

Ренин-ангиотензиновая система в кардиоваскулярной патологии: возможности фармакологической коррекции

Т.В. Талаева, В.В. Братусь

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) относится к числу важнейших регуляторных систем организма. Она обеспечивает поддержание водно-солевого гомеостаза, играет решающую роль в контроле уровня артериального давления (АД), отвечает за адаптивные реакции организма, в том числе за оптимизацию центральной гемодинамики при ее острых нарушениях.

В последние годы установлено, что функция РАС имеет значительно более широкий диапазон, чем предполагалось ранее. Она принимает непосредственное участие в регуляции иммунного ответа (как врожденного, так и приобретенного) и практически все иммунокомпетентные клетки экспрессируют на поверхности рецепторы альдостерона и ангиотензина II (All) 1-го типа (AT₁-R). Помимо того, All и альдостерон обладают пролиферативным и митогенным влиянием на различные клетки, регулируют их рост, пролиферацию и дифференциацию. Благодаря этому РАС участвует в репарации тканей, в восстановлении их функции после повреждения. В то же время длительная устойчивая гиперфункция РАС сопровождается развитием неблагоприятных эффектов и лежит в основе развития и прогрессирования различных патологических состояний, прежде всего патологии почек и сердечно-сосудистой системы вплоть до развития их недостаточности.

История открытия РАС и определения ее роли в развитии артериальной гипертензии (АГ) берет начало в 1898 г., когда Robert Tigerstedt, профессор физиологии Каролинского института в Стокгольме, выделил почечный фермент, названный «ренином» и способный расщеплять ангиотензиноген, продуцируемый в печени. В результате образуется неактивный пептид ангиотензин I (AI), который трансформируется в активный сосудосуживающий фактор All с участием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). АПФ продуцируется главным образом эндотелиоцитами легочных и почечных сосудов, угнетение его синтеза сопровождается уменьшением образования All, секреции альдостерона и деградации вазодилаторного соединения брадикинина (Dzau V.J., 2001).

Участие РАС в регуляции водно-солевого обмена и АД особенно отчетливо

проявляется в условиях низкосолевой диеты. У нормотензивных лиц при уменьшении потребления поваренной соли внеклеточный объем жидкости значительно уменьшается, однако АД при этом снижается довольно умеренно за счет возрастания активности РАС. Противоположный эффект отмечается при солевой нагрузке, когда, несмотря на выраженное возрастание внеклеточного объема жидкости, АД повышается умеренно в результате снижения активности РАС. Однако на фоне блокады РАС зависимость между АД и водно-солевым балансом приобретает пропорциональный характер; ограничение потребления поваренной соли пациентами с АГ сопровождается выраженным снижением АД и незначительным приростом активности РАС. Этот же механизм объясняет наличие выраженного гипотензивного эффекта низкосолевой диеты у пациентов с АГ, находящихся на терапии каптоприлом (MacKenzie S.M. et al., 2002). В эксперименте на собаках показано, что у нормотензивных особей возрастание потребления соли с 5 до 245 ммоль/сут не вызывало заметных изменений АД, однако при постоянной инфузии All в низкой субпрессорной концентрации или при применении каптоприла солевая нагрузка сопровождалась развитием выраженной гипертензии.

Результаты клинических и экспериментальных исследований последних лет не оставляют сомнений в том, что повышение активности РАС в значительной мере определяет развитие важнейших форм кардиоваскулярной патологии, прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза, являющегося ее патогенетической основой, АГ и метаболического синдрома (МС), которые относятся к числу важнейших факторов риска развития ИБС, а также сердечной недостаточности (СН) (Nagase M. et al., 2006; Connack A.S., Klemmer P.J., 2009; Whaley-Connell A. et al., 2009).

На протяжении нескольких десятилетий основное внимание уделялось определению роли РАС в патогенезе АГ, однако и в этой проблеме до сих пор остается множество нерешенных вопросов. Так, возрастание активности ренина плазмы крови отмечается у не более чем 15% всех гипертензивных пациентов, тогда как у значительного числа лиц установлено

наличие «низкорениновой гипертензии», а в ряде исследований продемонстрировано существование обратной зависимости между выраженностью гипертензии и активностью ренина плазмы крови. Тем не менее вещества, блокирующие действие РАС, остаются препаратами выбора в терапии АГ, независимо от ее формы и выраженности.

Результаты работ последних лет свидетельствуют о том, что повреждающий эффект АГ не ограничивается действием повышенного АД. В одном из ранних крупных ретроспективных исследований показано, что для пациентов с низкорениновой формой АГ характерен значительно меньший риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, независимо от выраженности гипертензии. Позднее это подтверждено в ряде проспективных исследований, в одном из которых частота развития ИМ составила 13 на 1000 пациентов-лет у лиц с высокой, 5,3 — с нормальной и 3,3 — с низкой активностью ренина плазмы крови. Эта закономерность сохранялась и после учета уровня холестерина (ХС) и глюкозы в крови, курения и возраста обследуемых (Alderman M.H. et al., 1991).

Известно, что важнейшим патологическим следствием АГ является гипертрофия миокарда и сосудистой стенки как ответ на увеличение нагрузки и растяжение. В результате развивается клеточная пролиферативная реакция, при этом чем выше АД и чем продолжительнее АГ, тем более выражена гипертрофия миокарда и стенки артерий. При стабильной тяжелой АГ гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) определяется у более чем 90% пациентов; у 15% больных масса сердца не возрастает, но существенно увеличивается толщина стенки относительно диаметра полости ЛЖ — наблюдается концентрическое ремоделирование сердца.

Гипертрофия ЛЖ при хронической АГ является в значительной мере адаптивным процессом, но в то же время оказывает неблагоприятное влияние на клиническое течение АГ и ее исходы. Установлено, что предиктором высокого риска летального исхода у лиц с АГ является не уровень АД, а именно наличие гипертрофии ЛЖ. В 10-летнем наблюдении 280 пациентов с исходно неосложненным течением АГ примерно у 20% индекс массы ЛЖ превы-

шал 125 г/м², а риск летального исхода у них был примерно в 4 раза выше, чем у лиц без гипертрофии ЛЖ. В других исследованиях, в частности — во Фрэммингемском, также продемонстрировано важное значение массы ЛЖ как предиктора кардиальной, цереброваскулярной и общей смертности независимо от уровня АД и других факторов риска как в общей популяции, так и у лиц с различными формами кардиоваскулярной патологии, включая АГ.

Для патогенеза АГ на самых ранних этапах развития характерно сочетание повышенного АД с выраженными структурными изменениями сердца и сосудов. Более того, эти изменения могут даже предшествовать повышению АД. Применение вазодилаторов не оказывает влияния на нарушения структурных свойств сосудистой стенки, но эти изменения полностью устраняются при применении ингибиторов АПФ. Отсутствие прямой зависимости между выраженностью гипертензии и степенью ремоделирования сосудистой стенки и ЛЖ установлено в ряде исследований. Так, в эксперименте хроническая инфузия как катехоламинов, так и АII в субпрессорных дозах сопровождалась гипертрофией ЛЖ, которая устранялась применением соответственно симпатолитиков или ингибиторов РАС на фоне неизмененного АД. Помимо этого, у потомков лиц с АГ уже в детском возрасте закономерно определяется увеличенная масса ЛЖ, выраженность которой является прогностическим фактором развития АГ.

