

Современное развитие представлений о функциональной организации ренин-ангиотензиновой системы и ее роли в развитии кардиоваскулярной патологии

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) относится к числу важнейших регуляторных систем и принимает участие в поддержании гомеостаза организма посредством влияния практически на все аспекты его жизнедеятельности. Открытие РАС и изучение ее роли в развитии различных патологических процессов имеет длительную историю, начало которой было положено в 1898 г., когда Robert Tigerstedt, профессор физиологии Каролинского института в г. Стокгольме, выделил и описал почечный фермент с выраженным прессорным действием и дал ему название «ренин». Изучению РАС посвящены многие тысячи работ, в результате которых сложилась стройная концепция о принципах ее функциональной организации и роли как в физиологических, так и патологических ситуациях. Однако в последние годы получены новые данные, которые заставляют во многом пересмотреть ставшие уже классическими представления о возможности и принципах коррекции состояния РАС в различных патологических процессах. Так как традиционные взгляды по этой проблеме детально освещены во многих руководствах, учебниках, капитальных трудах, то в настоящей работе основное внимание уделено тем аспектам проблемы, по которым эти представления претерпели существенную трансформацию в последнее время.

В краткой форме принцип функционирования РАС заключается в том, что клетки юкстагломерулярного аппарата почек при снижении давления в приводящих артериях клубочков высвобождают фермент ренин, который обладает протеолитическим действием и способностью расщеплять гликопротеин ангиотензиноген, продуцируемый в печени. В результате образуется неактивный ангиотензин (А) I, который под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), экспрессируемого клетками эндотелия, превращается в активный А II. Длительное время А II рассматривался как основное эффекторное звено РАС, однако в последнее время установлено, что под действием А II в клетках коркового слоя почек продуцируется альдостерон, и в исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, введение А II сопровождалось 10-кратным возрастанием экскреции альдостерона с мочой. Было также установлено, что РАС тесно и однонаправленно взаимодействует с альдостероном как в физиологических, так и патологических условиях. Эти данные свидетельствовали о том, что альдостерон является неотъемлемым компонентом РАС, что позволило рассматривать ее в настоящее время как единую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

В последние годы сформировалась точка зрения, в соответствии с которой активация РААС рассматривается как важнейший фактор развития эндотелиальной дисфункции и последующей кардиоваскулярной патологии. Ее развитие и прогрессирование представляет собой цепь последовательных событий, так называемый континуум, в каждом из звеньев которой представляется возможность торможения или замедления процесса. На протяжении всего этого континуума активация РААС играет доминирующую роль в прогрессировании кардиоваскулярной патологии, и ее блокада приобрела значение ведущей стратегии в предупреждении развития конечных кардиальных точек. Угнетение РААС в кардиологической практике достигается в настоящее время с помощью ингибиторов АПФ, предупреждающих образование А II, блокаторов рецепторов А II I типа (ATR-1) и минералокортикоидных рецепторов, а в последнее время — прямых ингибиторов ренина (Carson P., 2012).

В исследованиях 60-х годов показан сложный характер связи между секрецией альдостерона, активностью других компонентов РААС, состоянием водно-солевого обмена и уровнем артериального давления (АД). Установлено, что альдостерон оказывает угнетающее влияние на синтез и высвобождение ренина и

образование А II. В результате при первичной гиперальдостеронемии возрастание АД сочетается с резким снижением плазменного уровня ренина и А II, тогда как их уровень в плазме у лиц с адренокортикальной недостаточностью повышен более чем в 10 раз и нормализуется после замещающей терапии.

Повышение активности РААС сопровождается не только повышением АД, но и независимым от него ремоделированием и гипертрофией сердца и сосудов, склерозированием почек, ухудшением их функции, особенно диастолической, развитием инсулинорезистентности и выраженных нарушений метаболизма липидов и углеводов. Эти положения подтверждаются результатами ряда клинических исследований, в одном из которых наблюдались две группы из 78 пациентов с ожирением и артериальной гипертензией (АГ). В одной группе в течение 6 мес применяли блокатор ренина алискирен, во второй, контрольной, — традиционную антигипертензивную терапию. В обеих группах был достигнут целевой уровень АД, однако в первой группе скорость потока крови через митральное отверстие, отражающая состояние диастолического заполнения левого желудочка (ЛЖ), возросла после лечения на 11,5%, отмечена значительная регрессия гипертрофии ЛЖ, нормализация функции эндотелия и снижение жесткости стенки артерий, тогда как в контрольной группе эти изменения не возникали. Толерантность к глюкозе, уровень глюкозы и инсулина в крови натощак, как и большинство показателей метаболизма в контроле достоверно ухудшились, но не изменились в основной группе.

