

Эффективность алискирена у больных с фибрилляцией предсердий

В.И. ЦЕЛУЙКО, д. мед. н., профессор; З.С. ВАШАКИДЗЕ; Т.В. МОТЫЛЕВСКАЯ, к. мед. н., доцент;
К.Ю. КИНОШЕНКО, к. мед. н., доцент

/Харьковская медицинская академия последипломного образования/

Резюме

Ефективність аліскірену у хворих з фібриляцією передсердь

В.І. Целуйко, З.С. Вашакідзе, Т.В. Мотилевська, К.Ю. Кіношенко

У статті проаналізовано клініко-анамнестичні дані, показники холтерівського моніторингу електрокардіограми (ЕКГ) і трансмітрального кровотоку, а також рівні С-реактивного білка і галектину-3 у пацієнтів з пароксизмальною/персистуючою формою фібриляції передсердь (ФП). Додавання до схеми лікування прямого інгібітора ренину аліскірену забезпечує поліпшення клінічного перебігу захворювання, нормалізацію трансмітрального кровотоку і біохімічних показників у хворих з ФП.

Ключові слова: інгібітори ренину, аліскірен, фібриляція передсердь

Summary

The Effectiveness of Aliskiren in Patients with Atrial Fibrillation

V.I. Tseluyko, Z.S. Vashakidze, T.V. Motylevska, K.Y. Kinoshenko

We analyzed the clinical and anamnestic data, indicators of Holter monitoring ECG and transmitral blood flow, levels of C-reactive protein and galectin-3 in patients with paroxysmal/persistent atrial fibrillation. Inclusion in the treatment of direct renin inhibitor aliskiren improved clinical course of disease, normalization of transmitral blood flow and biochemical parameters in patients with atrial fibrillation.

Key words: renin inhibitors, aliskiren, atrial fibrillation

Известно, что одним из ключевых патогенетических механизмов формирования фибрилляции предсердий (ФП) является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Установлено, что активация РААС оказывает отрицательное влияние на структурные и функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы. Секреция ренина является первым и важнейшим этапом в повышении синтеза ангиотензина II и других продуктов каскада РААС в целом [1, 3]. Выделяют два пути реализации действия ренина: устранение негативных эффектов АТ II за счет блокады образования АТ I и прямое влияние, обусловленное рецептор-опосредованными эффектами [8]. Последние представлены не только в мезангиальной ткани почек, как это предполагалось ранее, но и в субэндотелии артерий, в том числе ренальных и коронарных. Ренин обладает высокой аффинностью к формированию специфической связи с собственными рецепторами. Связанный с рецептором ренин индуцирует серию внутриклеточных процессов. В связанном с рецептором состоянии ренин обладает более выраженной активностью по отношению к стимуляции образования АТ I. Согласно результатам экспериментальных исследований под влиянием ренина, связанного с рецептором, образуется в 4 раза большее количество АТ I, чем под влиянием такого же количества свободного ренина. Необходимо отметить, что описанный тип рецепторов обладает способностью связывать и проренин с последующей реализацией процессов активации синтеза ангиотензина I. Суммируя прямые рецептор-опосредованные эффекты ренина, следует отметить его участие в регуляции гипертрофии и пролиферации, апоптоза, «реализации» старения, в онкогенезе, в тромбинзависимой регуляции проницаемости, дифференциации клеток, формировании и разрушении тромба [7]. В этой связи применение препаратов, блокирующих актив-

ность компонентов РААС, рассматривается как эффективный метод медикаментозного вмешательства при кардиоваскулярных заболеваниях.

Согласно рекомендациям в схему лечения ФП включают препараты, блокирующие негативный эффект ангиотензина II. Однако, несмотря на применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и сартанов в рекомендациях по ведению больных с ФП, убедительных данных многоцентровых исследований, подтверждающих благоприятное влияние этих препаратов на прогноз, нет. Более того, имеются данные об отсутствии положительного эффекта сартанов на снижение сердечно-сосудистых событий у пациентов с ФП. В исследовании Active I у пациентов с фибрилляцией предсердий применение ирбесартана для предупреждения кардиоваскулярных событий обеспечило снижение артериального давления (АД), но незначительное снижение сердечно-сосудистых событий, в основном – за счет уменьшения сердечной недостаточности и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых причин [11].

Можно предположить, что недостаточное протекторное влияние препаратов частично обусловлено повышением уровня ренина, которое наблюдается при использовании ИАПФ и сартанов, его прямым воздействием на соответствующие рецепторы и активацией процессов пролиферации, старения, апоптоза, т.е. механизмами, играющими важную роль в инициации и поддержании ФП. Поэтому представляет интерес изучение целесобразности блокирования рениновых рецепторов при ФП.

