

УДК 616.12-008.313-085.225.2:577.175.852

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЛОКАДЫ ЭФФЕКТОВ АНГИОТЕНЗИНА II И ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

*Е.С. Пелеса*

Кафедра госпитальной терапии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В данной статье освещена роль ангиотензина II в ренин-ангиотензиновой системе. Рассмотрены возможные пути и клиническое значение блокады эффектов ангиотензина II, а также перспективы ингибирования системы ангиотензина в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, мерцательной аритмии.*

**Ключевые слова:** ренин-ангиотензиновая система, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, мерцательная аритмия.

*The article concentrates on angiotensin II role in the renin-angiotensin system. It also deals with the possible ways of angiotensin effects block, their clinical value as well as the prospects of angiotensin system inhibition in cardiovascular diseases prevention including atrial fibrillation.*

**Key words:** rennin-angiotensin system, angiotensin-converting-enzyme inhibitor, angiotensin receptor blockers, atrial fibrillation.

Изучение ренин-ангиотензиновой системы (РАС), одной из важнейших гуморальных систем нашего организма, не утратило своей актуальности до настоящего времени. Несмотря на то, что эта система была впервые описана около ста лет назад, она все еще является центром важных клинических исследований [11]. Многие уже известно, но с каждым шагом развития современной науки открываются все новые и новые горизонты в изучении компонентов этой системы, а также их роли в развитии целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Перспективным остается изучение путей блокады неблагоприятных эффектов ангиотензиновой системы и стимулирование ее положительного влияния на физиологические процессы.

Организм человека является сложной саморегулирующейся системой. Нормальное функционирование клеток организма возможно только при постоянстве состава окружающей их жидкостной среды (внутриклеточной жидкости) [3]. Поддержание постоянства внутренней среды организма получило название гомеостаза. Гомеостаз (греч. homoios – подобный, тот же самый; stasis-состояние, неподвижность) – относительное динамическое постоянство внутренней среды (крови, лимфы, тканевой жидкости) и устойчивость основных физиологических функций (кровообращения, дыхания, терморегуляции, обмена веществ и т.д.) организма человека и животных. Регуляторные механизмы, поддерживающие физиологическое состояние или свойства клеток, органов и систем целостного организма на оптимальном уровне, называются гомеостатическими.

Особенно важным является гомеостаз физико-химических констант внеклеточной жидкости организма. Системы гомеостаза сложны, к ним прежде всего, относится система выделения, представленная экскреторной функцией почек. Обычно считается, что основной функцией почек является выделение из организма конечных продуктов обмена веществ. Однако почкам принадлежит и другая очень важная функция – гомеостаз физико-химических констант жидкостей организма. Кроме того, почки обладают и своеобразной эндокринной функцией, которая осуществляется системой ре-

нин-ангиотензин. Анатомической основой этой системы является юкстагломерулярный аппарат (ЮГА), клетки которого выделяют в кровь фермент ренин [3].

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет кардинальную роль в регуляции многих параметров сердечно-сосудистой системы, включая поддержание артериального давления (АД), посредством ее многочисленных эффектов на кровеносные сосуды, почки, сердце, надпочечники и головной мозг [7]. Кроме того, именно эта система играет одну из ключевых ролей в развитии ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Более чем столетний опыт изучения этой, по-видимому, одной из главных гормональных систем человека, позволил определить основные терапевтические мишени, воздействие на которые открывает новые возможности в предупреждении или значительном замедлении развития целого ряда патологических процессов [1]. Успехи в лечении больных с артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и достаточно хорошие ближайшие перспективы в предупреждении многих сердечно-сосудистых проблем, связаны с воздействием на РАС. Поэтому совсем не случайно, что современная наука все более детально и с завидным энтузиазмом изучает различные компоненты РАС в контексте сердечно-сосудистой патологии. И это направление оказалось самым плодотворным в плане целенаправленного создания новых групп лекарственных препаратов.

В настоящее время более правильным будет назвать ренин-ангиотензиновую систему двухкомпонентной, состоящей из системной и локальной РАС. Как известно, ангиотензин II является конечным продуктом каскада реакций РААС и обладает весьма многообразными эффектами [4].

Системная (циркулирующая) РАС. Основная роль в этой системе принадлежит ангиотензину II (АТ II). Классически он рассматривается как системный или циркулирующий гормон. Ангиотензин II действует как мощный вазоконстриктор, регулируя как функциональные, так и структурные изменения миокардиальной и сосудистой тканей. Благодаря одновременной стимуляции высвобож-

дения других гормонов, он увеличивает реабсорбцию натрия и воды, симпатическую и надпочечниковую активность.