Ввиду исключительной многогранности проявлений гиперактивности РААС воздействия и фармакологические препараты, способствующие ее угнетению, начали рассматриваться как основное лечение в различных патологических ситуациях, особенно в кардиоваскулярной патологии. Так как АПФ является основным фактором, детерминирующим активность РААС, то АПФ превратился в основную мишень фармакологических воздействий. Было установлено, что яд бразильской змеи содержит пептиды, которые угнетают действие АПФ, и синтетические аналоги этих пептидов, прежде всего каптоприл, получили широкое распространение в клинической практике; по антигипертензивной эффективности они оказались сопоставимыми с β-адреноблокаторами и тиазидовыми диуретиками.

Была установлена высокая эффективность ингибиторов АПФ в терапии различных видов патологии сердечно-

сосудистой системы, особенно при сердечной недостаточности (СН), в предупреждении прогрессирования атеросклероза. Однако неожиданной оказалась высокая эффективность этой терапии даже у лиц с АГ без выраженных проявлений повышенной активности РААС, с нормальной или даже сниженной активностью ренина плазмы (АРП) и содержания в ней А II и альдостерона. Этот парадокс привел к открытию тканевых локальных РААС, функционирующих независимо от центральной РААС и в ряде случаев — даже реципроктно по отношению к ней.

В ряде фундаментальных исследований показано, что тканевой компонент определяет практически до 90% активности РААС в целом (Jorde U. et al., 2004), и высказано предположение, что основной функцией циркулирующей РАС является доставка к тканям не столько А II, сколько ренина и ангиотензиногена с последующей локальной продукцией А II, а его уровень в крови отражает главным образом интенсивность тканевой продукции и утечки в циркуляцию (Campbell D. et al., 2012).

Наличие тканевой РААС установлено в почках, сосудистой стенке и миокарде, в центральной нервной системе, лимфатической и пищеварительной системах, в жировой ткани. При этом локальные РААС могут функционировать как в соответствии с системной РАС, так и независимо от нее, и возрастание активности локальных систем может сочетаться даже с угнетением активности циркулирующей (Paul M. et al., 2006). Особенно отчетливо это проявляется в условиях высококалорийной диеты, которая сопровождается угнетением АРП, уменьшением содержания в крови А II и альдостерона на фоне активации почечной, кардиальной, сосудистой РААС, развитием их ремоделирования даже в отсутствие повышения АД. В дальнейших исследованиях показано, что на фоне диеты с высоким содержанием натрия и низким — калия угнетается высвобождение ренина, но активируется РААС и непропорционально возрастает концентрация альдостерона в крови и степень поражения органов-мишеней (Grim C. et al., 2005). В этих условиях плазменная концентрация ренина обратно коррелировала с АД, альдостероном и потреблением соли, тогда как корреляция между концентрацией ангиотензиногена, альдостерона и систолическим АД имела прямой характер (Frederic S. et al., 2012).

Значительное возрастание плазменного содержания альдостерона и усиление его действия отмечаются на фоне высококалорийной диеты, что связано как с возрастанием чувствительности коркового



Т.В. Талаева

слоя надпочечников к действию А II с увеличением высвобождения альдостерона, так и с усиленной экспрессией тканевых минералокортикоидных рецепторов. Поэтому интенсивное поражение органов-мишеней может отмечаться даже без изменений АРП и содержания в крови А II.