Подобные наблюдения позволили предположить, что гипертрофия миокарда может развиваться первично, независимо от повышения АД, а развитие АГ имеет вторичный характер. Так, в проспективном исследовании с участием 30 лиц наиболее достоверным предиктором развития пограничной АГ на протяжении 5 лет наблюдения была исходно увеличенная масса ЛЖ. Тем не менее, не вызывает сомнения тот факт, что возрастание механической нагрузки является важнейшим стимулом для гипертрофии миокарда, ремоделирования сердца и сосудистой стенки. Однако доминантным фактором в этой реакции является активация локальной кардиальной и сосудистой РАС на фоне возможного отсутствия изменений активности циркулирующей РАС, содержания АII и активности ренина плазмы крови. Так, у 52 пациентов с АГ не установлено зависимости между величиной сосудистого сопротивления и массой ЛЖ; также показана почти вдвое более высокая распространенность гипертрофии миокарда среди лиц с нормальным-сосудистым сопротивлением. В другом исследовании у 29 пациентов с АГ масса ЛЖ не коррелировала с сопротивлением сосудов предплечья, а его уменьшение после проведенного лечения не сопровождалось регрессией гипертрофии ЛЖ.

Возрастание сосудистого сопротивления, отмечаемое у гипертензивных пациентов, включает как активный компонент, вызванный сокращением гладкомышечных клеток (ГМК), так и структурный, определя-

емый ремоделированием стенки резистивных сосудов — мелких артерий и артериол. Отмечается значительное утолщение стенки наряду с уменьшением просвета сосуда, и пропорционально этому возрастает реактивность по отношению к различным констрикторным влияниям. До настоящего времени остается нерешенным вопрос, в какой степени эти изменения определяют повышение АД, а в какой — являются его следствием, но в любом случае они способствуют поддержанию высокого АД и прогрессированию АГ. Однако эти изменения отмечают и у потомков лиц с АГ на фоне нормального АД, что свидетельствует об их возможной первичной природе. Кроме того, значительно легче достичь нормализации АД, чем восстановления нормальной структуры стенки резистивных артерий; полное устранение повышенного сопротивления сосудов предплечья отмечено только через 6 лет антигипертензивной терапии и нормализации АД.

Основным эффекторным звеном РАС является АII — многофункциональный пептид, который активирует сокращение сердца, вазоконстрикцию, а также ремоделирование миокарда и сосудистой стенки. Это ремоделирование включает как гипертрофию кардиомиоцитов и сосудистых ГМК, так и пролиферацию фибробластов, усиленный синтез ими коллагена, эластина и гликозаминогликанов с увеличением объема внеклеточного матрикса. На экспериментальных моделях АГ показана способность АII стимулировать интерстициальное накопление коллагена, тогда как применение ингибиторов АПФ даже в дозах, не оказывающих гипотензивного действия, сопровождается регрессией гипертрофии и склероза миокарда.

Повышение уровня АII и альдостерона в сочетании с гипертрофией ЛЖ и кардиофиброзом неоднократно отмечалось у лиц с МС и резистентной АГ (Calhoun D.A., 2006). При этом явления фиброза при развитии СН рассматриваются как следствие активации миокардиальной РАС с возрастанием локальной концентрации АII и альдостерона даже при нормальном содержании в плазме крови ренина и АII. Поэтому выраженный клинический эффект может быть достигнут с помощью такой фармакотерапии, которая не только оказывает антигипертензивное действие, но также предупреждает или ослабляет ремоделирование сосудистой стенки. Эти эффекты характерны прежде всего для ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов АII. Экспериментально доказано, что они значительно более эффективны, чем другие антигипертензивные препараты, в отношении нормализации сопротивления и восстановления ауторегуляторных свойств сосудов почек, сердца и мозга, несмотря на сопоставимое снижение АД (независимо от изменений активности ренина плазмы крови). В ряде исследований установлено, что антигипертензивные препараты, не влияющие на ремоделирование сосудистой стенки, не способны длительно поддерживать терапевтический эффект после отмены препарата.

Данные ряда крупных многоцентровых исследований подтвердили наличие зависимости между классом применяемых антигипертензивных препаратов и выраженностью регрессии гипертрофии ЛЖ. Показано, что при равном антигипертензивном эффекте предупреждение или регрессия ремоделирования миокарда и сосудистой стенки характерны для препаратов, угнетающих РАС, но не для вазодилаторов прямого действия или диуретиков (Devereux R.B. et al., 1983).

Результаты многих исследований подтверждают, что угнетение РАС при проведении антигипертензивной терапии сочетается со значительно более выраженным протекторным действием, чем аналогичное снижение АД, но достигаемое применением препаратов других классов. Так, при лечении диабетической гипертензии риск развития ИМ был в 2 раза ниже при применении ингибиторов АПФ, чем при терапии блокаторами медленных кальциевых каналов; при этом защитный эффект антигипертензивной терапии отмечался даже в отсутствие существенного влияния на уровень АД. Так, в исследовании RENAAL (Reduction in Endpoints in patients with Non-insulin-dependent Diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) у 1513 пациентов с сахарным диабетом (СД) и нефропатией применение лозартана оказывало выраженное протекторное действие при минимальном влиянии на АД. Применение ирбесартана у 590 гипертензивных пациентов с СД приводило к снижению риска развития клинической нефропатии на 40–70% также при незначительном влиянии на уровень АД. Защитный эффект угнетения РАС и возрастание выживаемости были отчетливо выражены при исследовании 3773 лиц с СД, у которых летальность на протяжении 3 лет наблюдения снизилась в среднем на 60%.

Данные экспериментальных работ свидетельствуют о том, что способность АII вызывать ремоделирование сосудистой стенки связана не столько с повышением АД, как с возрастанием локального оксидантного стресса в результате активации nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)-оксидазы и образования большего количества активных форм кислорода. Так, повышение АД у мышей, вызванное инфузией АII в течение 14 сут, ослаблялось введением как апоцинина — ингибитора NADPH-оксидазы, так и гидралазина. В то же время увеличение толщины стенки мезентериальных артерий и содержания в ней коллагена, равно как и снижение эндотелийзависимого расслабления (ЭЗР), устранялись только апоцинином параллельно со снижением активности NADPH-оксидазы, но не гидралазином. Повышение же АД при инфузии АII устранялось апоцинином не полностью, что свидетельствовало о наличии редокс-независимого (redox — reduction-oxidation reaction) компонента гипертензивного ответа.

Результаты клинических наблюдений свидетельствуют о том, что антигипертензивная терапия с применением блокаторов β-адренорецепторов значительно снижает

риск цереброваскулярных явлений, но относительно малозффективна в предупреждении развития ИБС, снижении общей и кардиоваскулярной смертности, несмотря на выраженный антигипертензивный эффект (Messerli F.H. et al., 2003). В ряде фундаментальных исследований установлено, что ремоделирование сердца и сосудистой стенки при АГ реализуется через усиленную продукцию активных форм кислорода и предупреждается применением пептидного ингибитора NADPH-оксидазы и антиоксидантов. Аналогичные эффекты отмечены как при механическом растяжении сосудистой стенки, так и при инфузии АII, что является прямым подтверждением активации локальной РАС, усиленной продукции АII в условиях повышенного АД и роли этой системы в ремоделировании сосудов и миокарда при АГ (Harrison D.G. et al., 2011).

В последние годы установлено, что важнейшим фактором, посредством которого РАС участвует в патогенезе гипертензии и повреждении органов-мишеней, является способность АII вызывать развитие иммунного ответа, причем как врожденного, так и приобретенного (Harrison D.G. et al., 2011). У крыс при инфузии АII возрастает содержание в крови интерферона (ИФН)- γ — цитокина Th1-хелперов — и снижается содержание интерлейкина (ИЛ)-4 — цитокина Th2-клеток. В этих условиях как антигипертензивная терапия с применением блокаторов AT_1 -R, так и применение иммуносупрессорных Tregs (regulatory T-cells)-клеток устраняли дисбаланс между подфракциями Th-лимфоцитов в сочетании с предупреждением гипертрофии и склерозирования миокарда. В этих условиях снижение АД с помощью гидралазина не оказывало влияния на иммунный статус и не предупреждало ремоделирования миокарда, тогда как иммуносупрессия с применением дексаметазона, этанерцепта — блокатора фактора некроза опухоли (ФНО)- α устраняла инфильтрацию тканей иммунокомпетентными клетками и предупреждала развитие СН, практически не влияя на уровень АД (Muller D.N. et al., 2002). Во многих клинических исследованиях не установлено связи между выраженностью снижения АД и снижением риска развития ИБС; высокая кардиоренальная летальность сохраняется даже среди лиц с эффективно контролируемым АД. Это связано с тем, что высокий риск развития тяжелых исходов при АГ определяется во многом сопутствующими метаболическими нарушениями, ремоделированием сердца и сосудов, не связанными с АГ. Поэтому задачей антигипертензивной терапии должна являться не только нормализация АД, но и предупреждение сопутствующего поражения органов-мишеней.

