

# Отвъд контрола на хипертонията – доказателства с Rasilez® (aliskiren) при сърдечно болни

Проф. Цветана Кътова

Университетска национална кардиологична болница

Какво прави директните ренинови инхибитори (ДРИ) различни от останалите антихипертензивни медикаменти? Директната ренинова инхибиция с aliskiren е уникална по отношение на степента на потискане на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) в точката ѝ на активация чрез намаляване на плазмената ренинова активност (ПРА). ПРА е мярка за образувания Ang I (ангиотензин I), а оттук и за активността на РААС.

Ролята на ПРА като предиктор на клиничните резултати за първи път е проучвана от *Brunner* и съавтори през 1972 г.<sup>1</sup> Ретроспективното им наблюдение на 219 пациенти с хипертония е показало, че никои от 59-те пациенти с ниска ПРА не е имал миокарден инфаркт (МИ) или инсулт по време на 10-годишно проследяване. Обратно, 11% от пациентите с нормална ПРА и 14% от тези с висока ПРА са получили МИ или инсулт. Директна връзка между повишената ПРА и риска от МИ при пациенти с хипертония е била установена и от *Alderman* и колеги<sup>2</sup> в голямо проспективно проучване – с всеки 2 ng/ml/h повишение на ПРА рискът от МИ се увеличава с 25%.

Няколко проучвания изследват дали ПРА може да предсказва клиничните резултати при пациенти, приемащи ACE-инхибитори или АРБ:

■ Анализ на 534 пациенти с левокамерна дисфункция в проучването *SAVE*<sup>3</sup> показва, че увеличената ПРА е независим предиктор за сърдечно-съдова смъртност, тежка сърдечна недостатъчност и повторен МИ както за плацебо-групата, така и за групата с sartan, т. е. лечението с ACE-инхибитора не неутрализира напълно отрицателните ефекти от повишената ПРА.

■ Проучването *Val-HeFT*,<sup>4</sup> анализ на 4300 пациенти със СН и с неврохормонални измервания, показва, че повишената ПРА е независим предиктор за смъртност по всякакви причини, комбинирана смъртност и заболяемост. Това е установено въпреки факта, че повечето пациенти в *Val-HeFT* са били лекувани с ACE-инхибитори и приблизително 1/2 – с valsartan.

■ В проучването *трябва да бъде Val-HeFT II*<sup>5</sup> смъртността на пациентите със СН е била значително по-висока при висока изходна ПРА, отколкото при нормална изходна ПРА. Въпреки че лечението с ACE-инхибитори е редуцирало смъртността в подгрупата с висока ПРА, тя е останала над тази в подгрупата с нормална ПРА.

Изводът, който се налага, е за значим резидуален риск, тоест болестността и смъртността остават високи, въпреки лечението с ACE-инхибитори и АРБ. 23% от пациентите в АРБ групата на *CHARM*<sup>6</sup> са починали, както и 35% в групата на ACE-инхибитори в проучването *SOLVD*.<sup>7</sup> Възможни са допълнителни ползи от комбинацията ACE-инхибитори и АРБ, както показва допълнително подпроучване на *CHARM* при пациенти със СН,<sup>8</sup> но използването на такъв подход е под въпрос поради резултатите от проучването *ONTARGET*<sup>9</sup> (което показва, че комбинацията на telmisartan и ramipril не подобрява сърдечно-съдовия изход при болни с висок сърдечно-съдов риск).

Оптималното потискане на РААС е трудно поради компенсаторните механизми на обратна връзка със стимулиране на ренина и нарастване на ПРА. Поради това класът на ДРИ е „добре дошъл“ с въвеждането на перорално активната молекула на aliskiren.

## Независимо от „младостта“ на aliskiren, съществува голяма доказателствена база

Понастоящем съществуват 107 клинични проучвания за aliskiren (57 са завършени) при около 30 800 пациенти с артериална хипертония и бъбречни нарушения, хипертония и затлъстяване, възрастни хипертоници, хипертония и диабет тип 2, левокамерна хипертрофия, хронична сърдечна недостатъчност, състояние след МИ и др.

■ *AGELESS*<sup>10</sup> е 40-седмично проучване, директно сравняващо контрола на артериалното налягане и без-

опасността на терапията, основана на aliskiren (150 mg, 300 mg) и ramipril (5 mg, 10 mg) при пациенти над 65 години и над 75 години с неусложнена артериална хипертония с последващи комбинации с хидрохлоротиазид (HCTZ) и amlodipine. Резултати: aliskiren/HCTZ бързо понижава АН с постигане на САН <140 mmHg за 4 седмици.