Установлено, что физиологическая регуляторная значимость локальных РААС, как и их значимость в развитии кардиоваскулярной патологии, во многих случаях превышает значимость циркулирующей, и активация тканевых РААС в преобладающей степени определяет ремоделирование сердца, развитие микро- и макрососудистых поражений при АГ, сахарном диабете (СД), развитии СН, ретинопатии, нефропатии. В исследовании HOPE применение ингибитора АПФ рамиприла сопровождалось выраженным уменьшением частоты развития конечных кардиальных точек у пациентов высокого риска, несмотря на незначительное угнетение активности циркулирующей РААС и умеренный гипотензивный эффект (Mueller C. et al., 2008).

Особое значение в развитии кардиоваскулярной патологии принадлежит РААС, экспрессируемой в сердце и сосудистой стенке. В нормальном сердце активность АПФ незначительна, однако она резко возрастает при развитии кардиальной патологии, особенно СН. Активность АПФ не обнаруживалась в нормальных клапанах аорты, но закономерно отмечалась в стенозированных клапанах наряду с выраженной экспрессией ATR-1.

В сердце отсутствует локальный синтез ренина, что подтверждается его постепенным исчезновением в миокарде при двусторонней нефрэктомии; однако содержание ренина в миокарде значительно превышает содержание в плазме, что свидетельствует об активной его секвестрации из крови. Содержание ангиотензиногена в сердце также значительно превышает содержание в плазме крови, что свидетельствует о сочетании как захвата ангиотензиногена из крови, так и его локального синтеза.

Полагают, что системные эффекты активации РААС в виде генерализованного повышения сосудистого тонуса, развития АГ определяются активацией циркулирующей РААС, тогда как ремоделирование сердца и сосудистой стенки, их гипертрофия связаны преимущественно с активностью локальных РААС. Поэтому острое применение ингибиторов РААС

сопровождается начальным антигипертензивным ответом и вазодилатацией, тогда как регрессия гипертрофии миокарда и нормализация структуры стенки отмечаются только при длительном применении препаратов.

Основным активатором локальной РААС в сердце и стенке сосудов является механический стресс, и растяжение изолированных полосок миокарда, а в целом сердце – перегрузка давлением вызывали гиперэкспрессию генов ангиотензиногена, АПФ, АTR-1 с усиленной секрецией А II (Danser A. 2002). При АГ и при хроническом возрастании нагрузки эта реакция лежит в основе развития гипертрофии и ремоделирования сердца и стенки артериальных сосудов, которые определяются главным образом пролиферацией фибробластов и усиленной продукцией матричных белков под действием локально образуемого А II (Walker K. et al., 2006). Как при увеличении нагрузки на сердце, так и при действии на него А II экспрессия мРНК коллагена в миокарде была увеличена на 92%, фибронектина – на 20%, и эти эффекты ослаблялись при применении блокаторов АTR-1 при неизменной концентрации А II в крови (Stanley A.G., 2000).

Положение о выраженной автономии кардиальной РААС от циркулирующей подтверждается данными о том, что защитное действие ее ингибиторов в предупреждении развития гипертрофии, ремоделирования и склерозирования сердца и сосудов в значительной степени независимо от их антигипертензивного действия. Так, применение блокатора ренина алискирена у 465 пациентов с АГ и увеличенной толщиной межжелудочковой перегородки приводило к снижению АД и индекса массы ЛЖ, а дополнительное применение лосартана сопровождалось дальнейшим уменьшением массы ЛЖ, при том что оно не отразилось на выраженности антигипертензивного эффекта. Показано, что применение ингибиторов РААС в субдепрессорных дозах приводит к регрессии гипертрофии ЛЖ даже при сохраняющейся гипертензии (Turner A. et al., 2002).

В физиологических условиях основная функция кардиальной РААС заключается в регуляции пролиферации и роста клеток сердца в зависимости от нагрузки на миокард, а в патологических условиях ее гиперактивация приводит к ремоделированию сердца в результате выраженной клеточной гипертрофии и пролиферации в сочетании с усиленным синтезом матричных белков и развитием кардиосклероза (Paul M. et al., 2006).

Недавно показано, что РААС играет ведущую роль в патогенезе фибрилляции предсердий – ФП (Danilczyk U. et al., 2006). У пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП отмечено трехкратное возрастание активности АПФ в миокарде в сочетании с выраженным интерстициальным фиброзом, а ингибиторы РААС уменьшали риск ее развития у лиц высокого риска более чем на 21% (Healey J. et al., 2005).

