяя сохранить базальный физиологический тонус РААС, способствует устранению ее избыточной дезадаптивной гиперактивации, наблюдающейся при различных вариантах АГ, хронической сердечной недостаточности и хронических заболеваниях почек.

Следует подчеркнуть, что в процессе формирования АГ и ее осложнений с протеолитическим путем активации ренина начинает конкурировать так называемый непротеолитический путь его активации. Непротеолитическая активация подразумевает возможность приобретения проренином свойственной ренину ферментативной активности без отщепления пропептидной цепочки, происходящей при связывании проренина с так называемым прорениновым рецептором, впервые идентифицированным G.Nguyen и соавт. [8] в 2002 г. на культуре мезангиальных клеток. С прорениновыми рецепторами взаимодействует как проренин, так и активный ренин, высвободившийся из гранул юкстагломерулярных клеток. Прорениновые рецепторы экспрессируются не только в почечной ткани (мезангиоциты, эпителиоциты дистальных канальцев и собирательных трубочек), но также и в сосудистых гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах. После взаимодействия с прорениновыми рецепторами, проренин, как и образовавшийся протеолитическим путем активный ренин, может непосредственно участвовать в синтезе ангиотензина I, таким образом, приводя к резкому увеличению активности РААС в целом. Кроме того, и образовавшийся протеолитическим путем ренин, и проренин, взаимодействуя с прорениновыми рецепторами, реализуют близкие к описанным для ангиотензина II и альдостерона негемодинамические эффекты, обусловливающие нарастающее ремоделирование тканей-мишеней (миокард, сосудистая стенка, почка) [9]. Последствием стимуляции прорениновых рецепторов ренином и проренином является активация внутриклеточных сигнальных путей (p38-митогенассоциированная протеинкиназа) и интенсивный синтез медиаторов фиброгенеза (TGFβ – трансформирующий фактор роста-β) и компонентов эндотелийзависимого звена гемостаза (PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена типа 1) [10]. Показано, в частности, что нарастание концентрации TGFβ в мезангиальных клетках под действием проренина и ренина происходит в том числе в присутствии ИАПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II, что демонстрирует отсутствие участия в этом процессе ангиотензина II и других последующих составляющих РААС [11].

Возможность реализации эффектов ренина и проренина путем взаимодействия с прорениновыми рецепторами значительно расширяет потенциал применения прямых ингибиторов ренина, не ограничивая его только хорошо известными клиническими ситуациями, при которых наблюдают повышение плазменной активности ренина (реноваскулярная АГ, хроническая почечная недостаточность). Увеличение концентрации проренина и, соответственно, интенсивное проявление эффектов ренина, реализуемых посредством стимуляции прорениновых рецепторов, в том числе нарастание тканевого фиброза, наблюдают при тех вариантах АГ, которые сопряжены с гиперактивацией симпатической нервной системы (формирующаяся АГ, абдоминальное ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет типа 2, менопауза). Именно поэтому показания к применению прямого ингибитора ренина наряду с теми вариантами АГ, которые традиционно считают гиперрениновыми, могут быть существенно расширены за счет тех форм, при которых не удается обнаружить повышение плазменной активности ренина, но, тем не менее, в избытке реализуются его тканедеструктивные эффекты, связанные с активацией прорениновых рецепторов.

Еще одним обстоятельством, позволяющим рассчитывать на дополнительные по сравнению с другими блокаторами РААС возможности прямых ингибиторов ренина в защите органов-мишеней АГ, является то, что при применении препаратов, блокирующих РААС на других уровнях, по закону отрицательной обратной связи происходит как увеличение концентрации проренина, так и увеличение плазменной активности ренина. Именно этим обстоятельством объясняется нередко отмечаемое снижение эффективности ИАПФ, в том числе и с точки зрения их возможностей в снижении повышенного АД. Еще в начале 1990-х годов, когда многие органопротективные эффекты ИАПФ не были установлены так достоверно, как сегодня, было показано, что по мере увеличения их дозы достоверно нарастают плазменная активность ренина и плазменная концентрация ангиотензина I [12]. После прекращения длительного приема ИАПФ постепенно снижаются как плазменная активность ренина, так и сывороточная концентрация ангиотензина I [13]. Более того, сопоставление суточной плазменной активности ренина, наблюдающейся при использовании ИАПФ, блокатора рецепторов ангиотензина II и их сочетания выявило, что величина этого показателя, наблюдающаяся под действием комбинации этих препаратов, почти в 2 раза превосходит отмечаемую у получающих блокатор рецепторов ангиотензина II и в 3 раза – у принимающих ИАПФ [14]. Таким образом, рост плазменной активности ренина максимален при сочетании ИАПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II и, по-видимому, именно этим во многом объясняется неспособность указанной комбинации обеспечить дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, в очередной раз убедительно продемонстрированная в крупном исследовании ONTARGET [15]. Наряду с ИАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II, провоцировать подъем плазменной активности ренина могут также тиазидовые и петлевые диуретики [16].