Значимость АГ как фактора кардиоваскулярного риска определяется не столько повышением уровня АД, сколько сочетанием гипертензии с метаболическими нарушениями. Показано, что пациенты с этим сочетанием характеризуются значительно более выраженным поражением органов-

мишеней, чем пациенты с наличием изолированной АГ. В ряде проведенных исследований установлено, что при выраженном антигипертензивном действии диуретики и блокаторы β -адренорецепторов предупреждают развитие инсульта, но не оказывают существенного влияния на риск развития ИМ. С другой стороны, в исследовании EUROPA (The EUROpean trial On Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators) применение периндоприла в течение 4 лет снижало риск развития конечных точек у пациентов с АГ и манифестированной ИБС на 20%, при этом эффект не был полностью связан с антигипертензивным действием препарата, поскольку АД снижалось только на 5/2 мм рт. ст. Тем не менее до последнего времени не прекращаются дебаты относительно того, определяется ли кардиопротекторный эффект ингибиторов АПФ их антигипертензивным действием, как заявляют авторы исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), или он обусловлен угнетением других механизмов РАС.

Помимо того что развитие АГ сочетается с прямым поражением органов-мишеней, в последние годы продемонстрирована прямая зависимость между повышением АД и развитием инсулинорезистентности (ИР); у пациентов с АГ установлен значительно более высокий уровень инсулина и С-пептида в плазме крови, а также более высокий индекс ИР. В соответствии с современными представлениями, АГ обычно возникает в сочетании с ИР и является одним из компонентов МС. Связь между АГ и ИР в значительной степени обусловлена генетическими факторами: показано, что у нормотензивных потомков лиц с АГ отмечается аномальный метаболизм глюкозы (Sowers J.R., Frohlich E.D., 2004).

Пациенты с АГ характеризуются нарушенной толерантностью к глюкозе, что является следствием действия АII. Поэтому у гипертензивных лиц ингибиторы АПФ способствуют возрастанию чувствительности к инсулину и на 11–25% увеличивают удаление глюкозы из крови, стимулированное инсулином. В то же время антигипертензивный эффект сам по себе не приводит к восстановлению чувствительности к инсулину, а антигипертензивная терапия блокаторами β -адренорецепторов и диуретиками сопровождается даже ухудшением метаболического контроля с частым развитием новых случаев СД.

В клинических и экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что РАС принимает активное участие в развитии не только АГ и атеросклероза, но и СД 2-го типа, а ее блокада оказывает выраженное антидиабетическое действие. При исследовании 21 пациента с СД 2-го типа и клиническими проявлениями атеросклероза установлено возрастание экспрессии мРНК и белка ангиотензиногена, АПФ и AT_1 -R в 2–5 раз как в атероме, так и в ГМК макроскопически интактных участков стенки коронарных сосудов, причем этот эффект прогрессировал при введении инсулина. Полученные данные подтвердили предло-

ложение об активации РАС в стенке артерий у лиц с СД 2-го типа (Hodroj W. et al., 2007).

Показано, что активация РАС играет центральную роль в микро- и макроваскулярных поражениях у лиц с СД 2-го типа, и применение ингибиторов АПФ дополнительно к пероральным гипогликемическим препаратам сопровождается снижением общей смертности до 8,6% (в контрольной группе — 17,1%); а кардиальной летальности — с 5,2% до 3,4% при продолжительности наблюдения в среднем 3,6 года.

АII — один из основных вазоактивных гормонов, принимающих участие в развитии как АГ, так и атеросклероза, однако проатерогенное действие АII имеет в значительной степени независимый характер. Участие РАС в развитии атеросклероза представляется в настоящее время настолько значимым, что применение ингибиторов АПФ предложено рассматривать как стандартную терапию у всех пациентов с атеросклерозом, за исключением случаев низкого АД. Особенно эта терапия показана лицам с сочетанием АГ с ИР или СД 2-го типа, при котором значительно возрастает чувствительность сосудов к действию АII и альдостерона. Об этом свидетельствует высокая распространенность гипертензии у лиц с МС, частое развитие гипертрофии ЛЖ и диффузного утолщения интимы артериальных сосудов даже у пациентов с отсутствием АГ. Установлено, что длительное применение блокаторов АПФ у лиц с сочетанием СД 2-го типа и АГ сопровождается на 50% более выраженным уменьшением числа кардиальных явлений, чем терапия блокаторами кальциевых каналов, несмотря на аналогичное снижение АД. В значительной степени эффект ингибиторов АПФ может быть связан с их способностью блокировать деградацию брадикинина и предупреждать истощение NO, возникающее в результате повышенной активности РАС. Это обеспечивает противовоспалительный эффект, нормальную вазодилатацию, повышение чувствительности к инсулину и угнетает ремоделирование сосудистой стенки.

В соответствии с современными представлениями, активация РАС с возрастанием продукции АII и альдостерона является наиболее характерным признаком и патогенетической основой МС как сочетания важнейших факторов риска атеросклероза. Показано, что у крыс с гиперэкспрессией гена ренина на фоне значительного возрастания активности РАС и содержания АII и альдостерона в плазме крови отмечено сочетанное развитие АГ, ИР и стеатогепатоза (Blendea M.C. et al., 2005).

При воспроизведении ИР у крыс путем содержания на диете с фруктозой в течение 8 нед отмечено повышение АД, двукратное усиление продукции супероксидного радикала (СОР) в гомогенате аорты, значительно усиленная экспрессия AT_1 -R. Эти изменения отсутствовали у крыс с генетическим дефицитом AT_1 -R, что свидетельствовало о доминантной роли АII в их развитии. Предварительное применение

лозартана или ингибиторов NADPH-оксидазы (апацинин) значительно ослабляло продукцию СОР, нарушение функции эндотелия, повышение реактивности полостей аорты на АII и снижение чувствительности к инсулину.

Неоднократно показано, что АII оказывает прямое угнетающее влияние на чувствительность к инсулину с сопутствующими метаболическими нарушениями, устранением вазодилаторного, противовоспалительного и антимитогенного действия инсулина. В результате развивается гиперинсулинемия, которая сочетается с усилением экспрессии ангиотензиногена, АII, АТ₁-R. Применение препаратов, угнетающих РАС, сопровождается восстановлением чувствительности к инсулину и, по данным исследования HOPE, снижает риск развития СД 2-го типа на 34%, а его осложнений — на 16%. Блокада АТ₁-R также способствует восстановлению чувствительности к инсулину; в исследовании LIFE (Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension) применение лозартана у лиц с АГ сочеталось со снижением риска развития СД на 25%, в отличие от атенолола, при равном антигипертензивном эффекте. В ряде других исследований продемонстрировано, что применение блокаторов АТ₁-R у лиц с МС сопровождалось возрастанием содержания в крови адипонектина в сочетании со снижением уровня лептина, восстановлением чувствительности к инсулину и снижением риска развития ИБС (Pischon T. et al., 2004). Сопряженность ИР и АГ отмечена и в эксперименте у крыс со спонтанным диабетом и крыс с ожирением, тогда как при вторичной АГ подобная зависимость не выявлена. Это означает, что ИР и гиперинсулинемия не являются следствием АГ, и наличие связи между ними обусловлено общими патогенетическими механизмами, прежде всего — активацией РАС, возрастанием концентрации АI и развитием оксидантного стресса (Sowers J.R., Frohlich E.D., 2004).

