Влияние приема прямого ингибитора ренина алискирена на риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний болезней почек у больных сахарным диабетом 2-го типа: результаты рандомизированного клинического исследования ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints)

Источник: *Parving H.-H., Brenner B.M., McMurray J.J.V., et al.* Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1208799

Полученные в ходе выполнения РКИ результаты свидетельствуют о неэффективности добавления алискирена к стандартной терапии, включающей блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, у больных сахарным диабетом 2-го типа с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых и болезней почек, а также позволяют предположить, что применение алискирена в таких случаях может быть вредным.

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II
БП — болезни почек
ИМ — инфаркт миокарда
ППТ — площадь поверхности тела
ПЭ — побочный эффект
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
рСКФ — рассчитанная скорость клубочковой фильтрации
САКМ — соотношение альбумина и креатинина в моче
СД — сахарный диабет
СН — сердечная недостаточность
ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание

Предпосылки к проведению исследования

Наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа сопровождается увеличением смертности почти в 2 раза. Осложнения СД, особенно развитие болезней почек (БП) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), приводит к существенному увеличению риска развития тяжелых заболеваний и смерти. При сочетании БП и ССЗ риск развития неблагоприятного исхода возрастает еще в большей степени. Имеются данные о том, что снижение артериального давления (АД) обусловливает замедление прогрессирования БП, а также снижение риска развития осложнений ССЗ и профилактику преждевременной смерти. Применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) высокоэффективно для профилактики таких осложнений СД или их прогрессирования. Причем выраженность эффекта приема указанных препаратов определяется не только его влиянием на уровень АД. В связи с этим использование препаратов, блокирующих РААС, относится к терапии первого ряда у больных с СД, у которые имеется высокий риск развития осложнений БП и ССЗ.

Несмотря на то что теоретически использование препаратов, относящихся к двум классам, с целью более полной блокады РААС может быть более эффективным по сравнению с применением одного препарата, результаты исследований VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) и ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) не подтвердили гипотезу о преимуществах сочетанного приема ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА). Отсутствие преимуществ сочетанной терапии могло быть обусловлено отсутствием стойкого влияния на концентрацию альдостерона в крови и компенсаторной активацией ренина. Алискирен представляет собой ингибитор ренина, применение которого приводит к подавлению активности ренина плазмы, а прием алискирена в сочетании с БРА по сравнению с изолированным приемом БРА приводил к более выраженному снижению выраженности микроальбуминурии у больных БП, обусловленными СД. Однако до последнего времени оставалось неизвестным, как влияет двухкомпонентная терапия, включающая алискирен, на риск развития тяжелых осложнений БП (например, на частоту развития терминальной стадии почечной недостаточности или смертность от почечной недостаточности), а также на риск развития осложнений ССЗ.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность приема прямого ингибитора ренина алискирена по сравнению с плацебо на риск развития смертельных и несмертельных осложнений БП и ССЗ у больных с СД 2-го типа, у которых имеется высокий риск развития таких осложнений и которые уже принимают ингибитор АПФ или БРА в соответствии со стандартной практикой лечения.

Структура исследования

Международное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; медиана продолжительности наблюдения 32,9 мес.

Больные

В исследование включали больных мужчин и женщин в возрасте 35 лет и старше с СД 2-го типа, у которых имелись микроальбуминурия, макроальбуминурия или ССЗ. Для включения в исследование больные должны были применять стандартную терапию в соответствии с нацио-

нальными рекомендациями с обязательным приемом ингибитора АПФ или БРА в отсутствие любого изменения антигипертензивной терапии в течение 4 нед до рандомизации, а также иметь хотя бы одну из следующих характеристик: 1) стойкую макроальбуминурию при соотношении альбумина и креатинина в моче (САКМ) 200 мг/г или более при рассчитанной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ⩾30 мл/мин на 1,73 м^2 площади поверхности тела (ППТ); стойкую микроальбуминурию (⩾САКМ 20 мг/г, но менее 200 мг/г при средней рСКФ ⩾30 мл/мин на 1,73 м^2 ППТ, но <60 мл/мин на 1,73 м^2 ППТ; наличие в анамнезе установленного диагноза ССЗ (например, инфаркта миокарда — ИМ, инсульта, сердечной недостаточности — СН и ишемической болезни сердца) при рСКФ ⩾30 мл/мин на 1,73 м^2 ППТ, но <60 мл/мин на 1,73 м^2 ППТ. Критерии исключения: концентрация калия в крови >5,0 ммоль/л; наличие СД 1-го типа; нестабильная концентрация креатинина в крови; наличие застойной СН, соответствующей III или IV функциональному классу по классификации New York Heart Association; перенесенные в течение 3 мес до включения в исследования инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, ИМ, нестабильная стенокардия, а также выполненное в течение такого же периода коронарное шунтирование, чрескожное вмешательство на коронарных артериях или госпитализация по поводу СН; артериальная гипертония (АГ) с уровнем систолического АД ⩾170 мм рт.ст. и/или диастолического АД ⩾110 мм рт.ст.; АГ с уровнем систолического АД ⩾135 и <170 мм рт.ст. и/или диастолического АД ⩾85 и <110 мм рт.ст., несмотря на прием антигипертензивных препаратов, относящихся к 3 классам; атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени в отсутствие имплантированного электрокардиостимулятора, а также наличие угрожающих жизни или неэффективно леченных аритмий и клинически значимые клапанные пороки сердца; стеноз почечной артерий.

