

A. D. Struthers, T. Unger

Физиология альдостерона и фармакология его блокаторов

В последние 30 лет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) находится в центре исследований, посвященных разработке новых подходов к лечению сердечной недостаточности (СН) и артериальной гипертензии (АГ). Первыми блокаторами РААС, продемонстрировавшими свою эффективность, были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Позже стало очевидным, что дополнительную клиническую пользу может принести и специфическая блокада альдостерона, причем не только при АГ, но и у больных с недостаточностью кровообращения, в частности с хронической СН и СН/систолической дисфункцией левого желудочка, развившейся в постинфарктном периоде.

Вначале предполагалось, что ИАПФ, подавляя синтез ангиотензина II (АII) и тем самым блокируя РААС, будут вызывать и соответствующее снижение продукции альдостерона. Однако, как было выяснено в дальнейшем, АII – не единственный стимулятор его секреции. Другим веществом, обладающим аналогичной способностью, является калий (A. Struthers, 2004). Прием ИАПФ, уменьшая образование АII, действительно в первое время снижает секрецию альдостерона. Это, в свою очередь, вызывает рост сывороточного уровня калия и тем самым стимулирует высвобождение альдостерона. Таким образом, вызываемое ИАПФ первоначальное подавление продукции альдостерона впоследствии частично, а иногда и полностью, исчезает. Данный феномен стал называться «ускользание альдостерона».

Новые аспекты патофизиологии альдостерона

Феномен «ускользания альдостерона» начал подвергаться осмыслению в 1980-х гг., вскоре после внедрения в клиническую практику ИАПФ. Впоследствии изучалось не только влияние альдостерона на обмен электролитов (эффект, о котором знали ранее), но и его негативное действие, не зависящее от АII, – так называемая новая биология альдостерона. Это стимулировало интерес к использованию блокаторов альдостерона в монотерапии или в комбинации с ИАПФ.

Клинические исследования, проводившиеся у больных с СН, показали, что блокада альдостерона улучшает функцию эндотелия, в частности повышает биодоступность оксида азота, который, как считается, обладает антиатерогенным действием (С. Farquharson, A. Struthers, 2000; J. McDonald et al., 2004). Аналогичные результаты были получены и на экспериментальных моделях, благодаря которым удалось установить, что блокатору альдостерона эплеренону присущ антиатеросклеротический эффект, поскольку он уменьшает образование свободных радикалов, генерируемых NADH/NADPH-зависимой оксидазой (S. Rajagopalan et al., 2002). J. Waeber et al. (2002) на фоне блокады альдостерона также продемонстрировали улучшение эндотелиальной функции у крыс с СН.

Помимо позитивного влияния на функцию эндотелия, блокада альдостерона вызывает и уменьшение выраженности миокардиального фиброза (С. Brilla et al., 1993). Впервые этот эффект был показан в экспериментальных работах, а потом подтвержден в клинических исследованиях, обнаруживших способность блокады альдостерона снижать плазменный уровень N-концевого пептида проколлагена III типа (R. MacFadyen et al., 1997; Zannad F. et al., 2000). Уменьшение площади очагов миокардиального фиброза может благоприятно влиять на аритмогенез, в основе которого часто лежит электрическая гетерогенность, возникшая вследствие локального разрастания соединительной ткани в сердечной мышце. Антиаритмический эффект блокады альдостерона отчасти, вероятно, обусловлен и ростом уровня калия и магния. Кроме того, альдостерон оказывает неблагоприятное влияние на автономную нервную систему, вызывая дисбаланс между симпатическим и парасимпатическим ее отделами, что также приводит к появлению сердечных аритмий (R. MacFadyen et al., 1997; W. Wang et al., 1992; K. Yee et al., 2001). Именно антиаритмогенными эффектами, присущими блокаде альдостерона, можно объяснить отчетливое уменьшение риска внезапной сердечной смерти, которое удалось установить в рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) спиронолактона (RALES) и эплеренона (EPHESUS).