Результаты исследования, проведенного на крысах с генетической гиперэкспрессией РАС, свидетельствовали о сочетании у них АГ с ИР. Изменения в сердце включали метаболические нарушения, ИР, периваскулярный фиброз, активацию NADPH-оксидазы с развитием оксидантного стресса, ремоделирование миокарда с утолщением межжелудочковой перегородки и нарушением систолической функции. Применение блокаторов АТ₁-R уменьшало выраженность как АГ, так и оксидантного стресса (Whaley-Connell A. et al., 2009). Эти данные указывают на существенные различия в механизмах гипертензивного действия АII и его способности вызывать ремоделирование сердца и метаболические нарушения в миокарде: если гипертензивный эффект определяется преимущественно прямым констрикторным действием АII на ГМК сосудистой стенки, то ремоделирование связано с развитием оксидантного стресса.

Данные клинических исследований последних лет также свидетельствуют о закономерном сочетании АГ с МС, в основе которого лежит активация РАС. У не полу-

чающих лечения лиц с АГ уровень инсулина в крови повышен как натощак, так и после приема пищи, а между уровнем АД и содержанием инсулина отмечается прямая корреляция. В этих случаях ингибиторы АПФ и блокаторы АТ₁-R снижают риск развития кардиоваскулярных явлений примерно на 50% более выражено, чем можно ожидать только от снижения АД, что в основном связано с устранением ИР и сочетанных метаболических нарушений (Sowers J.R., Frohlich E.D., 2004).

В исследовании с 484 участниками показано, что нарушение толерантности к глюкозе независимо связано как с избыточной массой тела, так и с АГ. Индекс HOMA (Homeostatic model Assessment) был повышен на 18% при АГ, на 60% — при ожирении и на 90% — при их сочетании; риск развития ИР в этих условиях был повышен соответственно в 1,8; 2,2 и 4 раза. В соответствии с результатами одного из крупных длительных исследований, распространенность АГ значительно выше среди лиц с исходно нарушенной толерантностью к глюкозе или с СД, причем это различие отчетливо выражено и через 5; 20 и 30 лет наблюдения. С другой стороны, у лиц с АГ отмечается значительно более высокий риск развития СД.

Связь между активностью РАС и чувствительностью к инсулину имеет двусторонний характер. Интенсивность секреции АII находится под прямым контролем инсулина. Установлено, что инсулин оказывает двойственный эффект на продукцию АII в сосудистой стенке: он прямо стимулирует секрецию ангиотензиногена в ГМК с выраженным митогенным эффектом и ремоделированием стенки, однако параллельно активизирует эндотелиальную синтазу оксида азота (endothelial nitric oxide synthase — eNOS) в клетках эндотелия с усиленным высвобождением оксида азота, который оказывает угнетающее действие на локальную РАС. При инкубации культуры эндотелиоцитов (ЭЦ) с инсулином в дозе 1000 мкЕД/мл в течение 48 ч отмечено снижение содержания в них ангиотензиногена в сочетании с возрастанием активности АПФ в 16,7 раза, тогда как в культуре ГМК инсулин оказывал митогенное действие в дозе >100 мкЕД/мл. В сочетанной культуре ЭЦ и ГМК инсулин в дозе ≤100 мкЕД/мл не оказывал влияния на рост ГМК, но приводил к их гипертрофии в дозе 1000 мкЕД/мл (Kamide K. et al., 2004).

Данные ряда клинических исследований последних лет также свидетельствуют о том, что основой антидиабетического эффекта блокаторов АПФ является не снижение АД, а прямое угнетение метаболического действия АII. Применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов АII приводит к значительному снижению риска развития СД или его прогрессирования, независимо от наличия АГ или выраженности антигипертензивного эффекта терапии. Так, у пациентов с АГ при применении каптоприла частота развития СД была на 30% ниже в сравнении с лицами контрольной группы, которые получали блокаторы β-адренорецепторов и диуретики,

при аналогичном антигипертензивном действии. В исследовании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) на протяжении 2,9 года наблюдения среди лиц с дисфункцией ЛЖ в группе эналаприла частота развития СД составила 5,9% в сравнении с 22,4% — в группе плацебо.

Неоднократно показано, что блокаторы рецепторов АII обладают столь же выраженным антигипертензивным действием, как и ингибиторы АПФ, однако данные об их влиянии на чувствительность к инсулину остаются противоречивыми. После 6-месячного курса применения эналаприла и лозартана у лиц с АГ при сопоставимом антигипертензивном эффекте, примерно равном восстановлению функции эндотелия и угнетении свободнорадикального окисления только эналаприл способствовал нормализации чувствительности к инсулину. Предполагают, что различие в способности препаратов этих классов влиять на чувствительность к инсулину определяется особенностями их действия на брадикинин, который оказывает существенное влияние на метаболизм глюкозы, усиливая приток крови и соответственно — доставку глюкозы и инсулина к тканям. Известно, что ингибиторы АПФ обладают двойной функцией — блокируют образование АII и предупреждают разрушение брадикинина; таким образом, оба эти механизма могут участвовать в протекторном действии ингибиторов АПФ.

Участие РАС в развитии ИР в значительной мере определяется ее способностью потенцировать развитие ожирения. Показано, что АII, локально продуцируемый в жировой ткани, преимущественно висцеральной, является одним из регуляторов ее роста и развития, принимает участие в процессе дифференциации преадипоцитов, гипертрофии и гиперплазии зрелых адипоцитов. У крыс с врожденным ожирением в жировой ткани установлено значительное возрастание содержания ангиотензиногена, прогрессирующее с возрастом. Участие АII в развитии ожирения подтверждается данными о том, что применение блокаторов АТ₁-R позволяет добиться уменьшения размера адипоцитов, массы жировой ткани и предупреждает таким образом развитие и прогрессирование ИР.

Активация РАС и усиленная продукция АII лежат также в основе взаимосвязи между местным воспалением, СД и атеросклерозом. Показано, что гипергликемия является одним из важнейших факторов активации РАС с последующей усиленной продукцией ФНО-α и усилением экспрессии RAGE — рецепторов (receptor for advanced glycation endproducts). Взаимодействие белково-липидно-углеводных комплексов с рецепторами сопровождается активацией ядерного фактора NF-κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и продукцией провоспалительных цитокинов типа ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), Р-селектина. Поэтому угнетение АПФ и блокада АТ₁-R приводит к ослаблению взаимодействия ФНО-α и RAGE со снижением активности

NF- κ B, оказывая в результате антиатеросклеротическое действие.

В настоящее время большинство исследователей и клиницистов разделяют мнение, что патогенез МС и СД 2-го типа, которые являются важнейшими факторами риска развития ИБС, непосредственно связан с РАС, поскольку ее угнетение позволяет нормализовать метаболизм липидов и углеводов, предупредить развитие коронарного атеросклероза. В ряде исследований показано, что блокада РАС у лиц с МС уменьшает выраженность гиперинсулинемии, ожирения, гипертрофии миокарда, способствует повышению уровня адипонектина, значительно возрастанию чувствительности к инсулину, сохранению функции эндотелия, угнетению пролиферации сосудистых ГМК и образованию пенных клеток, существенно снижает риск развития атеросклероза и ИБС (Pischon T. et al., 2004).

В то же время в отношении значимости РАС для патогенеза атеросклероза, ИБС, МС, а также в плане терапевтического потенциала препаратов, корригирующих состояние РАС, и показаний для их применения в кардиологической практике остается ряд нерешенных вопросов, касающихся прежде всего эффективности препаратов, блокирующих РАС, у лиц со стабильной стенокардией. Так, в 3 крупных исследованиях, в которых изучалось влияние ингибиторов АПФ на течение стабильной ИБС, получены противоречивые результаты.