Вмешательство

После периода отбора, продолжавшегося в течение 4—12 нед, больных распределяли в группу приема алискирена (группа алискирена) или группу приема плацебо (группа плацебо) в дополнение к стандартной терапии, включающей ингибитор АПФ или БРА. Больные начинали принимать алискирен по 150 мг 1 раз в сутки с увеличением дозы до 300 мг 1 раз в сутки через 4 нед после рандомизации, если не было сомнений в безопасности использования такой дозы. При развитии гиперкалиемии исследователи придерживались тактики лечения в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ или частоты впервые развившейся остановки кровообращения с успешной реанимацией; частоты развития несмертельного ИМ; несмертельного инсульта; незапланированной госпитализации по поводу СН; частоты развития терминальной стадии почечной недостаточности; смертности, обусловленной почечной недостаточностью, или потребности в терапии замещающей функцию почек, в отсутствие доступности или начала выполнения гемодиализа или трансплантации; или частота увеличения концентрации креатинина в крови не менее чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы, которая составляет 80 мкмоль/л у женщин и 106 мкмоль/л у мужчин, и сохранялась в течение не менее 1 мес. Дополнительный показатель частоты развития осложнений ССЗ: комбинированный показатель, включающий частоту развития любого из 5 осложнений ССЗ, включенных в основной показатель. Дополнительный показатель частоты развития осложнений БП: комбинированный показатель, включающий частоту развития любого из осложнений БП, включенных в основной показатель. Все оцениваемые в ходе исследования клинические исходы подтверждались членами центрального комитета по подтверждению клинических исходов, у которых не было информации о результатах распределения больных в группы применения определенной тактики лечения.

Основные результаты

В целом в исследование был включен 8561 больной: в группу алискирена и группу плацебо 4274 и 4287 больных соответственно. Исходные характеристики больных статистически значимо не различались между группами. У 85% больных в каждой группе длительность СД до включения в исследования достигала не менее 5 лет, а у 94,5% диагностировалась АГ. В целом у 42,3% до включения в исследования был установлен диагноз ССЗ, не считая АГ; причем наиболее часто таким заболеванием была ишемическая болезнь сердца. Хроническая болезнь почек и протеинурия отмечались у 98,0 и 84,1% больных соответственно. В целом исходный уровень систолического АД превышал 140 мм рт.ст. у 40,8% больных, а исходный уровень диастолического АД превышал 85 мм рт.ст. у 12,2% больных.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель частоты развития осложнений ССЗ и БП, в группе алискирена и группе плацебо развились у 18,3 и 17,1% больных соответственно (отношение риска 1,08 при 95% ДИ от 0,98 до 1,20; p=0,12). Эффект применения алискирена по сравнению с плацебо оказался устойчивым во всех заранее определенных подгруппах, за исключением подгруппы больных с исходным уровнем калия в крови 5,0 ммоль/л или более, у которых прием алискирена по сравнению с плацебо сопровождался статистически значимым увеличением основного комбинированного показателя, а также подгруппы больных, сформированной в зависимости от применения бигуанидов.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в дополнительный комбинированный показатель частоты развития осложнений ССЗ, в группе алискирена и группе плацебо развились у 13,8 и 12,6% больных соответственно (отношение риска 1,11 при 95% ДИ от 0,99 до 1,25; p=0,09). Все осложнения ССЗ, включенные в дополнительный показатель частоты развития осложнений ССЗ, за исключением частоты незапланированной госпитализации по поводу СН, чаще развивались в группе алискирена по сравнению с группой плацебо. Следует отметить, что формально увеличение частоты остановки кровообращения в группе алискирена по сравнению с группой плацебо, которая отмечалась у 19 и 8 больных соответственно, достигало уровня статистической значимости.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в дополнительный комбинированный показатель частоты развития осложнений БП, в группе алискирена и группе плацебо развились у 6,0 и 5,9% больных соответственно

(отношение риска 1,03 при 95% ДИ от 0,87 до 1,23; p=0,74). Не отмечено статистически значимых различий между группами ни по одному из компонентов дополнительного комбинированного показателя частоты развития осложнений БП.