Целью данного исследования явилось изучение влияния алискирена, назначенного дополнительно к стандартной терапии, на клинико-гемодинамические и биохимические показатели, течение заболевания и ближайший прогноз пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 100 человек с пароксизмальной и персистирующей формой мерцательной аритмии (67 мужчин и 33 женщины, средний возраст – $59,63 \pm 11,4$ года). На момент включения в исследование гипертоническая болезнь диагностирована у 63 (63%) человек, средняя продолжительность заболевания – $15,43 \pm 1,64$ года. Среднее систолическое АД (САД) было $138 \pm 2,55$ мм рт.ст., среднее диастолическое АД (ДАД) – $81,7 \pm 1,39$ мм рт.ст. У 15 (15%) больных в анамнезе был выявлен инфаркт миокарда, у 9 (9%) – ишемический инсульт. Средняя продолжительность существования ишемической болезни сердца (ИБС) составила $9,41 \pm 1,74$ года. У 32 (32%) больных была диагностирована пароксизмальная форма ФП, у 68 (68%) – персистирующая ФП. Из факторов риска ожирение наблюдалось у 34 (34%) человек, курение, в том числе в анамнезе, – у 21 (21%), у 43 (43%) участников отмечено наличие ФП у кровных родственников, сопутствующий сахарный диабет – у 14 (14%), эпизодическое употребление алкоголя – у 46 (46%). Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило $29,19 \pm 0,72$. Сердечная недостаточность (СН) была диагностирована в 34% случаев, исходя из жалоб пациентов (переносимость физических нагрузок, одышка при нагрузке, 6-минутный тест). СН ФК I (по NYHA) диагностирована у 12 (12%) больных, СН ФК II – у 7 (7%), СН ФК III – у 15 (15%). Систолический вариант СН (фракция выброса $< 40\%$) наблюдался у 17 (17%) больных. СН с сохранной функцией левого желудочка диагностирована в 17 (17%) случаях.

Критериями исключения были: клапанные пороки сердца, острый коронарный синдром, нарушение функции щитовидной железы, онкологические заболевания, СН IV класса (по NYHA). Все пациенты перед включением и на протяжении всего периода исследования получали базисную терапию (гипотензивные препараты, антиаритмики, антикоагулянты, при наличии показаний – статины).

Всем больным было проведено клиническое обследование, которое включало сбор анамнеза, стандартный объективный осмотр, биохимический анализ крови для определения уровня галектина-3 и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови иммуноферментным методом, а также эхокардиоскопическое обследование и 24-часовой мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) по стандартной методике. Определение уровня галектина-3 производили с использованием набора фирмы eBioscience (США), а определение уровня высокочувствительного СРБ – с помощью набора фирмы DRG International Inc (США).

Все пациенты были повторно обследованы до начала и спустя 6 месяцев исследования. Оценивали наличие пароксизмов ФП, их частоту и продолжительность, стабильность цифр АД, развитие осложнений и субъективную оценку своего состояния пациентом («состояние улучшилось» или «ухудшилось», «без изменений»). Все результаты исследований фиксировались в специально разработанных блок-картах.

Методом случайной выборки больные были разделены на две группы: в 1-й группе 50 пациентам с пароксизмальной и/или персистирующей формой ФП в схему лечения был включен алискирен. Исходно доза алискирена составляла 150 мг в сутки и корректировалась через две недели приема. Если сохранялись целевые цифры САД и/или ДАД, но проявлялась тенденция к гипотензии (АД $< 110/70$ мм рт.ст.), доза препарата оставалась прежней ($n=31$; 31%), при отсутствии признаков гипотензии (АД

$\geq 110/70$ мм рт.ст.) – повышалась до 300 мг в сутки ($n=7$; 7%). У части пациентов доза алискирена была снижена до 75 мг в сутки в связи с развившейся гипотензией ($n=12$; 12%). Средняя доза алискирена составила $153 \pm 9,58$ мг в сутки. Ни у одного из обследованных не зафиксировано случаев непереносимости препарата или развития других побочных эффектов, кроме гипотензии.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, типу и степени тяжести гипертонической болезни, СН, ИБС, а также по наличию сахарного диабета (СД) и инсульта в анамнезе, сопутствующих факторов риска, а также проводимой терапии. Клинико-анамнестические данные и частота применения различных препаратов у больных приведены в таблице 1.

Обработку результатов выполняли с использованием пакета статистического анализа Statistica 6.0. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение ($M \pm s$), для сравнения средних двух выборок использовали критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов приведенных исследований свидетельствует о благоприятном влиянии дополнительного применения алискирена на течение заболевания при ФП (табл. 2.) Так, удержание синусового ритма в группе алискирена наблюдалось в 62% случаев, в контрольной группе – в 34% ($p < 0,0047$). У больных со срывом ритма в группе применения алискирена эпизоды аритмии развивались реже и были менее продолжительными ($p < 0,026$).