В исследовании HOPE с участием 9297 пациентов с наличием в анамнезе инсульта, коронарного атеросклероза, поражения периферических сосудов, СД, а также АГ, дислипидемии, микроальбуминурии применение рамиприла (10 мг/сут) на протяжении 4,5 года сопровождалось снижением частоты развития таких конечных точек, как ИМ, кардиальная смерть и инсульт на 22% в сравнении с плацебо. Значительно снизился также риск развития новых случаев СД 2-го типа, острой коронарной смерти, уменьшилась необходимость проведения реваскуляризационных вмешательств. В исследовании EUROPA, участниками которого стали 12 218 пациентов с манифестированной ИБС, применение периндоприла (8 мг/сут) на протяжении 4,2 года также привело к снижению частоты развития комбинированной конечной точки на 20%. Однако в исследовании PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition) с включением 8290 пациентов с коронарным атеросклерозом применение трандолаприла (4 мг/сут) в течение 4,8 года не сопровождалось достоверным влиянием на те же конечные точки.

Тем не менее, метаанализ результатов исследований с применением ингибиторов АПФ у пациентов с коронарным атеросклерозом свидетельствовал о положительном, хотя и умеренно выраженном эффекте у лиц с ИБС. Блокада рецепторов АII оказалась также эффективной в лечении больных с СН и ИМ. У пациентов с хирургической васкуляризацией сердца применение кандесартана в течение 24 мес сопровождалось

достоверным снижением частоты развития комбинированной конечной точки, независимо от влияния на АД. Однако при стабильном течении ИБС блокаторы рецепторов АII оказались менее эффективными, чем ингибиторы АПФ, что большинство исследователей связывает со способностью последних блокировать деградацию брадикинина.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что АII занимает существенное место среди факторов развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (прежде всего в отношении АГ), что обуславливает широкое применение в кардиологической практике препаратов, снижающих активность РАС. Несмотря на то что ингибиторы АПФ и блокаторы АТ₁-R в качестве средств антигипертензивной терапии применяют уже более 10 лет, частота тяжелых и летальных кардиоваскулярных, цереброваскулярных и почечных исходов остается высокой даже при эффективном контроле АД. В значительной степени это определяется наличием не только циркулирующей, но и тканевых РАС, которые характеризуются отчетливой особенностью функционального назначения, участия в развитии различных патологических состояний, независимым характером регуляции их активности.

Наличие компонентов РАС установлено в миокарде, стенке сосудов, жировой ткани; выраженная экспрессия АТ₁-R отмечена в сосудистых ГМК, эндотелиоцитах, кардиомиоцитах, гепатоцитах и клетках почек. Локально продуцируемый АII через АТ₁-R, которые экспрессируются на мембране сосудистых ГМК, вызывает их сокращение, пролиферацию и гипертрофию, в миокарде — гипертрофию кардиомиоцитов и пролиферацию фибробластов.

Как отмечалось, АII, АПФ и альдостерон синтезируются в естественных условиях в следовых количествах в миокарде и в стенке сосудов, объемы их продукции существенно возрастают при гипертензии и СН (Cooper S.A. et al., 2007). Известно, что повышенное потребление натрия снижает активность циркулирующей РАС, однако при этом активируются компоненты РАС в сердце и сосудистой стенке, возрастает синтез альдостерона и экспрессия минералокортикоидных рецепторов с последующим развитием гипертрофии, кардиосклероза и СН. Напротив, низкосолевая диета, как и применение диуретиков, которые стимулируют экскрецию натрия, снижает активность тканевых РАС, однако в сочетании с возрастанием активности циркулирующей РАС. Поэтому в угнетении тканевой РАС блокаторы АТ₁-R и тиазидные диуретики могут быть равноэффективны, а сочетание блокаторов АТ₁-R и диуретиков оказывает выраженное терапевтическое действие в отношении как АГ, так и иной кардиальной патологии.

Установлено, что активация циркулирующей и тканевых РАС имеет различную динамику. В начальную, компенсированную фазу развития СН после ИМ циркулирующая РАС еще не активирована, не возросло содержание в плазме крови ренина

и АПФ на фоне выраженной активации кардиального АПФ. Эта активация имеет тканеспецифичный характер, основным стимулом для нее является увеличение размера и напряжения стенки желудочка; такого явления не отмечается в легких, стенке аорты, почках. Активация кардиальной РАС сочетается с возрастанием конечно-диастолического давления, что свидетельствует о существенном влиянии АII на диастолическую функцию миокарда. Параллельно АII, образующийся локально, вызывает интенсивную констрикцию коронарных сосудов, при этом применение ингибиторов АПФ оказывает вазодилаторное действие, не зависящее от изменений концентрации циркулирующего АII.

В эксперименте на моделях АГ и СН также показано, что при длительном применении ингибиторов АПФ изменения в сердце и сосудистой стенке отчетливо диссоциируют с активностью циркулирующей РАС. Поэтому ни исходный уровень ренина плазмы крови, ни выраженность острого гипотензивного ответа на ингибиторы АПФ не являются предикторами эффективности лечения пациентов с гипертензией и СН.

Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что примерно 50% всех гипертензивных лиц являются солечувствительными, и гипертензия у них традиционно рассматривается как не зависящая от активности РАС в связи с низким уровнем ренина в плазме крови. Однако исследования, проведенные на крысах соль-чувствительной линии Дала (DS), свидетельствовали о том, что на солевой диете у них развивалась АГ на фоне низкой активности ренина плазмы крови в сочетании с нарушением ЭЗР и возрастания продукции СОР в аорте за счет активации локальной РАС, а при ее блокаде уменьшалась продукция СОР и нормализовалось ЭЗР, несмотря на недостоверное снижение систолического АД.

В исследовании HOPE применение ингибитора АТ₁-R рамиприла сопровождалось выраженным снижением частоты развития конечных кардиальных точек у пациентов высокого риска, несмотря на умеренный гипотензивный эффект. Хотя тканевые РАС тесно связаны с циркулирующей РАС, они регулируются независимо друг от друга, в том числе и в почках, поскольку основной задачей циркулирующей РАС является поддержание гомеостатического состояния организма в целом, тогда как локальные РАС непосредственно участвуют в регуляции функции и структуры органов, в которых локализируются. Так как эти две задачи часто не только не координированы, но находятся в противоречии, то и изменения функции циркулирующей и локальной РАС могут различаться как по выраженности, так и по направленности.

Это положение подтверждается данными о том, что защитное действие ингибиторов РАС в предупреждении развития гипертрофии, ремоделирования и склерозирования сердца и сосудов в значительной степени независимо от их антигипер-

тензивного действия. Так, применение алискирена у 465 пациентов с АГ и увеличенной толщиной межжелудочковой перегородки приводило к снижению систолического АД на 6,6 мм рт. ст., диастолического АД — на 3,6 мм рт. ст., индекса массы ЛЖ — на 4,9 г/м². Дополнительное применение лозартана приводило к дальнейшему снижению индекса массы ЛЖ на 5,8 г/м², никак не отражаясь, однако, на выраженности антигипертензивного эффекта.

Активация локальных PАС имеет особое значение в сочетанном развитии как гипертензии с поражением органов-мишеней, так и ИР с сопутствующими метаболическими нарушениями. В этих условиях повышена активность NADPH-оксидазы, повышено содержание активных форм кислорода, перекисей липидов, возрастает экспрессия ФНО- α и С-реактивного протеина, усиливается апоптоз в сочетании с нарушением функции эндотелия и развитием ИР, воспаления, пролиферации и фиброза в сердце, сосудистой стенке и почках (Cooper S.A. et al., 2007). В то же время блокада AT₁-R и минералокортикоидных рецепторов предотвращает активацию каскада оксидантного стресса, развитие ИР, ремоделирование сосудистой стенки и сердца даже при сохранении повышенного АД (Whaley-Sopnell A. et al., 2009).