Разработка и клиническая апробация прямых ингибиторов ренина, таким образом, 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 также и при состояниях, сопряженных с увеличением плазменной концентрации проренина (АГ, ассоциированная с гиперактивацией симпатической нервной системы, метаболический синдром, сахарный диабет типа 2, менопауза).

Первыми ингибиторами ренина стали впервые полученные в 1940-х годах специфические антитела [17]. Несмотря на то что некоторым группам исследователей к концу 1970-х годов удалось получить особо чистые антитела к ренину, они не нашли клинического применения в связи с малыми продолжительностью и силой действия. Наряду с антителами непосредственно к ренину были разработаны антитела к N-аминотерминальной аминокислотной последовательности ангиотензиногена – субстрату действия ренина (синтез антител к ангиотензиногену в целом затруднялся большими размерами этой молекулы) [18]. Эти антитела также остались объектом только эксперименталь-

ных исследований, которые были направлены в большей степени на изучение физиологической роли РААС, но не на усовершенствование подходов к фармакологической модуляции ее активности.

Одним из наиболее мощных ингибиторов ренина длительное время считали ингибитор пепсина пепстатин, а также его компоненты, в том числе аминокислоту статин, в составе пепстатина выполнявшую функции ингибитора аспартилпротеазы. Пепстатин и его дериваты были трудно применимы в клинической практике в связи с малой продолжительностью действия и плохой растворимостью; разработанный на их основе статинсодержащий ингибирующий ренин пептид также нашел свое применение только в экспериментальной фармакологии [19].

В середине 1980-х годов был получен один из первых ингибиторов ренина, эффективный у человека при приеме per os. В последующем были разработаны несколько близких по химической структуре ингибиторов ренина (эналкирен, CGP38560A, ремикирен, занкирен) [20]. Способность этих препаратов уменьшать плазменную активность ренина удалось продемонстрировать: так, даже минимальная доза эналкирена позволяла добиться уменьшения этого показателя и снижения АД у реноприв ных обезьян, которым предварительно проводили инфузии ренина [21]. Вместе с тем, эффективно подавляя плазменную активность ренина, все эти препараты демонстрировали сравнительно малую продолжительность действия (особенно при пероральном приеме), а способность снижать повышенное АД у них была невелика или отсутствовала вообще [22]. В связи с этим стало очевидным, что реально эффективный антигипертензивный препарат – представитель класса ингибиторов ренина – может быть получен только тогда, когда удастся добиться реального подавления тканевых эффектов ренина и проренина, реализуемых во многом за счет стимуляции прорениновых рецепторов. 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 [23], и его назначение сегодня можно рассматривать как инновационный подход к лечению АГ.