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные и медикаментозное лечение исследуемых больных

Показатель	Группа алискирена (n=50)	Группа контроля (n=50)	P-value
Средний возраст, годы	59,16 \pm 11,09	60,46 \pm 11,72	$p < 0,571$
Пол, мужчины	34 (68%)	33 (66%)	$p < 0,834$
Ишемическая болезнь сердца	13 (26%)	14 (28%)	$p < 0,824$
Артериальная гипертензия	32 (64%)	31 (62%)	$p < 0,834$
Сахарный диабет	7 (14%)	7 (14%)	$p < 1,0$
Персистирующая/пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	38 (76%) / 12 (22%)	30 (60%) / 20 (42%)	$p < 0,088$
Длительность анамнеза фибрилляции предсердий			
<1 года	8 (16%)	7 (10%)	$p < 0,782$
<5 лет	20 (40%)	17 (36%)	$p < 0,539$
>5 лет	22 (44%)	26 (54%)	$p < 0,428$
Терапия			
Статины	23 (46%)	21 (42%)	$p < 0,691$
ИАПФ / сартаны	30 (60%) / 12 (24%)	24 (48%) / 6 (12%)	$p < 0,233$ / $p < 0,121$
Блокаторы β -адренорецепторов	18 (36%)	20 (40%)	$p < 0,684$
Ацетилсалициловая кислота	17 (34%)	19 (38%)	$p < 0,681$
Варфарин	20 (40%)	19 (38%)	$p < 0,839$

Примечание: p – достоверность различий между 1-й и 2-й группой.

Продолжительность эпизода аритмии составляла от 2 до 68 дней, в среднем – 17,83±2,01 дня; в группе алискирена – 17,12±2,61 дня, в контрольной группе – 19,0±3,11 дня. Длительность удержания ритма составила в среднем 4,79±0,24 месяца; в группе алискирена – 4,91±2,61 месяца, в контрольной группе – 4,0±3,11 месяца.

Установлено позитивное влияние приема исследуемого препарата на клиническое течение ФП. Так, в группе алискирена получено достоверное укорочение продолжительности аритмии на 9,15% (p<0,037), в то время как в контрольной группе анализируемый показатель остался на прежнем уровне. Положительное влияние отмечалось в отношении длительности удержания ритма (p<0,003). Установлена достоверная разница в показателях исходного офисного САД и ДАД после 6-месячного периода в группе алискирена. В динамике терапии САД в 1-й группе снизилось на 5,59% от исходного (p<0,0165), а ДАД – на 4,56% (p<0,044), изменения данных показателей в контрольной группе были недостоверными.

По данным ХМ ЭКГ (табл. 2) прием алискирена снизил риск возникновения рецидивов ФП, уменьшая суточное количество приступов ФП (p<0,034), преимущественно за счет

кратковременных эпизодов фибрилляции (продолжительностью <1 часа; p<0,048).

Известно, что наиболее достоверным признаком неблагоприятного течения ФП является размер левого предсердия. Об изменении соотношения миокард/фиброз как доказанного фактора развития процессов фиброобразования можно косвенно судить по размерам левого предсердия, неоднородности экоструктуры миокарда. Авторы проанализировали изменения эхокардиоскопических показателей, однако статистически значимые результаты получили только в отношении показателя IVRT (p<0,0132) среди больных, принимающих алискирен.

В динамике терапии алискиреном в течение 6 месяцев также отмечено изменение уровня биохимических показателей. Исходный уровень галектина-3 в группе алискирена составил 30,82±3,50 нг/мл, в контрольной группе – 29,01±3,21 нг/мл (p<0,253). Уровень СРБ в группе алискирена был 7,90±1,11 мг/л, в контрольной группе – 6,87±0,92 мг/л (p<0,476). Уровень галектина-3 в группе больных, которые применяли алискирен, снизился на 44,14% (p<0,0017), а в контрольной группе – только на 19,48% (p<0,202). В группе больных, принимающих ингибитор ренина алискирена, уровень СРБ снизился на 57,93% (p<0,0017), а в контрольной группе – только на 27,51% (p<0,122).

Таким образом, данные проведенного исследования показали позитивное влияние алискирена на клиническое течение и нормализацию биохимических показателей при пароксизмальной и персистирующей формах ФП.