В исследовании, проведенном на биоптатах коронарных артерий человека, установлена выраженная активация локальной PАС с продукцией АII, усиленным синтезом ИЛ-6 в макрофагах и ГМК. В бляшках отмечена сочетанная экспрессия АII и его рецепторов, а также АПФ, ИЛ-6 и CD68-положительных макрофагов. Ранее показано, что повышенный уровень ИЛ-6 в крови и сосудистой стенке способствует развитию в последней локального воспаления, синтезу в макрофагах, инфильтрирующих область поражения, моноцитарного хемотаксического фактора (MCP)-1, матриксных металлопротеиназ — ферментов, разрушающих соединительнотканый матрикс, экспрессии адгезивных молекул и цитокинов типа ИЛ-1 и ФНО- α с дестабилизацией бляшки и развитием острого коронарного синдрома.

Установлено, что вазодилаторный и гипотензивный эффекты кратковременного применения ингибиторов АПФ опосредованы снижением активности циркулирующей PАС, тогда как длительный гипотензивный эффект в большей степени связан с угнетением активности тканевой PАС. У крыс со спонтанной гипертензией применение каптоприла сопровождалось угнетением АПФ в сосудистой стенке намного дольше, чем можно ожидать, основываясь на плазменной фармакокинетике препарата. Установлено, что отдельные ингибиторы АПФ обладают разной степенью сродства с тканевой PАС, поэтому более длительное и выраженное угнетение кардиальной АПФ, чем применение рамиприла и эналаприла в эквивалентных дозах.

Однако в реальных условиях как циркулирующей, так и локально синтезируе-

мый АII оказывает митогенное действие на фибробласты и ГМК сосудистой стенки, так что применение ингибиторов АПФ предупреждает или угнетает утолщение сосудистой стенки в различных моделях АГ. Аналогичное протекторное действие ингибиторов АПФ отмечается и при повреждении сосудистой стенки, когда пролиферативный ответ не определяется изменениями внутрисосудистой гемодинамики. Это свидетельствует о том, что активация сосудистой PАС может иметь первичный характер и происходить независимо от изменений уровня внутрисосудистого давления. Локальная продукция АII в сосудистой стенке при хронической АГ существенно повышена на фоне нормальной или даже сниженной активности ренина и АПФ в плазме крови, а применение ингибиторов АПФ или блокатора AT₁-R (лозартана) сопровождается устранением миоинтимальной гиперплазии, в отличие от верапамила, использованного в эквивалентных дозах, при равном гипотензивном действии.

Экспрессия компонентов локальной PАС в сердце значительно усиливается в патологических условиях. Так, активность АПФ не определяется в нормальных клапанах аорты, но отмечается наряду с AT₁-R при стенозирующем поражении клапанов. При этом АПФ локализуется как в макрофагах, так и внеклеточно — в крови и атеросклеротических бляшках коронарных артерий в сочетании с апоВ и АII. Это свидетельствует о том, что липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) являются переносчиком АПФ и обеспечивают его участие в развитии поражений как воспалительного, так и атеросклеротического характера, потому применение липидоснижающей терапии способно задерживать прогрессирование стеноза аортальных клапанов.

В ряде патологических состояний, как, например, при АГ, хронической СН, активность циркулирующей PАС может быть даже сниженной, но в миокарде локально продуцируется АII в количестве, достаточном для развития функциональных и структурных изменений. Показано, что угнетение PАС сопровождается выраженным гипотензивным эффектом и при низкорениновой форме гипертензии, а отмена ингибиторов АПФ после их достаточно продолжительного применения сопровождается развитием длительного гипертензивного ответа, несмотря на быстрый возврат плазменной активности АПФ к нормальным значениям.

Выраженная активация кардиальной PАС выявляется после перенесенного ИМ, что приводит к прогрессированию дисфункции ЛЖ. В этих условиях применение ингибиторов АПФ и блокаторов AT₁-R сопровождается уменьшением накопления коллагена и более полным восстановлением диастолической функции. Сочетание препаратов этих классов оказывает значительно более выраженный эффект, чем их изолированное применение, что может определяться устранением влияния альтернативной продукции АII с участием химазы. Эти данные означают, что эффективность терапевтического действия препара-

тов, снижающих активность PАС, определяется их действием не только на циркулирующую, но и на локальные PАС. Однако определение эффективности влияния на локальном уровне препаратов, снижающих активность циркулирующей PАС, остается в настоящее время проблематичным.

В отличие от циркулирующей PАС, для которой характерна эндокринная функция и регуляция общеорганизменных гомеостатических параметров (АД, водно-солевого обмена, системного метаболизма), локальным PАС свойственны пара- и аутокринные влияния на уровне местной регуляции, направленной на поддержание локального гомеостаза. Если гиперактивность циркулирующей PАС проявляется прежде всего повышением АД, нарушением функции почек, то на локальном уровне гиперактивность PАС определяет нарушение структуры и функционального состояния органов и тканей, в которых она экспрессирована.

В соответствии с современными представлениями, значимость локальных PАС в развитии кардиоваскулярной патологии во многих случаях превышает значимость циркулирующей; именно активация тканевых PАС определяет ремоделирование сердца, развитие застойной СН, СД 2-го типа, ретинопатии, нефропатии. Мощным естественным активатором локальных PАС является механический стресс. В культуре кардиомиоцитов механическая стимуляция (а в целостном сердце — перегрузка давлением) вызывает гиперэкспрессию генов ренина, ангиотензиногена и АПФ с усиленной секрецией АII, что является причиной развития гипертрофии ЛЖ.

Соотношение между гипертрофией кардиомиоцитов и фибробластов определяется в какой степени гипертрофия ЛЖ является адаптивной (как у тренированных атлетов) или же патологической, сочетающейся с кардиофиброзом. В большинстве случаев как АII, так и механический стресс вызывают ремоделирование сосудистой стенки и сердца преимущественно за счет усиленного синтеза матриксных белков, что приводит к склерозированию и дисфункции миокарда. Эти эффекты могут возникать при активации кардиальной PАС и усиленном локальном синтезе АII и в отсутствие повышенного нагрузки; даже при ее наличии гипертрофия миокарда может быть в значительной мере следствием возрастания локальной продукции АII.

Установлено, что хроническая локальная эндогенная гиперпродукция АII в сердце сопровождается его ремоделированием и нарушением функции, независимо от изменений АД, чего достаточно для последующего развития СН. У мышей с кардиоспецифичной гиперэкспрессией PАС отмечено развитие первичной гипертрофии миокарда в отсутствие повышения АД; хотя прирост массы ЛЖ составил только 17%, гипертрофия сочеталась с выраженными функциональными нарушениями в виде снижения пика развиваемого давления и максимальной скорости его повышения, а также с электрической нестабильностью миокарда.

Значимость миокардиальной PАС и локальной продукции АII исследовали на 22 пациентах с атипичной болью в области сердца путем сопоставления концентрации АI и АII в крови аорты и коронарного синуса. При нормосолевой диете концентрации АI и АII в коронарном синусе были выше, тогда как при низкосолевой диете значительно возрастала активность ренина плазмы крови и содержание АI в крови аорты, но не синуса, что свидетельствовало о снижении продукции АI в миокарде. В условиях высокосолевой диеты значительно возрастала секреция миокардом АI и АII на фоне снижения содержания АII в крови аорты. Эти данные свидетельствовали о наличии функционально активной PАС в сердце, независимой от циркулирующей PАС, а также о ее активации в условиях повышенного содержания натрия в миокарде (Sergeri G.G. et al., 2001).

Исследованиями последних лет доказано, что АII может синтезироваться и в жировой ткани, особенно интенсивно — в условиях ожирения, сопровождаясь 3–4-кратным возрастанием продукции ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8. В результате развиваются как локальное, так и системное воспаление, ИР; указанные эффекты полностью угнетаются блокатором АТ₁-R кандесартаном и ингибиторами фактора транскрипции NF- κ B. В культуре адипоцитов установлена выраженная продукция ангиотензиногена, которая значительно возрастает при ожирении, под действием свободных жирных кислот, глюкокортикоидов, ФНО- α . У мышей на высокожировой диете экспрессия гена ангиотензиногена повышена в 6–7 раз в висцеральных депо, в 4–5 раз — в околопочечной жировой ткани, однако неизменна в подкожной жировой клетчатке. Уровень ангиотензиногена в крови в этих условиях повышается параллельно с возрастом АД, а блокада АТ₁-R предупреждает развитие АГ.