Внедрению алискирена в клиническую практику предшествовала серия экспериментальных работ; определенный опыт был накоплен и в процессе изучения этого препарата на здоровых добровольцах, а также при сопоставлении его влияния на плазменную концентрацию и активность отдельных составляющих РААС с ИАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II. Так, была продемонстрирована значительная (40 ч) продолжительность периода полувыведения алискирена в плазме крови, позволявшая рассчитывать на то, что длительность его антигипертензивного действия может превысить 24 ч, таким образом, обеспечивая возможность сохранения защиты органов-мишеней в ситуации, когда время очередного приема пациенту соблюсти не удалось. При этом не происходит кумуляции препарата в организме и равновесная концентрация алискирена в плазме крови достигается между 5 и 7 днем при приеме 1 раз в сутки. Оказалось, что алискирен и эналаприл почти в равной степени уменьшают плазменную концентрацию ангиотензина II, но в отличие от алискирена прием эналаприла приводил к более чем 15-кратному росту активности ренина в плазме крови [23]. Способность алискирена предупреждать негативные изменения в балансе активности компонентов РААС была также продемонстрирована при его сопоставлении с блокатором рецепторов ангиотензина II [24]. Установлено, что в условиях низкосолевой диеты индуцированная алискиреном органная (в частности, почечная) вазодилатация может сохраняться до 48 ч [25].

Ориентируясь на результаты клинического применения, можно утверждать, что алискирен может претендовать на роль одного из наиболее эффективных антигипертензивных препаратов. Оценка эффективности и безопасности алискирена у 672 больных АГ I–II степени в 8-недельном контролируемом плацебо клиническом исследовании под действием этого препарата позволила констатировать дозозависимое снижение систолического и диастолического АД. Антигипертензивное действие алискирена сохранялось в течение 2 нед 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 [26].

Объединенный анализ клинических исследований, суммарно включавших 8481 больного [27], получавшего монотерапию алискиреном или плацебо, показал, что однократный прием алискирена в дозе 150 мг/сут или 300 мг/сут обусловливал снижение систолического АД на 12,5 и 15,2 мм рт. ст. соответственно в сравнении со снижением на 5,9 мм рт. ст., отмеченным у пациентов, получавших плацебо ($p$<0,0001). Диастолическое АД снижалось на 10,1 и 11,8 мм рт. ст. соответственно (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 не выявлено.

Очевидно, что большинство больных АГ, особенно ассоциированной с другими факторами риска, будут нуждаться в комбинированной антигипертензивной терапии [28], и именно поэтому во многих клинических исследованиях эффективность алискирена оценивали в составе комбинаций с представителями антигипертензивных препаратов других классов. При АГ (среднее диастолическое АД сидя от 95 до 109 мм рт. ст.), ассоциированной с ожирением (индекс массы тела 30 кг/м$^2$ и более), влияние алискирена на АД оценивали у больных, не ответивших на гидрохлоротиазид в стандартной дозе (25 мг/сут). Этих пациентов рандомизировали к комбинации гидрохлоротиазида с алискиреном (150 мг/сут), ирбесартаном (150 мг/сут) или амлодипином (5 мг/сут). Спустя 4 нед лечения дозу алискирена, ирбесартана и амлодипина удваивали. К концу 8-й недели лечения было установлено, что комбинация алискирена с гидрохлоротиазидом способствовала достоверно большему снижению АД, чем комбинация гидрохлоротиазида с плацебо (-15,8/11,9 мм рт. ст. и -8,6/7,9 мм рт. ст. соответственно, $p$<0,0001). Степень снижения АД при применении алискирена, ирбесартана и амлодипина была одинаковой. Переносимость всех комбинаций была удовлетворительной; самая высокая частота нежелательных явлений (в основном – периферических отеков) была отмечена при использовании сочетания амлодипина и гидрохлоротиазида [29].

В 2009 г. опубликованны [30] результаты многоцентрового контролируемого клинического исследования, в котором у 1124 больных АГ сравнивали эффективность алискирена и гидрохлоротиазида в качестве препаратов инициальной антигипертензивной терапии; при необходимости к этим препаратам присоединяли амлодипин. Уже к завершению периода монотерапии (неделя 12) стало ясным, что алискирен приводит к более выраженному снижению АД, чем гидрохлоротиазид (-17,4/-12,2 мм рт. ст. против -14,7/-10,3 мм рт. ст., $p$<0,001).

Особый интерес представляет изучение эффективности комбинации алискирена с другими блокаторами РААС, например блокаторами рецепторов ангиотензина II. S.Opar-

il и соавт. (2007 г.) [31] 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 нед; в дальнейшем дозы удваивали до максимальных, прием которых продолжали в течение еще 4 нед. К завершению 8-й недели лечения было 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 была примерно одинаковой.