Таблица 2. Данные клинического течения фибрилляции предсердий и холтеровского мониторирования электрокардиограммы

Показатель	Группа алискирена (n=50)	Группа контроля (n=50)	P-value
Удержание синусного ритма	31 (62%)	17 (34%)	p<0,0047*
Среднее количество приступов (в среднем)	0,58±0,96 (29)	1,26±1,37 (63)	p<0,032*
Продолжительность приступа			
<1 часа	9 (18%)	19 (38%)	p<0,026*
1–5 часов	8 (16%)	10 (20%)	p<0,607
>5 часов	2 (4%)	4 (8%)	p<0,405
>2 суток	16 (32%)	24 (48%)	p<0,104
Переход в постоянную форму	3 (6%)	9 (18%)	p<0,065
Данные ХМ ЭКГ			
Количество приступов ФП	0,55±0,1	1,10±1,2	p<0,034*
Максимальная ЧСС	121,74±3,69	116,91±3,63	p<0,298
Минимальная ЧСС	47,93±1,25	49,07±1,53	p<0,504
Средняя ЧСС	64,55±1,47	65,05±1,82	p<0,816
Суправентрикулярные нарушения ритма	269,49±128,08	818,04±298,9	p<0,164
Групповая наджелудочковая экстрасистолия	8,6±3,58	6,1±3,75	p<0,204
Желудочковые нарушения ритма	88,74±65,4	249,28±146,4	p<0,102
Блокады и другие нарушения	8(16%)	9(18%)	p<0,793
Продолжительность приступа ФП при ХМ ЭКГ			
<1 часа	10 (20%)	19 (38%)	p<0,048*
1–5 часов	9 (18%)	6 (12%)	p<0,406
>5 часов	2 (4%)	4 (8%)	p<0,405

Примечания: p – достоверность различий между 1-й и 2-й группой, * – p ≤ 0,05; ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ФП – фибрилляция предсердий, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Выводы

1. Дополнение терапии больных пароксизмальной и/или персистирующей ФП алискиреном способствует улучшению клинического течения заболевания: увеличению удельного веса больных, сохраняющих синусовый ритм в течение 6 месяцев (62% против 38% в группе контроля, p<0,0047).
2. Среди больных, принимающих алискирен, количество приступов ФП было достоверно меньше (29 против 63, p<0,032), что составляло в среднем 1,53±0,67 на 19 человек, против 1,91±1,21 на 33 больных в группе контроля.
3. По данным ХМ ЭКГ алискирен снижает риск возникновения рецидивов ФП, уменьшая суточное количество приступов ФП, преимущественно за счет кратковременных эпизодов фибрилляции (продолжительностью <1 часа; p<0,048).
4. Алискирен достоверно уменьшает IVRT (p<0,01), что благоприятно влияет на «податливость» миокарда левого желудочка, уменьшая степень диастолической дисфункции левого желудочка.
5. Включение в схему лечения больных с ФП алискирен оказывает влияние на содержание галектина-3 и СРБ, нормализуя их уровень.

Литература

1. Alderman M.H., Ooi W.L., Cohen H. et al. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients // Am. J. Hypertens. – 1997. – Vol. 10. – P. 1–8.
2. Azizi M., Webb R., Nussberger J., Hollenberg N.K. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24 (2). – P. 243–256.
3. Calhoun D., Chrysant S., Villamil A. et al. The novel oral renin inhibitor aliskiren decreases plasma renin activity (PRA) and neutralizes hydrochlorothiazide-

- induced RAAS activation in hypertensive patients // *J. Clin. Hypertens.* – 2006. – Vol. 8 (5 Suppl. A). – A 77 (P. 168).
4. ClinicalTrials.gov. AGELESS study design. A Safety and Efficacy Trial of Aliskiren 150 mg, 300 mg Compared to Ramipril 5 mg, 10 mg in the Elderly. ClinicalTrials.gov Identifier NCT00368277. – Accessed at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00368277?order=1>.
 5. ClinicalTrials.gov. AVANT-GARDE study design. Efficacy and safety of aliskiren and valsartan versus placebo in lowering N-Terminal proB-Type Natriuretic Peptide in patients stabilized following an acute coronary syndrome. ClinicalTrials.gov identifier NCT00409578. – Accessed at: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00409578?order=1>.
 6. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Aliskiren in Post Myocardial Infarction Patients (ASPIRE). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00414609. – Accessed at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00414609?order=1>.
 7. Mahmud A., Feely J. Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2004. – Vol. 5 (3). – P. 102–108.
 8. McEwan P.E., Gray G.A., Sherry L. et al. Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramyocardial perivascular fibrosis in vivo // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 2765–2773.
 9. Parving H.H., Persson F., Lewis J. et al. The combination of aliskiren, a direct renin inhibitor, and losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2433–2446.
 10. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J.V. et al. Aliskiren trial in type 2 diabetes using cardio-renal endpoints (ALTITUDE): rationale and study design // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2009. – Vol. 24 (5). – P. 1663–1667.
 11. Salim Yusuf, M.B., B.S., D.Phil., Irbesartan in Patients with Atrial Fibrillation / The ACTIVE I Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 928–938.
 12. Solomon S.D., Appelbaum E., Manning W.J. et al. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119 (4). – P. 530–537.
 13. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 2066–2078.
 14. The ACTIVE Writing Group. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – P. 1903–1912.