

# Фиброз и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Реалии и перспективы

**О.М. Драпкина, Ю.С. Драпкина**

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Драпкина О.М. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением кардиологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; Драпкина Ю.С. — студентка Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

**Контактная информация:** Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Москва, Россия, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Драпкина Оксана Михайловна).

## Резюме

Фиброз миокарда играет одну из ключевых ролей в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является ключевым регулятором сосудистого тонуса, гомеостаза натрия и воды, а также ответа организма на повреждение тканей. Действие ангиотензина II (АТ II) опосредуется, в основном, через рецепторы к АТ II 1-го типа. Вместе с ангиотензинпревращающим ферментом АТ II представляет собой «классическую» ось регуляции РААС. В сердце при хронической перегрузке давлением происходит активация экспрессии генов проколлагена и синтеза коллагена, что приводит к избыточному накоплению коллагена и фиброзу и гипертрофии миокарда. При этом миокардиальный фиброз развивается под воздействием как гемодинамических, так и негемодинамических факторов. Применение агентов, блокирующих активность РААС, может иметь антифибротическую направленность. Доказательная база в отношении применения лозартана внушительна. Возможно, в основе некоторых положительных эффектов лежит антифибротическое действие молекулы лозартана.

**Ключевые слова:** фиброз, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, лозартан, гипертрофия левого желудочка, коллаген, фибробласты.

## Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system activity. Reality and future prospects

**O.M. Drapkina, Yu.S. Drapkina**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Corresponding author:** I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, V.Ch. Vasilenko Propedeutics Department, 1-1 Pogodinskaya st., Moscow, Russia, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, the Chief of the Cardiology Department at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University).

## Abstract

Myocardial fibrosis plays a key role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is the key regulator of vascular tone, potassium and water homeostasis, and response to the tissue damage. The effects of angiotensin II are mediated by 1 type angiotensin II receptors, together with angiotensin-converting enzyme, forming the «classical regulation axis» of RAAS. At chronic high cardiac afterload the genes of procollagen and collagen synthesis are overexpressed leading to the increased production of collagen, fibrosis and myocardial hypertrophy. Both hemodynamic and non-hemodynamic factors affect fibrosis development. RAAS blockers are suggested to have antifibrotic activity. There is a strong evidence of losartan efficiency that can be, at least, partly mediated by antifibrotic activity.

**Key words:** fibrosis, renin-angiotensin-aldosterone system, losartan, left ventricular hypertrophy, collagen, fibroblasts.

*Статья поступила в редакцию: 22.10.12. и принята к печати: 29.10.12.*

Фиброз миокарда играет одну из ключевых ролей в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Фиброз миокарда может вызывать периваскулярную компрессию, снижающую коронарный резерв и ведущую к ишемии миокарда. Другое общеизвестное последствие фиброза — снижение эластичности миокарда, ведущее к снижению как сократительной функции, так и диастолического расслабления, как предсердий, так и желудочков [1].

Основным медиатором фиброза миокарда предсердий является трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta, TGF  $\beta$ ), синтез которого активируется ангиотензином II (АТ II), что проливает свет на связь между артериальной гипертензией и фиброзом миокарда.

*Фиброз* — патологическое разрастание волокнистой составляющей соединительной ткани различных органов. Фиброз, как правило, возникает на фоне хронического воспаления. Основными причинами, которые могут привести к развитию фиброза, служат травма, длительное облучение, реакции гиперчувствительности, инфекционные процессы. Поскольку фиброз характеризуется экспансией соединительной ткани, то для детального описания этого процесса необходимо иметь представление о строении самой соединительной ткани.

Ткани организма человека состоят не только из клеток. Часть их объема занимает внеклеточное пространство, которое заполнено сложной сетью макромолекул, составляющих внеклеточный матрикс. В состав этого матрикса входят разнообразные полисахариды и белки. Та ткань, в которой внеклеточный матрикс занимает значительно больший объем, чем клетки, и называется соединительной тканью.

В норме соединительная ткань обеспечивает:

- активный обмен метаболитами и ионами между кровью и тканями;
- подвижность трущихся поверхностей суставов (путем образования хряща, который покрывает эти поверхности);
- защиту от внешних воздействий;
- регенерацию и замещение дефектов путем стимулирования функциональной активности и пролиферации клеток ткани.