Специально проведенный анализ [32] включенной в данное исследование группы больных АГ II степени (систолическое АД>160 мм рт. ст.), всегда требующих комбинированной антигипертензивной терапии, выявил, что комбинация алискирена с валсартаном позволяет добиться достоверно более отчетливой по сравнению с монотерапией и плацебо динамики систолического и диастолического АД. Снижение АД у пациентов, получавших комбинацию алискирена и валсартана составило 22,5/11,4 мм рт. ст., что было достоверно больше, чем в группах монотерапии валсартаном или алискиреном (-15,5/8,3 и -17,3/8,9 мм рт. ст. соответственно, $p<0,05$ против алискирен/валсартан). По-видимому, комбинация алискирена с блокатором рецепторов ангиотензина II – по существу, единственная сегодня комбинация блокаторов РААС, которая может приносить пользу больным АГ как с точки зрения влияния на повышенное АД, так и с точки зрения возможностей улучшения долгосрочного прогноза. Сочетание алискирена с ИАПФ, по-видимому, также целесообразно, но для его обоснования необходимо проведение специально планируемых контролируемых исследований. Более того, назначение алискирена представляет собой по существу единственный подход к устранению повышения плазменной активности ренина, индуцированной применением ИАПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II, особенно в ситуациях, когда избыток эффектов ренина особенно нежелателен (АГ с поражением органов-мишеней и/или сочетающаяся с ассоциированными клиническими состояниями).

Выраженный антигипертензивный эффект алискирена, сохраняющийся при АГ высокого и очень высокого риска, например при ожирении [29], позволяет рассчитывать на способность этого препарата защищать органы-мишени, в том числе за счет коррекции функции эндотелия, сопровождающейся уменьшением альбуминурии, особенно важным, например, при сахарном диабете типа 2. Установлено, что ренин и его предшественники непосредственно индуцируют увеличение экскреции альбумина с мочой. Так, в условиях гиперренинемии органные проявления диабетической микроангиопатии оказываются более выраженными [33], а у детей, страдающих сахарным диабетом типа 1, рост плазменной концентрации проренина представляет собой независимую детерминанту возникновения постоянной альбуминурии [34]. В свою очередь сопоставление нефропротективных свойств алискирена и ИАПФ периндоприла на экспериментальной модели диабетической нефропатии [трансгенные крысы линии (mRen-2)27] показало, что оба препарата практически одинаково уменьшают альбуминурию и выраженность гломерулосклероза. Прямой ингибитор ренина в большей степени, чем ИАПФ, обусловливал замедление тубулоинтерстициального фиброза [35]. В другом экспериментальном исследовании, также выполненном на крысах, страдающих сахарным диабетом типа 2, как алискирен, так и валсартан, примененный в максимальной дозе, снижали АД и предупреждали развитие гипертрофии левого желудочка, его диастолической дисфункции, а также рост плазменной концентрации предсердного натрийуретического пептида и альбуминурии. Через 3 нед с момента начала лечения все животные, получавшие алискирен или валсартан в максимальной дозе, были живы; в группе, которой назначали минимальную дозу валсартана, смертность составила 26%, все животные, у которых применяли плацебо, погибли [36].

Способность алискирена снижать АД и уменьшать мочевую экскрецию альбумина подтверждена также и в клинических работах [37]. В крупном исследовании AVOID [38], в котором участвовали 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. Присоединение 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 было 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 (гипертрофия левого желудочка, сахарный диабет типа 2, хроническая сердечная недостаточность). Часть программы уже завершена, и 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 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 [39]. По результатам исследования ALOFT, присоединение алискирена к стандартной схеме лечения хронической сердечной недостаточности с признаками неблагоприятного прогноза (стойкое повышение 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 таких маркеров дезадаптивной нейрогуморальной активации, как плазменные уровни мозгового натрийуретического пептида и его N-аминотерминального предшественника (NT-proBNP), концентрация альдостерона в моче, плазменная активность ренина. Переносимость алискирена не отлича-