Ангиотензин I (АТ I) – предшественник АТ II – вырабатывается из ангиотензиногена под влиянием ренина. Ренин – протеолитический фермент, образующийся в клетках юстагломерулярного аппарата почки. Его высвобождение регулируют различные факторы, в том числе изменения АД, электролитного баланса, почечного кровотока, симпатическая активность, АТ II, простагландины и другие.

Ангиотензин II формируется из своего предшественника ангиотензина I (АТ I) под влиянием активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Подобная активность АПФ, кроме эндотелия сосудов легких, также выявлена и в эндотелии сосудов других бассейнов и в других органах и тканях, включая миокард. АТ II быстро гидролизуется как в тканях, так и в кровотоке в ангиотензин III и другие пептидные фрагменты.

Именно эти представления о РАС легли в основу создания такого класса лекарственных средств как ингибиторы АПФ.

За прошедшие тридцать лет блокада ренин-ангиотензинового каскада с помощью иАПФ занимает одну из лидирующих позиций в лечении артериальной гипертензии и предотвращении сердечно-сосудистых осложнений [7].

иАПФ конкурентно блокируют превращение АТ I в АТ II путем снижения активности циркулирующего и тканевого АПФ. Кроме того, они снижают секрецию альдостерона и вазопрессина, активность симпатической нервной системы и трофические эффекты ангиотензина. Однако эти препараты не влияют на эффекты АТ II, опосредованные активацией рецепторов АТ-1 и АТ-2, и не взаимодействуют напрямую с другими звеньями РАС [6, 13]. Наконец, иАПФ способны тормозить активность кининазы II и тем самым увеличивать уровень брадикинина в крови. Это приводит к выделению NO и вазоактивных простагландинов (простаглицлина и простаглицлина E<sub>2</sub>). В настоящее время блокирование АПФ в плазме представляется менее значимым при хроническом приеме ингибиторов, чем их воздействие на фермент в тканях различных органов (сосудистой стенке, почках, сердце). Именно это действие и определяет эффективность иАПФ [16].

В зависимости от группы, к которой присоединяется атом цинка в молекуле, иАПФ разделяют на три типа: с сульфгидрильной, с карбоксильной и с фосфорильной группой. Поскольку механизм действия у всех иАПФ одинаков, их основные эффекты являются класс-специфичными. Значительные различия существуют в отношении способности связываться с АПФ в тканях, а также по фармакокинетическим свойствам. Все это теоретически может выражаться различиями в уровне накопления в тканях организма и в клинической эффективности. Это положение не получило практических подтверждений, и в настоящее время считается, что все ингибиторы одинаково хорошо снижают артериальное давление. При выборе препарата следует руководствоваться результатами крупных клинических исследований, где тот или иной препарат продемонстрировал свою эффективность.

Локальная (тканевая) РАС. В последнее время получены несомненные доказательства того, что в различных тканях и органах имеются свои локальные или тканевые РАС [10]. С помощью иммуногистохимических методов все компоненты РАС, а именно, ангиотензиноген, ренин, АПФ, АТ I и АТ II были обнаружены в органах, участвующих в регуляции сердечно-почечного гомеостаза: почках, надпочечниках, мозге, сердце и кровеносных сосудах.

Предназначение тканевой и циркулирующей РАС оказалось различным. Так, если циркулирующая РАС регулирует краткосрочные (мгновенные) эффекты сердечно-сосудистого гомеостаза (вазоконстрикция, повышение АД, выделение альдостерона), то тканевые РАС «управляют» сосудистым тонусом через такие длительно действующие механизмы, как рост клеток, и состоянием органа через гипертрофию, например, миоцитов. Предполагается, что локальные РАС являются ответственными или принимают самое активное участие в развитии таких патологических процессов, как атеросклероз, гипертрофия и фиброз [10]. Такие современные представления о функционировании РАС, несомненно, предрасполагают к ее дальнейшему изучению и совершенствованию методов воздействия на нее.

Открытие локальных (тканевых) РАС показало, что наработка АП может осуществляться альтернативными локальными ферментными системами независимо от ренина и АПФ [12]. АТ II может превращаться из ангиотензиногена под действием тканевого активатора плазминогена, катепсина G, тонина. Кроме того, переход АТ I в АТ II может происходить под влиянием не только АПФ, но и других сериновых протеаз – химаз. В различных тканях и органах преобладает или классический (через АПФ), или альтернативный путь образования АТ II. Например, в правых отделах сердца доминирует образование АТ II через АПФ, в то время как в левых отделах – через химазный путь. Подобным образом в кровеносных сосудах АТ II генерируется в адвентиции, во многом определяющей «жесткость» сосуда, в основном, через химазный путь, а в эндотелии наблюдается одинаковая активность двух путей образования АТ II [8].