Группы статистически значимо не различались по показателю общей смертности. Число случаев подтвержденной внезапной смерти (или случаев смерти, которая предположительно считалась внезапной) в группе алискирена и группе плацебо достигало 119 и 102 соответственно.

В ходе выполнения исследования в обеих группах отмечалось повышение АД, но в целом повышение АД было выражено в меньшей степени группе алискирена по сравнению с группой плацебо: различие между группами по уровню систолического и диастолического АД достигало 1,3 и 0,6 мм рт.ст. Стандартизованное среднее увеличение уровня систолического АД через 6 мес после рандомизации, которое рассчитывали с помощью метода наименьших квадратов, достигало в группе алискирена 1,5 мм рт.ст. при 95% ДИ от 1,0 до 2,0 мм рт.ст., а в группе плацебо — 3,4 мм рт.ст. при 95% ДИ от 2,9 до 3,9 мм рт.ст. (различие между группами составляло 1,9 мм рт.ст. при 95% ДИ от 1,2 до 2,6 мм рт.ст.; p<0,001). Соответствующие изменения уровня диастолического АД в группе алискирена достигали −0,2 мм рт.ст. при 95% ДИ от −0,5 до 0,0 мм рт.ст., а в группе плацебо — 0,7 мм рт.ст. при 95% ДИ от 0,5 до 1,0 мм рт.ст. (различие между группами составило 1,0 мм рт.ст. при 95% ДИ от 0,6 до 1,4 мм рт.ст.; p<0,001).

В целом САКМ в большей степени снижалось в группе алискирена по сравнению с группой плацебо (различие между группами по этому показателю достигало 14% при 95% ДИ от 11 до 17%). Через 6 мес степень снижения САКМ в группе алискирена достигала 16% при 95% ДИ от 13 до 18%, а в группе плацебо — 5% при 95% ДИ от 3 до 8% (различие между группами достигало 11% при 95% ДИ от 7 до 15%; p<0,001).

Среднее снижение рСКФ, которое рассчитывали с помощью метода наименьших квадратов, достигало в группе алискирена 2,45 мл/мин на 1,73 м^2 ППТ при 95% ДИ от 2,11 до 2,78 мл/мин на 1,73 м^2 ППТ, а в группе плацебо — на 1,29 мл/мин на 1,73 м^2 ППТ при 95% ДИ от 0,95 до 1,62 мл/мин на 1,73 м^2 ППТ (различие между группами по этому показателю составляло 1,16 мл/мин на 1,73 м^2 ППТ при 95% ДИ от 0,69 до 1,63 мл/мин на 1,73 м^2 ППТ; p<0,001).

В ходе выполнения исследования в группе алискирена и группе плацебо стойко прекратили прием исследуемого препарата по причине, не связанной со смертью, 33,8 и 28,4% больных соответственно (p=0,001), а в связи с развитием побочных эффектов (ПЭ) — у 13,2 и 10,2 больных соответственно (p<0,001). Гиперкалиемия была наиболее частым ПЭ, о котором сообщали исследователи, а также наиболее частым ПЭ, который становился причиной стойкого прекращения приема исследуемого препарата. Следует отметить, что в ходе выполнения исследования регулярно определяли уровень калия в крови. Число больных, у которых неподтвержденный максимальный уровень калия в крови после рандомизации находился в диапазоне от 5,5 до 6,0 ммоль/л, в группе алискирена и группе плацебо достигал 21,2 и 16,9% соответственно, а составлял 6,0 ммоль/л или более — у 11,2 и 7,2% больных соответственно (p<0,001 для обоих сравнений). Частота повышения в ходе выполнения исследования максимальной концентрации калия в крови более 5,0 ммоль/л была больше на 15% в подгруппе больных с рСКФ менее 45 мл/мин на 1,73 м^2 ППТ по сравнению с подгруппой больных с более высокой рСКФ.

Как и предполагалось, о нарушении функции почек и артериальной гипотонии чаще сообщалось в группе алискирена по сравнению с группой плацебо. Такие ПЭ становились второй и третьей по частоте причиной стойкого прекращения приема исследуемого препарата. Следующей по частоте зарегистрированной причиной прекращения приема исследуемого препарата становился инсульт, который в группе алискирена и группе плацебо развивался у 25 и 18 больных соответственно. О развитии артериальной гипотонии чаще сообщалось у больных пожилого возраста (старше 65 лет), у больных с пульсовым давлением ниже его медианы (т.е. менее 68 мм рт.ст.), а также у больных, которые при включении в исследование применяли петлевые диуретики. Сообщения о развитии эпизодов гипогликемии чаще были в группе алискирена по сравнению с группой плацебо, в то время как в целом уровень глюкозы в крови в ходе выполнения исследования оставался почти одинаковым в обеих группах. Развитие диареи было довольно частым ПЭ, которое тем не менее редко становилось причиной стойкого прекращения приема исследуемого препарата.