Хотя известно, что эффективный контроль АД значительно снижает риск развития ФП, этот эффект значительно более выражен при угнетении РААС, чем при аналогичном снижении уровня АД в результате применения бета-адреноблокаторов, что определяется участием кардиальной РААС в ремоделировании левого предсердия как на фоне АГ, так и без нее. Применение телмисартана на протяжении года у 132 пациентов с умеренной АГ, сочетающейся с пароксизмами ФП, приводило к уменьшению частоты приступов в 2,6 раза. Применение у аналогичной категории пациентов карведилола сопровождалось примерно сопоставимым снижением АД, уменьшением массы ЛЖ и размеров левого предсердия, но при этом отсутствовало антиаритмическое

действие (Galzerano D. et al., 2012). В исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) применение блокаторов АTR-1 и ингибиторов АПФ дополнительно к стандартной терапии СН сопровождалось уменьшением частоты развития фибрилляции предсердий на 37% без влияния на уровень АД (Maggioni A. et al., 2005).

С помощью радиоактивной метки установлено, что более 75% А II, находящегося в миокарде, синтезируются локально (Van Kats J., 2001). При исследовании активности миокардиальной РААС у 22 пациентов с атипичными болями в области сердца в условиях нормальной солевой диеты отмечено закономерное преобладание содержания А II в крови коронарного синуса над содержанием в крови аорты, что свидетельствовало о выраженной его локальной продукции. В условиях высокосолевого рациона значительно возросла секреция миокардом А II и повышалась его концентрация в оттекающей крови на фоне уменьшения содержания А II в крови аорты, что свидетельствовало о наличии функционально активной РААС в сердце, независимой от циркулирующей РААС (Serneri G., 2001).

При воспроизведении АГ у трансгенных мышей с 10-15-кратным возрастанием содержания А II в миокарде отмечено развитие значительно более выраженной гипертрофии сердца и кардиофиброза, чем у контрольных животных при аналогичном повышении АД (Xu J., 2010), а в клинических условиях развитие кардиосклероза и ремоделирования сердца после перенесенного ИМ часто отмечается на фоне неизменной активности АПФ крови, но при значительном возрастании его активности в миокарде.

Известно, что высокосолевого рациона также приводит к гипертрофии ЛЖ посредством активации кардиальной РААС даже без развития АГ, однако при этом резко возрастает плотность в миокарде АTR-1 и минералокортикоидных рецепторов (Zhu Y.C., 2003).

Локальная РААС экспрессируется также в сосудистой стенке, и поддержание ее нормальной активности обуславливает адаптацию структуры и функциональных свойств стенки к условиям функционирования. Показано, что уменьшение локальной экспрессии компонентов РААС устраняет возможность компенсаторного утолщения сосудистой стенки при действии повышенного гемодинамического стресса и способствует образованию аневризм. При проведении оперативных вмешательств у пациентов с травмой головы или глиомой в стенке аневризм церебральных артерий установлено значительное уменьшение экспрессии компонентов РААС в сравнении с неповрежденными артериями (Ohkuma H., 2003).

Патофизиологическая значимость локальной РААС в сосудистой стенке особенно отчетливо проявляется при развитии артерио- и атеросклероза и выражается в ремоделировании сосуда с возрастанием толщины его стенки и возрастанием жесткости. Эти изменения являются одним из ведущих компонентов развития АГ, сердечной и почечной недостаточности, диабетической васкулопатии. Показано, что ремоделирование сосудистой стенки и нарушение ее эластических свойств при старении или наличии АГ зависят от активации локальной продукции А II, связанным с растяжением стенки. В изолированных сосудистых полосках, как и в полосках миокарда, воспроизведение циклического растяжения сопровождалось усиленной локальной секрецией А II и возрастанием плотности АTR-1 в сочетании со значительным увеличением синтеза коллагена и фибронектина (Stanley A.G., 2002).

Активация сосудистой РААС происходит в результате возрастания нагрузки при АГ, однако может иметь и первичный

характер и происходить независимо от изменений внутрисосудистого давления. Это подтверждается тем, что применение ингибиторов АПФ или блокаторов АTR-1 при АГ сопровождалось регрессией ремоделирования сосудистой стенки в отличие от верапамила, использованного в эквивалентных дозах, то есть при равном гипотензивном действии.