лась от плацебо [40]. Исследование ALTITUDE, дизайн которого был опубликован в январе 2009 г., также является частью программы APIRE HIGHER; в этом исследовании предполагается оценка влияния терапевтических схем, включающих алискирен, ИАПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II на прогноз 8600 больных сахарным диабетом типа 2, имеющих поражение почек и/или сердечно-сосудистое осложнение. Комбинированная конечная точка, рассматриваемая в исследовании ALTITUDE как показатель эффективности лечения, представляет собой сумму случаев сердечно-сосудистой смерти и осложнений (успешная процедура сердечно-легочной реанимации, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный мозговой инсульт, незапланированная госпитализация, связанная с сердечной недостаточностью), почечных осложнений (терминальная почечная недостаточность, удвоение креатининемии) и смерти, обусловленной поражением почек [41]. Предполагается, что в течение 4 лет в исследовании ALTITUDE присоединение алискирена позволит добиться уменьшения частоты указанных осложнений у пациентов с диабетическим кардиоренальным синдромом.

С алискиреном можно связывать особые надежды с точки зрения повышения эффективности ангипертензивной терапии еще и потому, что этот препарат отличается крайне малым числом нежелательных явлений. Экскретируясь преимущественно с желчью, но не с мочой [23], алискирен, по-видимому, более безопасен по сравнению с другими блокаторами РААС у больных со стойким снижением скорости клубочковой фильтрации. Особенности метаболизма алискирена предопределяют отсутствие потенциально опасного взаимодействия с варфарином [42], статинами (ловастатин), атенололом, целекоксибом и циметидином [43].

Прямое ингибирование ренина с помощью алискирена – инновационный подход к блокаде РААС, тем не менее, сочетающийся с ранее существовавшими (ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II). Показания к назначению алискирена в ближайшее время, очевидно, будут существенно расширены, в том числе исходя из очень хорошей переносимости этого препарата. В связи с этим особую актуальность приобретает интенсивное внедрение алискирена в отечественную практику ведения больных АГ, реализуемое в том числе путем проведения оригинальных многоцентровых клинических исследований. Уже сегодня не вызывает сомнения, что прямые ингибиторы ренина в ближайшем будущем займут подобающее место в рекомендациях Европейского и национальных обществ АГ.