Третье большее открытие в области «новой биологии» альдостерона было сделано R. Rocha и соавт. (2001), которые обнаружили, что альдостерон обуславливает воспаление и тканевое повреждение, причем не только в миокарде, но и в почках и головном мозге.

Наконец, альдостерон оказывает неблагоприятное действие на свертывание крови, поскольку стимулирует ингибитор активатора плазминогена, нарушающего процессы фибринолиза (N. Brown et al., 2000).

В РКИ RALES и EPHESUS было достигнуто существенное снижение смертности и частоты внезапной смерти у больных, получавших блокаторы альдостерона. Данные, представленные в настоящей публикации, говорят о том, что терапевтический потенциал блокады альдостерона опосредован различными механизмами, а именно: антиаритмическим эффектом, обусловленным действием на уровень калия, миокардиальный фиброз и автономную нервную систему; снижением риска атеротромботических событий, что объясняется коррекцией дисфункции эндотелия и тромбогенного потенциала крови; позитивным влиянием на структуру левого желудочка.

Альдостерону присущи два типа биологических эффектов. С одной стороны, он демонстрирует традиционный геномный эффект, т.е. стимулирует минералокортикоидные рецепторы цитозоля, вследствие чего происходит геномная регуляция – «медленный» процесс, требующий для своей реализации нескольких часов. С другой – альдостерон демонстрирует и негеномный эффект, для развития которого необходимо меньше времени (M. Wehling et al., 1998). Точный механизм этого «быстрого» действия неизвестен, в частности до сих пор не выяснено, какими рецепторами он опосредован (A. Struthers et al., 2008). В числе прочих к «быстрым» негеномным эффектам относят коронарную вазоконстрикцию, снижение инотропизма миокарда, потенцирование сосудосуживающего действия АII.

Блокаторы альдостерона

В настоящее время существуют два лекарственных препарата, блокирующих минералокортикоидные рецепторы, а следовательно, подавляющих активность альдостерона, – спиронолактон и эплеренон. Оба средства одобрены для лечения СН. В РКИ RALES было показано, что у больных с умеренно выраженной и тяжелой СН спиронолактон снижает смертность на 30% (B. Pitt et al., 1999). По данным РКИ EPHESUS, эплеренон у пациентов с СН, развившейся в постинфарктном периоде, уменьшает смертность на 15% (B. Pitt et al., 2002). В указанных исследованиях блокаторы альдостерона назначались в дополнение к стандартной терапии, включавшей ИАПФ. При этом оба препарата хорошо переносились, и в условиях надлежащего мониторинга риск гиперкалиемии и почечной дисфункции был низким. L. Wei и соавт. (2010) установили, что назначение блокаторов альдостерона в рутинной клинической практике также сопровождается низким риском неблагоприятного влияния данных средств на сывороточный уровень калия и функцию почек. Этот эффект можно предупредить с помощью адекватного наблюдения. Следовательно, чтобы увеличить терапевтическое и одновременно минимизировать побочное действие блокаторов альдостерона, их эффекты нужно мониторировать.

Фармакокинетика спиронолактона и эплеренона имеет важные отличия. Так, спиронолактон является пролекарством, некоторые активные метаболиты которого обладают длительным периодом полужизни (13,8-16,5 ч). Основным метаболитом спиронолактона канренон используется в нескольких странах и уже изучался в ряде РКИ (A. Vescanelli et al., 2009). Спинолактон взаимодействует с андрогеновыми и прогестероновыми рецепторами, что вызывает неблагоприятные реакции, в частности развитие гинекомастии у мужчин и нарушения менструального цикла у женщин. Напротив, эплеренону свойственна в 100-1000 раз меньшая аффинность к андрогеновым и прогестероновым рецепторам. Следовательно, назначение эплеренона, как правило, не вызывает гинекомастии и дисменореи.