Именно в результате нарушения пролиферации и активности клеток соединительной ткани может развиваться фиброз.

*Коллаген* является основным белком соединительной ткани и составляет 30 % от общего количества белков в организме. Семейство коллагена состоит из очень сходных полиморфных белков с небольшими различиями в зависимости от их тканевой локализации. Существует 4 типа коллагена.

Коллаген 1-го, 2-го и 3-го типов — это фибриллярные белки. Из них особенно широко распространен коллаген 1-го типа. Молекулы коллагена 4-го типа встречаются только в базальной мембране, вместо фибрилл они образуют плоскую сеть, которая составляет значительную часть всей базальной мембраны.

Молекулы коллагена имеют трехспиральную структуру, состоящую из 3 полипептидных цепей, названных  $\alpha$ -цепями. Количество аминокислот в  $\alpha$ -цепях может варьировать от 600 до 3000. Чаще всего присутствуют аминокислоты пролин, глицин и гидроксипролин, хотя могут встречаться и другие аминокислоты. Глицин — аминокислота, у которой практически нет радикала, и именно это ее свойство обеспечивает плотность укладки 3 полипептидных цепей.

Весь процесс от начала образования полипептидных молекул на рибосомах до формирования фибрилл протекает в два этапа. Этап первый (внутриклеточный) протекает на рибосомах фибробластов соединительной ткани. В результате ряда биохимических превращений образуются 3 про- $\alpha$ -цепи, которые включаются в секреторные гранулы и поступают во внеклеточное пространство [2].

Этап второй (внеклеточный): вследствие гидролиза пептидных связей сразу в 3 цепях катализируются специфические пептидазы. В результате образуется молекула тропоколлагена, представляющего собой палочкообразную молекулу, которая далее подвергается объединению и превращается в микрофибриллу. Этот процесс получил название фибриллогенез (рис. 1).

Молекулы тропоколлагена расположены параллельными рядами. В каждом ряду может находиться несколько молекул тропоколлагена, расстояние между которыми около 35 нм. Структура фибрилл стабилизируется путем самопроизвольного формирования межмолекулярных ковалентных сшивок между группами аминокислотных остатков (рис. 2).

Ковалентные связи такого типа встречаются только в коллагене и эластине. Образование большего или меньшего числа сшивок в коллагене зависит от прочности ткани на растяжении. Размер, структуру и расположение коллагеновых фибрилл определяют клетки соединительной ткани путем экспрессии разных генов, эти гены кодируют разные типы молекул пре-про- $\alpha$ -цепей.

#### *Катаболизм коллагена*

Коллаген медленно подвергается распаду. Время его полужизни составляет недели или даже месяцы. В катаболизме молекул участвует фермент

Рисунок 1. Образование фибриллы

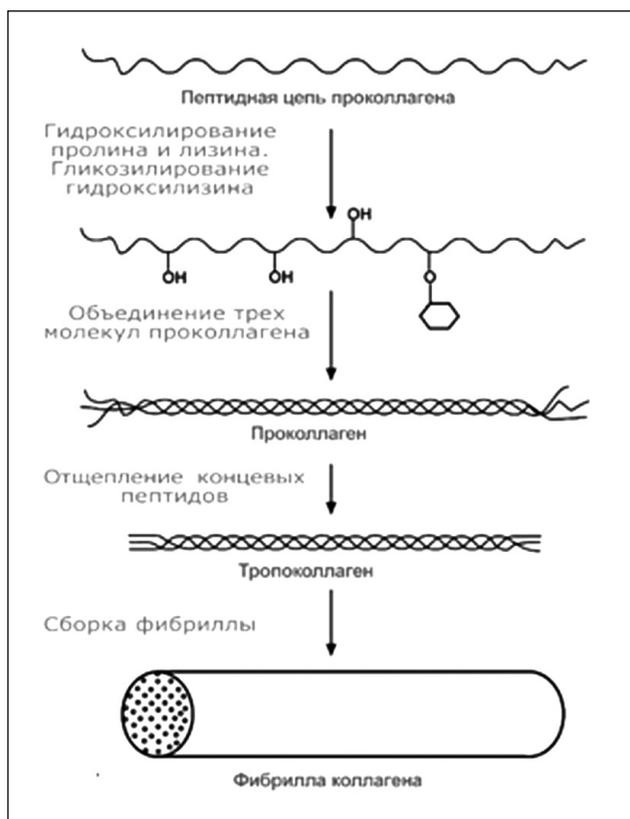
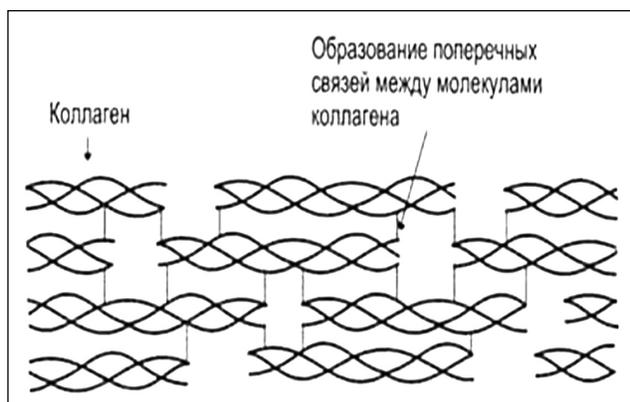