Существенную патогенетическую роль играет также гиперфункция почечной РААС.

Установлено, что повреждение сосудов почек и клубочковых канальцев, их склерозирование при АГ в значительной степени связаны с активацией почечной РААС, чем с повышением АД, и эти эффекты определяются способностью А II и альдостерона вызывать интенсивную макрофагальную инфильтрацию и развитие локального воспаления. Полагают, что усиленный синтез А II в почках особенно характерен для клеток проксимальных канальцев, что приводит к задержке натрия, усиленной пролиферации мезангиальных клеток с развитием АГ и нефросклероза.

Особое значение имеет экспрессия РААС в центральной нервной системе, и в различных областях мозга установлены наличие А II и выраженная экспрессия АTR-1. Показано, что интрацеребральное введение олмесартана у гипертензивных крыс сопровождалось угнетением симпатической активности и выраженным антигипертензивным действием (Araki S., 2009). В основе этого эффекта лежит устранение интрацеребрального оксидативного стресса, восстановление биодоступности NO, который способен подавлять активность симпатической нервной системы и повышать активность вагуса. У нормальных крыс в ткани мозга установлено наличие выраженной экспрессии eNOS, связанной преимущественно с астроглиальными клетками и эндотелиоцитами, тогда как у крыс с СН эта экспрессия резко угнеталась в сочетании с выраженным возрастанием симпатической и угнетением парасимпатической активности (Biancardi V., 2011). Связь этих изменений с интрацеребральной РААС подтверждается тем, что топическое введение ее ингибиторов у крыс с АГ сочетается с восстановлением вегетативного баланса и нормализацией АД.

Показано, что развитие гипертензии отмечается не только при сосудистом, но и при интрацеребральном введении А II, что определяется активацией нейронов в ряде специализированных областей мозга – структур, окружающих 3 и 4 желудочки мозга (Simpson J., 1981). Эти структуры, осуществляющие контроль АД, характеризуются недостаточно сформированным гематоэнцефалическим барьером и подвержены действию циркулирующего А II с последующим резким возрастанием симпатической активности.

Подтверждено также наличие неразрывной связи между РААС и иммунной системой и в ряде работ показано, что гипертензивное действие А II сочетается с развитием системного воспаления, увеличением продукции и плазменного содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО, MCP-1, клеточных молекул адгезии. Поэтому мыши с генетическим отсутствием ИЛ-6 резистентны к развитию гипертензии, индуцированной А II (Brands M., 2010).

Особое внимание привлекают в последнее время наличие и функциональная значимость РААС в жировой ткани (Paul M., 2006). Образующийся в ней А II регулирует рост и дифференциацию адипоцитов, и у гипертензивных пациентов с избыточным весом обнаруживается усиленная продукция А II в жировой ткани с локальным синтезом провоспалительных медиаторов (Boustany C., 2005). Поэтому гипертензивность РААС жировой ткани рассматривается как связующее звено между ожирением, системным воспалением,

инсулинорезистентностью и гипертензией (Giacchetti G., 2006).

Идентификация в 2000 г. АПФ 2 типа (АПФ2) открыла новую главу в исследованиях регуляторной роли РААС (Wang Y. et al., 2013). Показано, что АПФ2 способен трансформировать А II в А (1-7) – ангиотеросклеротического пептида, который является лигандом Mas-рецептора, сопряженного с G-белком, оказывает антипролиферативное, противовоспалительное и антиоксидантное действие (da Silveira K. et al., 2010). Показано, что подкожное введение А (1-7) в течение четырех недель замедляло развитие атеросклероза у мышей с дефицитом как апоЕ, так и рецепторов ЛПНП (El-Hashim A. et al., 2012). Полагают, что активность циркулирующего А II определяется АПФ, который присутствует в циркуляции, и эта активность отсутствует у мышей с генетическим дефицитом АПФ. В то же время тканевой уровень А II в малой степени определяется АПФ, и он не изменяется в сердце, почках и легких у мышей как с наличием, так и отсутствием гена АПФ. Полагают, что тканевое образование А II определяется главным образом химазой (Wei C. et al., 2002). В экстрактах сосудистой ткани людей установлено, что образование А II на 30% обусловлено АПФ, на 70% – химазой, тогда как в экстрактах сосудов крыс образование А II определяется исключительно действием АПФ (Miyazaki M., 2000). В то же время АПФ2 играет доминирующую роль в регуляции активности как циркулирующей, так и тканевой РААС, и его дефицит сопровождается возрастанием плазменной концентрации А II на 130%, а тканевой – на 110% (Tesanovic et al., 2010).