Различия химической структуры данных препаратов могут иметь и другие клинически значимые последствия, касающиеся профиля безопасности. Известно, что по сравнению со спиронолактоном эплеренон *in vitro* характеризуется в 20 раз меньшим сродством к минералокортикоидным рецепторам и значимо меньшим периодом полужизни (J. Muldowney et al., 2009). При развитии гиперкалиемии либо почечной дисфункции, индуцируемых блокадой альдостерона, короткий период полужизни, присущий эплеренону, становится клиническим преимуществом. Действительно, благодаря этой особенности отмена препарата будет способствовать быстрому исчезновению указанных реакций.

В некоторых работах было установлено, что эплеренон лучше, чем спиронолактон, подавляет негеномные эффекты альдостерона (A. Struthers et al., 2008). Однако пока не известно, имеет ли это какую-либо клиническую значимость.

Метаболические эффекты эплеренона и спиронолактона характеризуются существенными отличиями. Так, на фоне 4-месячной терапии спиронолактоном у больных с хронической СН легкой степени достоверно возрастает уровень гликозилированного гемоглобина, тогда как прием эплеренона подобными изменениями не сопровождается (M. Yamaji et al., 2010). Между тем гликозилированный гемоглобин является независимым фактором риска летального исхода при хронической СН независимо от наличия у пациента сахарного диабета (H. Gerstein et al., 2008).

Ингибиторы альдостеронсинтазы

Поскольку роль альдостерона как «виновника» нарушенной сердечно-сосудистой системы твердо установлена, предложены новые подходы, позволяющие уменьшать выраженность его неблагоприятных эффектов. Новым классом лекарственных средств, находящихся на этапе разработки, являются ингибиторы альдостеронсинтазы. Примерами этих препаратов служат FAD286 и SPP2745 (L. Paulis, T. Unger, 2010). В отличие от спиронолактона и эплеренона FAD286 и SPP2745 не относятся к стероидам, что дает повод надеяться на отсутствие у них побочных эффектов, связанных с действием на андрогеновые рецепторы.

Результаты проводившихся на экспериментальных моделях исследований ингибиторов альдостеронсинтазы обнадеживают. Показано, что эти препараты обладают кардиальным, сосудистым и ренопротекторным эффектами. Особый интерес вызывает то, что супрессия альдостерона головного мозга в постинфарктном периоде способствует благоприятному влиянию на ремоделирование миокарда независимо от степени системной и внутрисердечной блокады альдостерона (G. Dom, 2009).

Полностью терапевтический потенциал ингибиторов альдостеронсинтазы еще не раскрыт. Негативные эффекты альдостерона реализуются посредством стимуляции минералокортикоидных рецепторов, блокируемых спиронолактоном и эплереноном. Однако при определенных обстоятельствах минералокортикоидные рецепторы активируются также глюкокортикоидным гормоном кортизолом. Следовательно, спиронолактон и эплеренон подавляют неблагоприятные последствия стимуляции минералокортикоидных рецепторов вне зависимости от того, какой гормон их активирует – альдостерон или кортизол. В то же время ингибиторы альдостеронсинтазы блокируют только альдостерониндуцированную стимуляцию минералокортикоидных рецепторов и не оказывают никакого влияния на их активацию, вызываемую кортизолом. Насколько эти теоретически значимые отличия между двумя группами препаратов существенны для клинической практики, предстоит выяснить в будущем.

Таким образом, блокаторы альдостерона играют важную роль в лечении СН и АГ. Врач должен убедиться, что эти средства назначены всем пациентам, которым они показаны. Только в таком случае можно рассчитывать на полную реализацию их терапевтического потенциала.

Struthers A.D., Unger T. Physiology of aldosterone and pharmacology of aldosterone blockers. *European Heart Journal*. 2012; 33(22): 2782-2795.

Информационная статья опубликована при поддержке компании Pfizer

Перевод с англ. Глеба Данина