Активация PАС в жировой ткани с резким возрастанием локальной продукции альдостерона имеет особое значение в развитии ИР при ожирении. В изолированных адипоцитах альдостерон вызывает усиление секреции СОР, что является ключевым механизмом образования цитокинов, развития воспаления и ИР в жировой ткани. В исследовании на мышах линий ob/ob и db/db с врожденным ожирением, связанным с отсутствием продукции лептина или его рецепторов, применение в течение 3 нед эплеренона — блокатора минералокортикоидных рецепторов — сопровождалось угнетением инфильтрации макрофагов в жировую ткань, образования в ней СОР и в результате — значительным ослаблением ИР.

Особенно важную роль в развитии кардиоваскулярной патологии играет периваскулярная и интраперикардиальная жировая ткань, продукты секреции которой попадают непосредственно в сосудистую стенку и миокард. Практически все артерии, включая аорту, окружены значительным количеством жировой ткани, которая в условиях ожирения секретирует большое количество АII и MCP-1 с миграцией макрофагов в стен-

ку и развитием аневризмы. По данным популяционных исследований, риск развития аневризмы брюшной аорты прямо коррелирует с индексом массы тела (ИМТ).

При содержании мышей на жировой диете в течение 4 мес с последующей инфузией АII на протяжении 28 сут частота развития аневризмы аорты составила 18% через 1 мес, 36% — через 2 мес и 60% — через 4 мес. Инфузия АII мышам с генетическим ожирением повышала частоту развития аневризмы с 32% (контрольная группа) до 76% параллельно с усилением миграции макрофагов в периаортальную жировую ткань и стенку аорты. При этом риск развития аневризмы коррелировал с ИМТ, но не с выраженностью ИР. Это свидетельствовало о зависимости данного фактора от интенсивности воспаления, а не метаболических нарушений: даже 10-кратное повышение уровня ХС при содержании животных на атерогенной диете не потенцировало этого эффекта.

В бляшках коронарных артерий установлено значительное возрастание активности АПФ и содержания АII. При этом блокада АПФ только незначительно замедляла прогрессирование атеросклероза, что свидетельствовало о существовании дополнительных путей локального образования АII. Установлено, что АII может образовываться из АI не только с участием АПФ, но и альтернативным путем с участием катепсина D, либо прямо из ангиотензиногена, минуя этап АI, с участием катепсина G. Катепсин D участвует в образовании АII в ГМК у крыс со спонтанной гипертензией, а катепсин G является компонентом PАС системы гранулоцитов, и его действие не требует участия ренина. Эти ферменты идентифицированы также в жировой ткани и участвуют в образовании АII.

В ряде исследований показано наличие альтернативного пути образования АII с расщеплением ангиотензиногена под действием химазы и катепсинов без участия ренина также и в сердце, и в сосудистых ГМК. Хотя ренин в этом отношении во много раз более эффективен, катепсин G трансформирует АI в АII примерно с той же эффективностью, как и АПФ.

В биоптатах стенки сонной артерии, пораженной атеросклерозом, полученных при эндартеректомии у 21 пациента с АГ, установлена интенсивная экспрессия как мРНК, так и белка ангиотензиногена и катепсина G. Подтверждено отсутствие мРНК ренина и наличие АПФ, АТ₁-R и АII в эндотелиоцитах, ГМК и макрофагах в зоне поражения. Установлено также наличие положительной достоверной корреляции между экспрессией мРНК катепсина G, ангиотензиногена, АПФ и АТ₁-R (Kidambi S. et al., 2007).

Химаза — химотрипсиноподобная сериновая протеаза, которая содержится в секреторных гранулах тучных клеток и является продуктом их секреции. В физиологических условиях химазе свойственна только ограниченная роль в образовании АII; на сегментах артерий желудка ответ на АI на 87% угнетается каптоприлом, и только оставшиеся 13%

чувствительны к химостатину — ингибитору химазы. В то же время в условиях локального воспаления химаза может принимать существенное участие в повреждении сосудистой стенки. На фоне ее ремоделирования отмечено умеренное возрастание экспрессии АПФ и в значительно большей степени — химазы. Особенно выраженное возрастание экспрессии мРНК химазы отмечено при использовании венозного сегмента для шунтирования сонной артерии: через 28 сут после шунтирования активность химазы в стенке шунта повысилась в 10 раз, тогда как АПФ — только в 2 раза. Применение блокаторов АТ₁-R сочеталось с угнетением образования неинтими на 26%, ингибитора химазы — на 36%.

Показано, что у пациентов с СН значительно возрастает количество тучных клеток в миокарде; до 75% ферментной активности, сопряженной с превращением АI в АII в этих условиях, определяется действием химазы. Содержание тучных клеток значительно увеличено также в сердце пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Установлено, что в экстрактах сосудов с атеросклеротическим поражением образование АII на 30% обусловлено АПФ, на 70% — химазой. При баллонном повреждении как артериальных, так и венозных сосудов химаза почти полностью ответственна за гипертрофию и ремоделирование сосудистой стенки. Поэтому эффективность применения ингибиторов АПФ у лиц с длительной АГ, особенно при СН, существенно снижена, и их применение не сопровождается резким снижением тяжести течения процесса и риска развития летального исхода.

Доминирующее значение нарушений функции PАС в развитии кардиоваскулярной патологии является в настоящее время общепризнанным, поэтому разработка принципов фармакологической коррекции в течение уже более двух десятилетий является одной из ведущих проблем современной кардиологии. Длительное время эффективность лечения больных с АГ оценивалась только по нормализации АД или по достижению его целевого уровня, при этом не принималась во внимание комплексность патологии АГ. Установлено, что патогенетическое действие гиперактивности PАС выходит за пределы АГ и включает в том числе и митогенный эффект в отношении сосудистых ГМК и кардиомиоцитов, провоспалительный и профибротический потенциал, способность индуцировать оксидантный стресс и дисфункцию эндотелия, неоангиогенез в атеросклеротической бляшке с развитием ее нестабильности. Поэтому угнетение PАС позволяет предупредить прогрессирование диабетической нефропатии, повысить выживаемость у пациентов с застойной СН и перенесенным ИМ, способствует регрессии гипертрофии ЛЖ, снижает летальность у пациентов с АГ, улучшает исходы у пациентов высокого кардиоваскулярного риска.

В многоцентровых исследованиях установлено, что препараты, нормализующие активность PАС, в значительно большей

степени улучшают прогноз, чем антигипертензивные препараты типа диуретиков и блокаторов β -адренорецепторов, применение которых оказывает значительно меньшее влияние на частоту развития конечных точек даже при снижении давления до уровня 120/80 мм рт. ст. В исследовании HOPE у лиц с АГ и СД 2-го типа применение рамиприла дополнительно к стандартной терапии позволило снизить кардиоваскулярную летальность на 25%, риск развития инсульта — на 32%, СН — на 22%, ИМ — на 20%. При этом снижение АД оставалось в пределах 2–3 мм рт. ст., на основании чего авторы пришли к заключению о выраженном кардиопротекторном действии рамиприла, не зависящем от его антигипертензивного эффекта. В исследовании EUCLID (Eurodiab Controlled trial of Lisinopril in Insulin-dependent Diabetes) применение лизиноприла у лиц с СД 2-го типа сопровождалось достоверным снижением экскреции альбумина на 18,8%, микроальбуминурии — на 49,7%. В исследовании GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca)-3 применение лизиноприла у больных с ИМ приводило к достоверному снижению общей смертности и комбинированных конечных точек.