■ **ACQUIRE**<sup>11</sup> е двойно-сляпо, рандомизирано 12-седмично проучване при 688 пациенти със систолна хипертония стадий 2 (средно САН 160-179 mmHg), рандомизирани да приемат aliskiren (n=339) или aliskiren/HCTZ (n=349). И в двете групи е постигнато забележимо редуциране на САН още през първата седмица. При пациентите на aliskiren/HCTZ (300/25 mg) САН е било понижено до <140 mmHg на 4 седмица и тези стойности са били поддържани през цялото проучване.

■ Комбинацията aliskiren/ramipril има по-силен ефект върху САН при диабетици с АХ. В 8-седмично проучване<sup>12</sup> 837 пациенти с лека до умерена хипертония и диабет са рандомизирани да приемат aliskiren, ramipril или комбинацията aliskiren/ramipril веднъж дневно. Комбинираната терапия aliskiren/ramipril (300/10 mg) е осигурила значително допълнително понижение на САН спрямо монотерапията с ramipril (10 mg): -21.7/-12.9 mmHg (САН/ДАН) спрямо -14.9/-8.6 mmHg (p<0.01). Нещо повече, монотерапията с aliskiren (300 mg) е осигурявала значително по-голяма редукция на базовото САН (-19.7 mmHg) спрямо монотерапията с ramipril (10 mg) (-14.9 mmHg) на 8 седмица (p<0.05).

■ Проучването **ALLAY**<sup>13</sup> има за цел да оцени дали комбинацията aliskiren/losartan превъзхожда монотерапията с losartan по отношение на редукцията на левокамерната хипертрофия (ЛКХ), измерена чрез промяна в ИЛКМ (индекс на левокамерна мускулна маса). 465 пациенти са рандомизирани на лечение с монотерапия с aliskiren (n=154), монотерапия с losartan (n=152) или комбинирана терапия aliskiren/losartan (n=154) за 36 седмици.

Комбинираната терапия с aliskiren/losartan (300/100 mg) е осигурила числово по-голяма редукция на ИЛКМ спрямо базовата линия в сравнение с монотерапията с losartan 100 mg (-6.4% спрямо -4.7%), което се равнява на ~20% по-голяма редукция, но не се достига статистическо превъзходство над монотерапията (p=0.52).

Пациентите в ALLAY са имали относително добре контролирано изходно АН. Не се знае дали би била наблюдавана по-голяма редукция на левокамерната маса в групата на комбинирана терапия, ако пациентите са били проследявани по-дълго, имали са неконтролирана хипертония или по-голяма степен на левокамерна хипертрофия.

## Къде сме и къде вървим при лечението на сърдечната недостатъчност?

### Можем ли да бъдем по-добри, комбинирайки медикаменти, които потискат РААС при модерното лечение на СН?

Въпреки ефективните антихипертензивни терапии, включващи АСЕ-инхибитори, АРБ, β-блокери и алдостеронови антагонисти, **заболеваемостта и смъртността от СН остават високи и са необходими нови подходи за лечение.**

АСЕ-инхибиторите и АРБ действат чрез задържане на формирането или действията на Ang II. Те прекъсват обратната връзка, чрез която Ang II потиска освобождаването на ренин от бъбрека, стимулирайки по този начин реактивното покачване на ПРА. Може ли повишената ПРА да даде обяснение за неспособността на АСЕ-инхибиторите и АРБ да осигурят оптимална инхибиция на РААС?

Изследванията върху лечението с АСЕ-инхибитори на пациенти със СН предполага, че отговорът може да бъде „да“. В едно проучване на 99 пациенти със СН, лекувани с АСЕ-инхибитори, *van de Wal и сътр.*<sup>14</sup> са установили, че 45% са имали повишени нива на Ang II и че повишаването им корелира силно с ПРА (r=0.574, p<0.001) Те са заключили, че използването на АСЕ-инхибитори е свързано с механизъм на обратна връзка, водещо до повишени нива на активен ренин и Ang I.

**Реактивното повишение на ПРА по време на лечение с АСЕ-инхибитори може да се свърже с по-лоша прогноза при пациенти със СН.**

В 6-месечно изследване на 70 пациенти със СН, лекувани с АСЕ-инхибитори, *Roig и сътр.*<sup>15</sup> показват, че повишената ПРА е независим предиктор на повишени нива на Ang II (p=0.004), а последните са били асоциирани със значително по-чести инциденти от смърт и нови епизоди на СН (41% спрямо 14%, p=0.01).