Каким образом опосредуется влияние ангиотензина II на ткани? Описано по меньшей мере четыре рецептора ангиотензина II: АТ<sub>1</sub>, АТ<sub>2</sub>, АТ<sub>3</sub>, АТ<sub>4</sub>. И это стало важным этапом в изучении РАС. Фармакологические исследования показали, что через АТ-1 опосредуются фактически все известные эффекты АТ II.

Наиболее изучены первые два рецептора.

АТ-2-рецепторы широко представлены в тканях плода, но их экспрессия падает после рождения. Функциональное предназначение этого подтипа не совсем ясно. Предполагают, что при определенных патологических состояниях (ХСН, постинфарктное заживление) может происходить реэкспрессия этих рецепторов [5]. Функциональная роль АТ-2 рецепторов изучена недостаточно хорошо. Возможно, что через их стимуляцию опосредуются прямо противоположные реакции: вазодилатация, подавление пролиферации, апоптоз [5].

АТ-1-рецепторы распределены в различных органах (кровеносные сосуды, сердце, симпатичес-

кая нервная система, головной мозг), и их функциональные характеристики зависят от их локализации. Через эти рецепторы осуществляется прямое инотропное действие и увеличение симпатической активности с развитием аритмий.

Таким образом, условно можно выделить несколько видов эффектов АТ II: гемодинамические, пролиферативные и прочие. По-видимому, удельный вес перечисленных эффектов различен, тем не менее, все они должны учитываться при анализе действия АТ II.

Гемодинамические эффекты заключаются в системной вазоконстрикции и росте АД, что зависит также и от стимулирующего действия АТ II на другие прессорные системы. Повышается сопротивление кровотоку преимущественно на уровне эфферентных артериол почечных клубочков, следствием чего является повышение гидравлического давления в клубочковых капиллярах. Кроме того, повышается проницаемость клубочковых капилляров (увеличение размеров клубочкового фильтра). Увеличивается сократимость миокарда.

Пролиферативные эффекты выражаются в гипертрофии и гиперплазии кардиомиоцитов, фибробластов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток артериол, что сопровождается уменьшением их просвета. В почках происходит гипертрофия и гиперплазия мезангиальных клеток.

АТ II обуславливает высвобождение норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервов, повышается активность центрального звена симпатической нервной системы. АТ II увеличивает синтез альдостерона, который вызывает задержку натрия и увеличение экскреции кальция. Увеличивается также высвобождение вазопрессина, что ведет к задержке в организме воды. Существенно, что АТ II ингибирует активатор плазминогена и способствует высвобождению мощнейшего прессорного агента – эндотелина I. Указывают и на цитотоксическое действие на миокард, и, в частности, увеличение образования супероксид-аниона, который может окислять липиды и инактивировать оксид азота. Необходимо отметить участие АТ II в стимуляции атерогенеза путем нарушения функции эндотелия, активации моноцитов, угнетения апоптоза, повышения агрегации тромбоцитов и тромбообразования, повышения захвата ХС ЛНП. Таким образом, спектр действия АТ II весьма многообразен, в связи с чем возможности снижения его действия в организме (естественно, при повышенном образовании этой субстанции) имеют исключительно большое значение.

Снижение образования АТ II с помощью ингибиторов АПФ (иАПФ) нашло широкое применение в практике, однако эта возможность не затрагивает неАПФ-зависимые пути образования АТ II и является неполной. Кроме того, неселективно ослабляется действие АТ II на все типы рецепторов к этой субстанции. В частности, уменьшается действие АТ II на рецепторы АТ-2 (рецепторы второго типа), через которые осуществляются совсем иные свойства АТ II (антипролиферативные и вазодилатирующие), оказывающие блокирующее действие в отношении патологического ремоделирования органов-мишеней. Как известно, выделяется несколько типов рецепторов к АТ II, значение которых ясно не до конца. Так, через рецепторы

четвертого типа (АТ-4) осуществляется влияние некоторых продуктов распада АТ II (ангиотензина 3-8) на процессы тромбообразования.

Известно, что при длительном применении иАПФ (как, впрочем, и иных антигипертензивных препаратов) возникает эффект «ускользания», выражающийся в снижении его действия на нейрого르몬ы (восстанавливается синтез альдостерона и ангиотензина), так как постепенно начинает активизироваться не АПФ-зависимый путь образования АТ II.