Важнейшим механизмом антиатерогенного действия АПФ2 и А (1-7) является противовоспалительный эффект с угнетением экспрессии цитокинов ФНО, ИЛ-6, VCAM-1, MMP-2 и MMP-9, а также миграции и пролиферации ГМК.

Характерно наличие реципроктных отношений между активностью АПФ и АПФ2 в кардиальных миофибробластах, и применение ингибиторов АПФ у крыс в течение 12 дней сопровождалось возрастанием экспрессии мРНК АПФ2 в миокарде, что в значительной степени определяет эффективность действия препаратов этого класса (Ferragio C. et al., 2005). Применение олмесартана у крыс со спонтанной гипертензией также сопровождалось возрастанием концентрации АПФ2 и А (1-7) в стенке аорты (Ilgase M. et al., 2008).

Результаты многочисленных фундаментальных и клинических исследований послужили основанием для широкого применения ингибиторов РААС, прежде всего ингибиторов АПФ, в клинике сердечно-сосудистой патологии. Однако накопившиеся в последние годы данные свидетельствуют о недостаточной в ряде случаев эффективности препаратов этого класса, прежде всего о значительном ее уменьшении при длительном применении. Прежде всего, применение ингибиторов АПФ даже в максимальных фармакологических дозах способно уменьшить продукцию А II не более чем на 50%. Помимо этого, отмечен так называемый «феномен ускользания», то есть постепенное восстановление плазменного уровня А II и альдостерона после начального снижения в результате включения альтернативных путей образования А II из А I с участием химазы и ряда других протеаз. Установлено также, что АПФ обладает способностью расщеплять брадикинин – соединение с вазодилаторными и антипролиферативными свойствами, и его угнетение предупреждает эти отрицательные эффекты. Однако брадикинин повышает также сосудистую проницаемость, следствием чего является

Продолжение на стр. 49.

Т.В. Талаева, д.м.н., профессор, В.В. Братусь,
ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Современное развитие представлений о функциональной организации ренин-ангиотензиновой системы и ее роли в развитии кардиоваскулярной патологии

Продолжение. Начало на стр. 44.

накопление мокроты в легких и развитие приступов кашля. В связи с этим от 10 до 40% пациентов с различными проявлениями кардиоваскулярной патологии характеризуются непереносимостью к ингибиторам АПФ.

Это послужило основанием для поиска других путей угнетения РААС, что привело к созданию препаратов — блокаторов рецепторов А II I типа (АТР-1), через которые реализуются патологические эффекты супрафизиологических концентраций А II типа вазоконстрикции, клеточной гипертрофии и пролиферации с ремоделированием сердца и сосудистой стенки, развитием АГ и системного воспаления. Стимуляция АТР-1 сопровождается также усилением секреции альдостерона из надпочечников и высвобождения норадреналина из симпатических терминалей при активации симпатической нервной системы. АТР-1 принимают непосредственное участие в структурном и электрическом ремоделировании левого предсердия с существенным повышением риска развития предсердной фибрилляции. Хотя применение блокаторов АТР-1 приводит к выраженному возрастанию содержания А II в крови, его отрицательные эффекты устраняются, и на этом фоне реализуется положительное действие А II, связанное с активацией рецепторов II типа (АТР-2), стимуляция которых вызывает развитие защитных реакций, включая вазодилатацию, угнетение роста и пролиферации клеток, активирует продукцию оксида азота. Эти эффекты в значительной степени определяют кардиопротекторное действие блокаторов АТР-1.