По данным промежуточного анализа было отмечено отчетливое и формально статистически значимое увеличение риска развития инсульта в группе алискирена по сравнению с группой контроля (отношение риска 1,34 при 95% ДИ от 1,01 до 1,77; p=0,044). Однако следует отметить, что уже после досрочного прекращения исследования были получены данные еще о 392 больных, у которых развились неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель, в том числе данные о 72 больных, у которых развился подтвержденный инсульт. Результаты анализа, включавшего такие данные, свидетельствовали об уменьшении выраженности влияния приема алискирена по сравнению с плацебо на риск развития инсульта, а увеличение такого риска в группе алискирена по сравнению с группой плацебо переставало достигать уровня статистической значимости.

Вывод

Полученные в ходе выполнения РКИ результаты свидетельствуют о неэффективности добавления алискирена к стандартной терапии, включающей блокаторы РААС, у больных СД 2-го типа с высоким риском развития осложнений ССЗ и БП, а также позволяют предположить, что применение алискирена в таких случаях может быть вредным.

Комментарий

Результаты исследования ALTITUDE свидетельствуют не только о неэффективности добавления алискирена к стандартной терапии, включающей блокаторы РААС, у больных СД 2-го типа с высоким риском развития осложнений ССЗ и БП, но также о том, что применение прямого ингибитора ренина алискирена в таких случаях может быть вредным. Следует отметить, что результаты ранее выполненных исследований по оценке эффективности

двухкомпонентной блокады РААС с помощью сочетанного приема ингибитора АПФ и БРА также оказались разочаровывающими. Ранее были получены данные о том, что прием алискирена как в виде монотерапии, так и в сочетании с БРА приводит к более выраженному уменьшению выраженности альбуминурии у больных с СД. Однако отсутствовали данные о влиянии двухкомпонентной блокады РААС на такие неблагоприятные клинические исходы, как частота развития терминальной стадии почечной недостаточности или смерть от почечной недостаточности.

Следует отметить, что исследование было прекращено в момент, когда было зарегистрировано 93,5% от предполагаемого числа неблагоприятных исходов. При этом не отмечено каких-либо преимуществ использования алискирена.

Несмотря на досрочное прекращение исследования ALTITUDE, в настоящее время продолжается выполнение 2 РКИ, в ходе которых оценивается эффективность применения двухкомпонентной блокады РААС с помощью алискирена и другого блокатора РААС [1, 2]. В то же время по рекомендации членов комитета по наблюдению за данными и безопасностью было прекращено клиническое испытание алискирена у больных со слабовыраженной АГ пожилого возраста.

Следует отметить, что в ходе выполнения нескольких клинических испытаний применение определенных лекарственных средств приводило к благоприятным изменениям косвенных («суррогатных») показателей, но результаты выполненных впоследствии РКИ с оценкой влияния применения таких препаратов на риск развития неблагоприятных клинических исходов не выявляли клинических преимуществ использования таких средств или даже указывали на вред от такой терапии [3, 4]. Результаты исследования ALTITUDE свидетельствовали об увеличении частоты развития ПЭ в группе алискирена по сравнению с группой плацебо в отсутствие клинических преимуществ, которые бы могли в целом уравновешивать отрицательные последствия развития ПЭ. Это еще раз подчеркивает важность положения о необходимости основывать тактику лечения больных на результатах крупных хорошо организованных РКИ с оценкой частоты развития неблагоприятных исходов, но не ограничиваться данными, полученными в ходе выполнения исследований с оценкой косвенных показателей [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Gheorghiade M., Albaghdadi M., Zannad F., et al.* Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). Eur J Heart Fail 2011;13:100—106.
2. *Krum H., Massie B., Abraham W.T., et al.* Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (ATMOSPHERE) study. Eur J Heart Fail 2011;13:107—114.
3. *Pfeffer M.A., Skali H.* Can there be any surrogate for safety? Dial Cardiovasc Med 2010;15:130—139.
4. *Fleming T.R., DeMets D.L.* Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? Ann Intern Med 1996;125:605—613.
5. *Pfeffer M.A., Sacks F.M.* Leapfrogging data: no shortcuts for safety or efficacy information. Circulation 2008;118:2491—2494.