Учитывая все вышесказанное, был разработан новый класс антигипертензивных препаратов, являющихся селективными блокаторами (антагонистами) АТ-1-рецепторов и не оказывающих прямого влияния на кининовую систему. Вследствие блокады АТ-1-рецепторов снижается повышенное АД за счет уменьшения вазоконстрикции, освобождения альдостерона и катехоламинов, реабсорбции натрия и воды. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов оказались не только эффективными антигипертензивными препаратами, но они по данным экспериментальных и клинических работ, так же, как ингибиторы АПФ, улучшают почечную функцию при диабетической нефропатии, уменьшают гипертрофию миокарда левого желудочка и улучшают показатели центральной гемодинамики при ХСН [9].

Однако БАР предположительно могут иметь и иной спектр действия по сравнению с ингибиторами АПФ. Дело в том, что высвобождение ренина контролируется по принципу обратной отрицательной связи АТ-1-рецепторами на клетках юкстагломерулярного аппарата: когда рецептор стимулируется, ренин ингибируется. Блокада этих рецепторов с помощью БАР препятствует ингибированию ренина, его концентрация увеличивается, и это приводит к генерации большего количества АТ II. Таким образом, при увеличенной продукции АТ II, в условиях блокады АТ-1-рецепторов, создаются условия для стимуляции рецепторов АТ-2. Это, как уже отмечалось ранее, может привести к таким желательным эффектам, как вазодилатация и подавление пролиферации через повышенный синтез оксида азота (NO) и систему брадикинина.

Подобные характеристики действия БАР могут оказаться весьма полезными для предупреждения развития ранних этапов атеросклеротического поражения сосудов и структурных изменений сердечной и почечной тканей [15].

В последнее время предметом активных исследований является защитное действие иАПФ и БАР на структурное и, возможно, электрическое ремоделирование предсердий, а также влияние на электрические каналы.

В настоящее время накоплено много сведений о неблагоприятном влиянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при мерцательной аритмии (МА) [14]. Целый ряд исследований проводится в этом направлении. Так, в исследовании LIFE (Влияние лозартана на уменьшение частоты конечных точек при гипертонии) показано значимое уменьшение частоты МА в группе пациентов, лечившихся лозартаном по сравнению с группой пациентов, лечившихся ателололом. Установлено, что БАР уменьшают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, а также риск инсульта у больных с

артериальной гипертонией и анамнезом МА. В исследовании LIFE изучали действие БАР у пациентов с гипертрофией ЛЖ, в то время как другие исследования оценивали действие ингибиторов АПФ в общей популяции больных АГ.

МА ассоциируется с плохим прогнозом у больных, перенесших инфаркт миокарда. В ретроспективном исследовании действия ингибиторов АПФ на развитие МА в группе из 1577 пациентов с синусовым ритмом и ФВЛЖ < 35% после перенесенного инфаркта миокарда, ингибиторы АПФ уменьшали частоту возникновения мерцательной аритмии на 55% по сравнению с плацебо (с 5,3 до 2,8%). В подисследовании SOLVD, включающем 391 пациента со средней ФВЛЖ < 30%, среди пациентов, которые получали иАПФ, показано уменьшение частоты возникновения мерцательной аритмии в течение 2,9±1,0 лет наблюдения (5,4 против 24% в группе плацебо). иАПФ более эффективны в качестве средства профилактики (при сохраненной ФВЛЖ). Лечение иАПФ ассоциировалось с уменьшением частоты госпитализаций и смертности. Таким образом, показано, что ингибирование системы ангиотензина оказывает защитное действие в плане МА у пациентов с гипертонией и гипертрофией ЛЖ, перенесших инфаркт миокарда с последующей дисфункцией ЛЖ и хронической СН. Действие проявляется наиболее часто у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [14]. Однако результаты должны быть подтверждены в проспективных клинических исследованиях, так как частота МА не являлась предусмотренной конечной точкой указанных ретроспективных исследований.

Среди возможных механизмов противоаритмического действия иАПФ и БАТ при МА рассматриваются следующие механизмы:

1) улучшение внутрисердечной гемодинамики и уменьшение растяжения предсердий;

2) подавление фиброза, индуцированного ангиотензином II;

3) прямое модулирующее действие на ионные каналы.

Морфологические, физиологические, биохимические данные о роли ЮГА позволили говорить о существовании особого механизма в нефроне, направленного на осуществление гомеостатической функции почек и регуляции деятельности каждого нефрона. ЮГА почки объединяет функцию кровообращения и выделения. Появление в последние годы многих лекарственных соединений, избирательно действующих на биохимические превращения продуктов ЮГА, позволяет целенаправленно корректировать нарушения системы ренин-ангиотензин при лечении больных с различными сердечно-сосудистыми проблемами.