В ряде клинических исследований показано, что блокаторы АТР-1 оказывают существенное кардиопротекторное действие, и у 5010 пациентов с классом II-IV СН по NYHA с наличием дисфункции и дилатации ЛЖ применение валсартана сопровождалось 44% уменьшением тяжести клинических проявлений, риска развития первичных конечных точек и летальности.

Отрицательной стороной действия блокаторов АТР-1 является возрастание плазменной концентрации А II, который не элиминируется из крови посредством связывания с рецепторами, а также ренина и альдостерона в связи с устранением угнетающего действия А II на их продукцию, реализующегося через АТР-1. В связи с наличием различных точек приложения ингибиторов АПФ и блокаторов АТР-1 все более широкое применение в клинической практике находит принцип «двойного угнетения РААС» с сочетанным применением препаратов этих двух классов. В исследовании CHARM — Added, проведенном с участием 2548 испытуемых с СН и сниженной функцией ЛЖ применение кандесартана у лиц, находившихся на лечении ингибиторами АПФ, сопровождалось достоверным уменьшением риска развития кардиального летального исхода или госпитализации по поводу обострения СН.

В то же время в ряде исследований было показано, что принцип двойного угнетения РААС имеет свои отрицательные последствия, прежде всего устраняет не только патологическое действие РААС,

но и ее регуляторную функцию, что может сопровождаться развитием тяжелой гипотензии и нарушением экскреторной функции почек. Поэтому в настоящее время применение принципа «двойного угнетения» считается целесообразным только в клинике СН у лиц с нарушенной сократительной функцией ЛЖ, где наиболее выражена активация РААС.

Помимо этого, в данных условиях резко возрастает содержание в крови ренина, и хотя при этом устраняется его действие через образование А II, оказалось, что ренин может оказывать патологические эффекты в виде поражения органов-мишеней через активацию особых рецепторов.

Третьим уровнем блокады РААС является применение прямых ингибиторов ренина. Алискирен — первый пероральный ингибитор ренина, был синтезирован примерно 30 лет назад, и установлено, что его прием сочетается со снижением АРП, несмотря на то что плазменное содержание ренина возрастает многократно в связи с устранением угнетающего действия А II. Показано, что антигипертензивное действие алискирена сопоставимо с действием лосартана (Schmieder R. et al., 2009). К числу наиболее значимых механизмов защитного действия алискирена при АГ, СУ и СД 2 типа является его способность угнетать секрецию альдостерона, уменьшать продукцию супероксидного радикала и выраженность оксидативного стресса (Dong Y. et al., 2010).

Анализ данных литературы последних лет свидетельствует о том, что блокада РААС позволяет предупредить развитие и прогрессирование множества заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы, однако, к сожалению, не у всех пациентов. Особенно высока эффективность блокаторов РААС на ранних стадиях заболевания, и несколько лет назад показано, что применение блокаторов АТР-1 позволяет эффективно предупредить развитие гипертензии и ее осложнений у регипертензивных пациентов (Julius S. et al., 2006), тогда как на более поздних этапах терапия с применением только ингибиторов РААС может не приводить к оптимальному снижению риска (Weeber B., 2012). Поэтому в настоящее время многие специалисты признают, что блокада РААС является эффективным, но не абсолютным средством предупреждения кардиоваскулярных или почечных осложнений. Помимо этого, излишне выраженная блокада может даже оказывать повреждающее действие, особенно относительно функции почек. Устранить их можно при раннем начале терапии и при выявлении и устранении всех модифицируемых факторов риска.

Формат статьи не позволяет детально проанализировать и описать современные представления о функциональной организации РААС, ее метаболическом действии, взаимосвязи РААС с вегетативной нервной, иммунной системами, а также о терапевтических принципах и возможностях применения ингибиторов РААС в кардиоваскулярной и почечной патологии. Помимо этого, многие вопросы еще остаются открытыми и требуют пристального внимания как исследователей, так и клиницистов.