*Литература*


*1. Комитет экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). М., 2008.*
*2. ОССН ВНОК Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (второй пересмотр). Сердеч. недостаточность. 2005; 2 (36): 2–21.*
*3. Gonzaga CC, Calhoun DA. Resistant hypertension and hyperaldosteronism. Curr Hyperten Rep 2008; 10 (6): 496–503.*
*4. Auchus RA. Aldo is back: recent advances and unresolved controversies in hyperaldosteronism. Curr Opin Nephrol Hypertens 2003; 12: 153–8.*
*5. Пальцев М.А., Серов В.В. Эндокринная система почек и нефрогенная гипертензия. Тер. арх. 1987; 8: 110–3.*
*6. Stella A, Zanchetti A. Control of renal renin release. Kidney Int 1987; 31 (Suppl. 20): 89–94.*
*7. Fisher NDL, Hollenberg NK. Renin inhibition: what are the therapeutic opportunities? J Am Soc Nephrol 2005; 16: 592–9.*
*8. Nguyen G, Delarue F, Burckl_ C et al. Pivotal role of the renin/pro-renin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. J Clin Invest 2002; 109: 1417–27.*
*9. Danser AHJ, Deinum J. Renin, prorenin, and the putative prorenin receptor. Hypertension 2005; 46: 1069–76.*
*10. Oliver JA. Receptor mediated actions of renin and pro-renin. Kidney Int 2006; 69: 13–5.*
*11. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. Kidney Int 2006; 69: 105–13.*
*12. Mooser V, Nussberger J, Juillerat L et al. Reactive hyperreninemia is a major determinant of plasma angiotensin II during ACE inhibition. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15 (2): 276–82.*
*13. Stephan D, Grima M, Welsch M et al. Interruption of prolonged ramipril treatment in hypertensive patients: effects on the renin-angiotensin system. Fundam Clin Pharmacol 1996; 10 (5): 474–83.*
*14. Azizi M, Chatellier G, Guyene TT et al. Additive effects of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives. Circulation 1995; 92 (4): 825–34.*
*15. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358 (15): 1547–59.*
*16. Bleich M, Greger R. Mechanism of action of diuretics. Kidney Int 1997; 51 (Suppl. 59): S11–S15.*
*17. Johnson CA, Wakerlin GE. Antiserum for renin. Proc Soc Exp Biol Med 1940; 44: 277–81.*
*18. Haber E, Burton J. Inhibitors of the renin and their utility in physiologic studies. Fed Proc 1979; 38: 2768–73.*
*19. Boger J, Lohr NS, Ulm EH et al. Novel renin inhibitors containing the amino acid statine. Nature 1983; 303 (5912): 81–4.*
*20. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. Lancet 2006; 368: 1449–56.*
*21. Kleinert HD, Martin D, Chekal MA et al. Effects of renin inhibitor A-64662 in monkeys and rats with varying baseline plasma renin activity. Hypertension 1988; 11: 613–9.*
*22. Himmelmann A, Bergbrant A, Svensson A et al. Remikiren (Ro 42-5892)-an orally active renin inhibitor in essential hypertension. Effects on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system. Am J Hypertens 1996; 9: 517–22.*
*23. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100). Comparison with enalapril. Hypertension 2002; 39: e1–e8.*
*24. Azizi M, Menard J, Bissery A et al. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the $AT_1$ receptor antagonist valsartan on the angiotensin II–renin feedback interruption. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 3126–33.*
*25. Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J et al. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. Circulation 2008; 117 (25): 3199–205.*
*26. Oh B-H, Mitchell J, Herron JR et al. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1157–63.*
*27. Dahlöf B, Anderson DR, Arora V et al. Aliskiren, a direct renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy and excellent tolerability independent of age or gender in patients with hypertension (abstr). J Clin Hypertens 2007; 9 (Suppl.A): A157.*
*28. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. Сердце. 2005; 4 (3): 120–6.*
*29. Jordan J, Engeli S, Boye SW et al. Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. Hypertension 2007; 49: 1047–55.*
*30. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J et al. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren. a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. Circulation 2009; 119: 417–25.*
*31. Oparil S, Yarows SA, Patel S et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomiased. Double-blind trial. Lancet 2007; 370: 221–9.*
*32. Yarows SA, Oparil S, Patel S et al. Aliskiren and valsartan in stage 2 hypertension: subgroup analysis of a randomized, double-blind study. Adv Ther 2008; 25 (12): 1288–302.*
*33. Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM et al. Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular comlications. N Engl J Med 1985; 312: 1412–7.*
*34. Chiarelli F, Pomilio M, De Luca FA et al. Plasma prorenin levels may predict persistent microalbuminuria in children with diabetes. Pediatr Nephrol 2001; 16: 116–20.*
*35. Kelly DJ, Zhang Y, Moe G et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. Diabetologia 2007; 50 (11): 2398–404.*
*36. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. Hypertension 2005; 46 (3): 569–76.*
*37. Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. Kidney Int 2008; 73 (12): 1419–25.*
*38. 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 (23): 2433–46.*
*39. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ et al. Effect of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren, Either Alone or in Combination With Losartan, Compared to Losartan, on Left Ventricular Mass in Patients With Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy: The Aliskiren Left Ventricular Assessment of Hypertrophy (ALLAY) Trial. Presented at the American College of Cardiology, 57th Annual Scientific Session, March 31st, 2008.*
*40. McMurray JJV, Pitt B, Latini R et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. Circulation-Heart Failure 2008; 1: 17–24.*
*41. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. Nephrol Dial Transplant 2009 Jan 14. [Epub ahead of print] 1 of 9.*
*42. Dieterle W, Corynen S, Mann J. Effect of the oral rennin inhibitor aliskiren on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of warfarin in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2004; 58: 433–6.*
*43. Dieterle W, Corynen S, Vaidyanathan S, Mann J. Pharmacokinetic interactions of the oral rennin inhibitor aliskiren with lovastatin, atenolol, celecoxib and cimetidine. Int J Clin Pharmacol Ther 2005; 43: 527–35.*


***Индекс лекарственного препарата***
**Алискирен: РАСИЛЕЗ**
**(Новартис Фарма АГ)**

* 