Таким образом, в современной кардиологии активно используются не только блокаторы ангиотензин-превращающего фермента, но и постепенно внедряются селективные антагонисты рецепторов ангиотензина II. Такая селективность характеризует препарат как избирательно действующий на ренин-ангиотензиновую систему и обладающий меньшими побочными эффектами. В настоящее время достаточно перспективным и актуальным является изучение роли антагонистов рецепторов ангиотензина II в профилактике мерцательной арит-

мии у больных с кардиальной патологией и артериальной гипертензией, в частности. Клиническое противоаритмическое действие ингибиторов АПФ и БАР может быть опосредовано предотвращением структурного ремоделирования, а также прямым модулирующим действием на ионные каналы. Несомненно, что исследования блокады эффектов ангиотензина II, направленные на профилактику пароксизмов мерцательной аритмии у больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью, являются не только интересными, но и актуальными, способными улучшить и расширить терапевтические возможности при мерцательной аритмии.

### Литература

1. Карпов, Ю.А. Столетний юбилей открытия ренина / Ю.А. Карпов // Клиническая фармакология и терапия. - 1998. - №8. - С. 46-49.
2. Карпов, Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: обновление нового направления терапии в современной кардиологии / Ю.А. Карпов // Русский медицинский журнал. - 2000. - №5.
3. Лебедев, А.А. Система ренин-ангиотензин / А.А. Лебедев // Саратовский обозревательный журнал. - 1998. - №3. - С. 35-40.
4. Сидоренко, Б.А. Блокаторы АТ1 -ангиотензиновых рецепторов / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский // Москва. - 2001. - с.200.
5. Angiotensin receptors / T. Unger [et al.] // J. Hypertens. - 1996. - Vol. 14, №5. - P. 95-103.
6. Brown, N.J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors / N.J. Brown, D.E. Vaughan // Circulation. - 1998. - Vol. 97. - P. 1411-1420.
7. Burnier, M. Pathophysiological and clinical implications of AT(1) and AT(2) angiotensin II receptors in essential hypertension / M. Burnier // Drugs. - 2002. - Vol. 62, №1. - P. 21-29.
8. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart / H. Urata [et al.] // J. Clin. Invest. - 1993. - Vol. 91. - P. 1269-1281.
9. De Gasparo, M. Does blockade of angiotensin II receptors offer clinical benefits over inhibition of angiotensin-converting enzyme? / M. De Gasparo, N. Levens // Pharmacol. Toxicol. - 1998. - Vol. 82. - P. 257-271.
10. Dzau, V. The renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure / Arch. Inter. Med. - 1993. - Vol. 153. - P. 937-942.
11. Farmer, J.A. Renin-angiotensin system and ASCVD / J.A. Farmer // Curr. Opin. Cardiol. - 2000. - Vol. 15, №3. - P. 141-150.
12. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications / V. Dzau [et al.] // J. Hypertens. - 1993. - Vol. 11, №3. - P. 11-18.
13. Jakson, E.K. Renin and angiotensin / E.K. Jakson, J.C. Garrison / Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. / J.G. Hardman [et al.] // New York. - 2001; 809-41.
14. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation / J.R. Ehrlich [et al.] // Eur. Heart J. - 2006. - Vol. 27. - P. 512-518.
15. Sigare, H.M. The subtype-2 (AT2) angiotensin receptor regulates renal cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate and AT1 receptor-mediated prostaglandin E2 production in conscious rats / H.M. Sigare, R.M. Carei // J. Clin. Invest. - 1996. - Vol. 97. - P. 1978-1982.
16. The relevance of tissue ACE: manifestations in mechanistic and endpoint data / V. Dzau [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2001. - Vol. 88. - P. 1-20.

### Resume

#### CLINICAL VALUE OF ANGIOTENSIN II EFFECTS BLOCK AND POSSIBILITIES OF ATRIAL FIBRILLATION PREVENTION

Pelesa E.S.

Grodno State Medical University

Renin-angiotensin system is recognized as important in the development of cardiovascular diseases. Success in treatment of arterial hypertension, sustained heart failure, short outlook in the cardiovascular problem prevention including atrial fibrillation is connected with the influence on this system.

The article deals with both the effects of angiotensin II and possible ways of its effects block. Clinical values of angiotensin system inhibition, future prospects in atrial fibrillation prevention are also mentioned here.

Поступила 31.01.07