■ Проучването **ALOFT**<sup>16</sup> оценява ефективността, поносимостта и безопасността на aliskiren, добавен към стандартната терапия при пациенти със стабилна СН, хипертония и повишени плазмени нива на BNP. За измерване на ефективността е използвана промяната в BNP и NT-pro BNP на 3 месец спрямо изходните нива. Лечението с Rasilez 150 mg е довело до 5 пъти по-голяма редукция на BNP спрямо плацебо (-61.0 pg/mL спрямо -12.2 pg/mL, p<0.05). Aliskiren е добре поносим и осигурява значително допълнително понижение на ключови индикатори за тежестта на СН (BNP, NT-pro BNP и уринарен алдостерон) спрямо плацебо, когато се добави към базирана на АСЕ-инхибитори или АРБ стандартна терапия за ХСН.

## Aliskiren и бъбрек

Независимо от лечението с АРБ, степента на намаляване на бъбречната функция при хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) е все още висока.

■ Проучването **AVOID** е най-голямото проучване, изследващо ефекта от допълнителното блокиране на РААС при хипертоници с диабет и протеинурия. Пациентите са рандомизирани да приемат aliskiren или плацебо в допълнение към losartan и оптимална АХ терапия за 24 седмици. Първичната крайна цел е промяна на съотношението албумин/креатинин в урината (UACR) в края на проучването спрямо изходното при добавяне на aliskiren към losartan 100 mg и оптимизирана антихипертензивна терапия спрямо плацебо. Добавянето на aliskiren е осигурило допълнителна редукция на UACR с 20% спрямо плацебо. Значително по-голям процент пациенти постигат редукция на UACR с  $\geq 50\%$  спрямо изходните стойности в сравнение с плацебо. Намаляването на протеинурията с aliskiren е независимо от добрия контрол на АН. Това може да осигури по-мощна протекция на бъбречната структура и функция.

■ Възможни са допълнителни ползи от дълготрайния ефект на aliskiren и мощния му вазодилататорен ефект. Aliskiren предизвиква подчертано по-голяма ренална вазодилатация в сравнение с ACE-инхибитори и/или АРБ.<sup>18</sup>

## Aliskiren и коронарна артериална болест – проучването ASPIRE

ACE-инхибиторите и АРБ доказано подобряват про-

гнозата при пациенти с прекаран МИ с ЛКСД с/без СН, но голяма част от тях умират въпреки лечението.

■ **ASPIRE**<sup>19</sup> е проучване, което тества хипотезата, че aliskiren на фона на стандартна терапия би подобрил ремоделирането при пациенти с левокамерна дисфункция след МИ. Първичната крайна цел е намаляване на левокамерния телесистолен обем (ЛКТСО). Aliskiren осигурява в цифрово изражение, но незначимо по-големи подобрения в ехокардиографските показатели за левокамерна дисфункция спрямо плацебо. Post-hoc анализ показва потенциална полза при пациенти с диабет. Вторичните крайни точки са били без статистически различия. Наблюдава се незначима тенденция към по-висока смъртност в групата на aliskiren, но общата смъртност (3%) е ниска в сравнение с други проучвания на пациенти след МИ.

## Бъдещи данни за aliskiren

Очакват се резултатите от проучването **AQUARIUS**<sup>20</sup> – ефект на aliskiren върху прогресията на коронарната атеросклероза при пациенти с КАБ чрез IVUS методология.

Клиничната програма **ASPIRE HIGHER** продължава. С особен интерес се очакват данните от проучвания с крайни точки болестност и смъртност: **ATMOSPHERE**<sup>22</sup> (при ХСН), **ASTRONAUT**<sup>23</sup> (при ОСН), **ALTITUDE**<sup>21</sup> (диабет тип 2) и **APOLLO**<sup>24</sup> (превенция на ССЗ при възрастни).

Материалът се издава  
със съдействието на  
Новартис Фарма

### Книзопис

1. Hans R. Brunner et al. Essential Hypertension: Renin and Aldosterone, Heart Attack and Stroke. *NEJM* 1972; 286:441-449
2. Alderman M et al. Plasma Renin Activity: A Risk Factor for Myocardial Infarction in Hypertensive Patients. *AJH* 1997; 10:1-8
3. Rouleau JL, Packer M, Moyé L, et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *JACC* 1994;24:583-91
4. Latini R et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *EHJ* 2004; 25:292-299
5. Cohn J et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:303-10
6. Pfeffer MA, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362:759-766
7. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *NEJM* 1991; 325:293-302
8. McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362(9386):767-71
9. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59
10. Duprez DA et al. Aliskiren for Geriatric Lowering of Systolic Hypertension: a randomized controlled trial. *J Hum Hypert* 2010; 24:600-608
11. Black HR et al. Aliskiren as monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide provides effective BP lowering in patients with systolic BP 160-180 mm Hg (ACQUIRE Study). *The Journal of Clinical Hypertension* 2010; 12 (Suppl.1); PO-15

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.