Новости

Ривароксабан позволяет ускорить проведение кардиоверсии: исследование X-VeRT

2 сентября на конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) были представлены результаты международного рандомизированного исследования X-VeRT (Explore the Efficacy and Safety of Once – Daily Oral Rivaroxaban for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Scheduled for Cardioversion) с одновременной публикацией их в журнале European Heart Journal. Это первое проспективное исследование, в котором изучалась сравнительная эффективность инновационного перорального антикоагулянта (НОАК) и антагониста витамина К (АВК) у пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся плановой кардиоверсии. Исследование X-VeRT продемонстрировало, что ривароксабан (Ксарелто, «Байер») по эффективности и безопасности как минимум сопоставим с АВК, и при этом позволяет значительно ускорить проведение процедуры.

В ходе исследования 1504 гемодинамически стабильных пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий длительностью более 48 ч или неизвестной продолжительности рандомизировали в соотношении 2:1 в группу ривароксабана или АВК соответственно. Перед кардиоверсией и после нее больные должны были получать 1 раз в сутки ривароксабан в дозе 20 мг (15 мг/сут при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) или АВК по обычной схеме с титрованием дозы (целевое международное нормализованное отношение (МНО) – 2,5). Решение о проведении ранней или отсроченной кардиоверсии принималось исследователем. Ранняя кардиоверсия могла быть проведена, если при чреспищеводной эхокардиографии был исключен предсердный тромб или рандомизации предшествовала адекватная антикоагуляция. Пациенты, рандомизированные в группу ривароксабана, должны были начать прием препарата не менее чем за 4 ч до кардиоверсии. При выборе стратегии отсроченной кардиоверсии пациенты должны были получать ривароксабан или АВК в течение как минимум 3 и максимум до 8 недель до процедуры. Антикоагуляция считалась адекватной при назначении АВК, если МНО в диапазоне 2,0-3,0 поддерживалось в течение как минимум трех последовательных недель перед кардиоверсией; случае назначения ривароксабана — при комплаенсе не менее 80%. После кардиоверсии пациенты продолжали прием препаратов в течение шести недель.

Ривароксабан, назначавшийся de novo или как продолжение терапии, или как замена АВК или другого антикоагулянта, ассоциировался с низким риском как тромбозов, так и кровотечений, что сопоставимо с применением АВК. Частота первичной конечной точки эффективности (включавшей инсульт, транзиторную ишемическую атаку, периферическую эмболию, инфаркт миокарда и сердечно-сосудистую смерть) у пациентов группы ривароксабана численно была ниже, чем при применении АВК (0,51 vs 1,02%; отношение рисков (ОР) 0,50; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,15-1,73). Также численные различия наблюдались в частотах больших кровотечений (0,61 vs 0,80% при применении ривароксабана и АВК соответственно; ОР 0,76; 95% ДИ 0,21-2,67). Однако достоверные различия по основным показателям эффективности и безопасности между ривароксабаном и АВК отсутствовали. Частота смертельных кровотечений составила 0,1% в группе ривароксабана и 0,4% в группе АВК. Группы терапии не различались по общей частоте неблагоприятных событий и тяжелых побочных эффектов.

В группе ранней кардиоверсии время от рандомизации до кардиоверсии было одинаковым при использовании обоих терапевтических режимов (в среднем один день). Однако в группе отсроченной процедуры у пациентов, получавших ривароксабан, среднее время подготовки к кардиоверсии было достоверно значительно короче, чем у больных, принимавших АВК (22 vs 30 дней соответственно; $p < 0,001$).

Авторы указывают, что X-VeRT стало первым масштабным исследованием такого рода и не было запланировано для демонстрации превосходства. Так, при установленном риске тромбозов гипотезы о том, что ривароксабан не уступает АВК, требовалось бы включить не менее 25-30 тыс. пациентов, что не рационально. Тем не менее уже сейчас есть клиники, где при подготовке к плановой кардиоверсии принято использовать НОАК вместо АВК, и исследование X-VeRT предоставляет методически обоснованную информацию в поддержку этой практики. Исходя из его результатов, ривароксабан представляется выгодной с практической точки зрения альтернативой АВК в ситуации плановой кардиоверсии, поскольку он назначается один раз в сутки, не требует контроля МНО и, по-видимому, позволяет сократить период лечения перед процедурой, длительность которого при использовании варфарина часто значительно превышает три недели.

Подготовил Алексей Терещенко



Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація кардіологів України
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»

XV НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

Інформаційне повідомлення № 1

23–25 вересня 2014 р., м. Київ