Также в ряде исследований показано, что применение ингибиторов АПФ у лиц с застойной СН, с систолической дисфункцией, после острого ИМ улучшает клиническое течение заболевания и увеличивает продолжительность жизни. Однако при этом примерно у 1/3 пациентов данный эффект носит транзиторный характер, и при длительном применении препаратов уровень АII в плазме крови повышается в сочетании с возвратом симптоматики, что отражает наличие альтернативных путей образования АII с участием химазы и катепсинов. Это послужило основанием для разработки нового подхода, основанного на блокаде рецепторов АII, который должен более полно предупреждать активацию AT_1 -R. В исследовании LIFE применение блокатора AT_1 -R валсартана сопровождалось выраженным снижением АД в 1-й год и менее выраженным — во 2-й. Однако масса ЛЖ уменьшалась непропорционально динамике АД на 2-м году терапии. Параллельно уменьшалась выраженность альбуминурии, что свидетельствует о восстановлении функции почек. Считается, что блокаторы AT_1 -R примерно на 20% более эффективно угнетают действие РАС в сравнении с ингибиторами АПФ, однако их действие сочетается с 4–5-кратным возрастанием концентрации АII в плазме крови. Возможно, поэтому при сопоставлении эффективности ингибитора АПФ каптоприла и блокатора AT_1 -R лозартана в исследовании ELITE (Evaluation of Losartan In The Elderly)-II не установлено статистически значимого различия, а при длительном наблюдении проявлялась достоверно большая летальность у лиц, получавших лозартан (280 в сравнении с 250 случаями).

Особенностью действия ингибиторов АПФ является угнетение деградации брадикинина с сохранением его вазодилаторного и антимитогенного действия. Однако ряд исследователей рассматривает этот эффект как отрицательный, поскольку он лежит в основе развития кашля — одного из важнейших побочных действий препаратов этого класса, вызывающих у некоторых пациентов их непереносимость. В то же время возрастание концентрации АII при применении блокаторов AT_1 -R сопровождается активацией рецепторов АII 2-го типа с проявлением их апоптозного действия, что способствует более выраженной регрессии ремоделирования сердца и сосудистой стенки.

В связи с тем, что каждый из классов антигипертензивных препаратов обладает индивидуальными особенностями фармакокинетики, их сочетание позволяет достичь более комплексного эффекта при уменьшении выраженности побочного действия. Так, в последнее время находят широкое применение сочетание ингибиторов АПФ с блокаторами кальциевых каналов, в частности, широко используется фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина — препарат Экватор («Рихтер Гедеон», Венгрия). Поскольку ингибиторы АПФ не позволяют полностью предупредить образование АII, то дополнительное применение амлодипина предупреждает остаточный эффект АII посредством угнетения входящего кальциевого тока. Лизиноприл как ингибитор АПФ (как уже отмечено) обладает рядом дополнительных положительных эффектов на углеводный обмен, в частности, положительно влияет на чувствительность тканей к инсулину и предупреждает развитие ИР.

Теоретически обоснованным и клинически эффективным является сочетание ингибиторов АПФ с тиазидными диуретиками, которые снижают тканевое содержание натрия и усиливают угнетение активности РАС в миокарде и сосудистой стенке. Значительно потенцируется терапевтический эффект также при сочетании ингибиторов АПФ и блокаторов AT_1 -R, при котором проявляются положительные свойства препаратов этих двух классов.

В то же время применение как ингибиторов АПФ, так и блокаторов AT_1 -R у лиц с АГ во многих случаях еще не позволяет достичь полного контроля АД, предупредить ремоделирование сердца и сосудистой стенки, вследствие чего остаются высокими частота госпитализации и летальность у лиц с застойной СН, почечной недостаточностью, диабетической нефропатией. Это в значительной степени связано со сложностью организации и недостаточно полным пониманием принципов функционирования РАС, ее роли в развитии кардиоваскулярной патологии.

Список использованной литературы

Alderman M.H., Madhavan S., Ooi W.L. et al. (1991) Association of the Renin-sodium profile with

the Risk of myocardial infarction in patients with Hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 324(16): 1098–1104.

Blendea M.C., Jacobs D., Stump C.S. et al. (2005) Abrogation of oxidative Stress improves insulin Sensitivity in the Ren-2 rat model of tissue Angiotensin II overexpression. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 288(2): E353–E359.

Bomback A.S., Klemmer P.J. (2009) Interaction of Aldosterone And Extracellular Volume in the pathogenesis of obesity-associated kidney Disease: A narrative Review. *Am. J. Nephrol.*, 30(2): 140–146.

Calhoun D.A. (2006) Aldosterone And Cardiovascular Disease: Smoke And Fire. *Circulation*, 114(74): 2572–2574.

Cooper S.A., Whaley-Connell A., Habibi J. et al. (2007) Renin-angiotensin-aldosterone System And oxidative Stress in Cardiovascular insulin Resistance. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 293(4): H2009–H2023.

Devereux R.B., Pickering T.G., Harshfield G.A. et al. (1983) Left Ventricular Hypertrophy in patients with Hypertension: importance of blood pressure Response to Regularly Recurring Stress. *Circulation*, 68(3): 470–476.

Dzau V.J. (2001) Theodore Cooper Lecture: Tissue Angiotensin And pathobiology of Vascular Disease: A unifying Hypothesis. *Hypertension*, 37(4): 1047–1052.

Harrison D.G., Guzik T.J., Lob H.E. (2011) Inflammation, Immunity, And Hypertension. *Hypertension*, 57(2): 132–140.

Hodroj W., Legedz L., Foudi N. et al. (2007) Increased insulin-stimulated Expression of Arterial Angiotensinogen And Angiotensin type 1 receptor in patients with type 2 diabetes mellitus And Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27(3): 525–532.

Kamide K., Rakugi H., Nagai M. et al. (2004) Insulin-mediated Regulation of the endothelial Renin-angiotensin System And Vascular Cell growth. *J. Hypertens.*, 22(1): 121–127.

Kidambi S., Kotchen J.M., Grim C.E. et al. (2007) Association of Adrenal Steroids with Hypertension And the metabolic Syndrome in blacks. *Hypertension*, 49(3): 704–711.

MacKenzie S.M., Fraser R., Connell J.M., Davies E. (2002) Local Renin-angiotensin Systems And their interactions with Extra-adrenal Corticosteroid production. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 3(4): 214–221.

Messerli F.H., Beevers D.G., Franklin S.S., Pickering T.G. (2003) beta-Blockers in Hypertension—the Emperor Has no Clothes: An open letter to present And prospective Drafters of new guidelines For the treatment of Hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 16(10): 870–873.

Muller D.N., Shagdarsuren E., Park J.K. et al. (2002) Immunosuppressive treatment protects Against Angiotensin II-induced Renal Damage. *Am. J. Pathol.*, 161(5): 1679–1693.

Nagase M., Yoshida S., Shibata S. et al. (2006) Enhanced Aldosterone Signaling in the Early nephropathy of Rats with metabolic Syndrome: possible Contribution of Fat-derived Factors. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 17(12): 3438–3446.

Pischnon T., Gorman C.J., Hotamisligil G.S. et al. (2004) Plasma Adiponectin levels And Risk of myocardial infarction in men. *JAMA*, 291(14): 1730–1737.

Serner G.G., Boddi M., Cecioni I. et al. (2001) Cardiac Angiotensin II Formation in the Clinical Course of Heart Failure And Its Relationship with left Ventricular Function. *Circ. Res.*, 88(9): 961–968.

Sowers J.R., Frohlich E.D. (2004) Insulin And insulin Resistance: impact on blood pressure And Cardiovascular Disease. *Med. Clin. North. Am.*, 88(1): 63–82.

Whaley-Connell A., Habibi J., Wei Y. et al. (2009) Mineralocorticoid Receptor Antagonism Attenuates glomerular Filtration barrier Remodeling in the transgenic Ren2 rat. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 296(5): F1013–F1022.