Рисунок 2. Структура молекулы тропоколлагена



коллагеназа, который гидролизует сразу 3 нити в одном и том же положении. В результате образуются растворимые пептиды, которые подвергаются расщеплению.

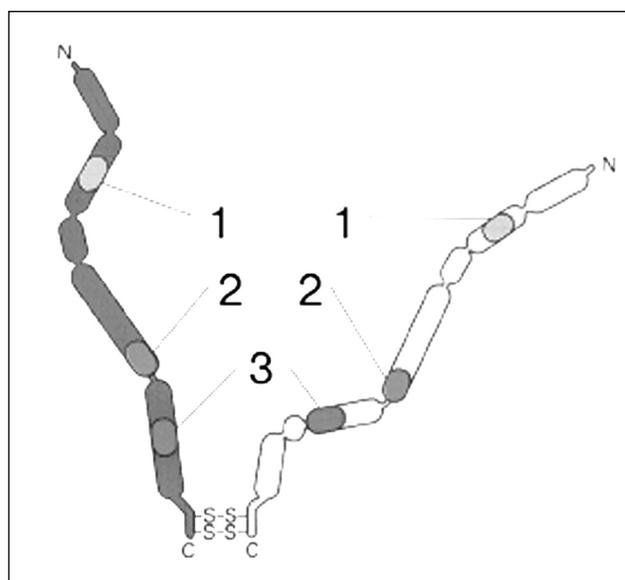
При старении: снижается скорость обмена коллагена; увеличивается количество поперечных связей между молекулами тропоколлагена; уменьшается количество связанной воды. Как следствие, увеличивается сухость кожи, изменяются механические свойства различных тканей и органов.

Другим белком, участвующим в процессе фиброза, служит фибронектин. Фибронектин — это димер, который состоит из двух субъединиц. Эти субъединицы представляют собой не что иное, как

две полипептидные цепи, которые имеют отдельные домены для связывания с другими молекулами фибронектина, коллагена, гликозаминогликанами и так далее (рис. 3). Благодаря своей структуре фибронектин может выполнять интегрирующую роль в организации межклеточного вещества, а также способствовать адгезии клеток. Фибронектин присутствует в организме человека в виде двух форм — нерастворимой и растворимой.

Фиброз миокарда может развиваться на фоне длительной перегрузки сердца, хронического воспаления, ишемии, артериальной гипертензии. При этом происходит срыв систем регуляции, и в мио-

Рисунок 3. Структура молекулы фибронектина



**Примечание:** изображены две полипептидные цепи. Они сходны, но не идентичны по своему строению. Цифрами показаны места связывания для коллагена (1), для клеток (2), для гепарина (3).

карде начинается избыточный синтез коллагена и фибронектина. В результате миокард теряет способность полноценно сокращаться, так как происходит уменьшение количества кардиомиоцитов из-за их замещения соединительной тканью [3].

Фиброз миокарда — это патологический процесс, характеризующийся разрушением нормальной структуры сердца на уровне отдельных кардиомиоцитов и дальнейшим избыточным отложением и накоплением в разрушенных кардиомиоцитах белков внеклеточного матрикса (коллагенов, фибронектинов) [3], составляющих основу соединительной ткани.

Основной клеточной формой соединительной ткани органа является фибробласт. Именно эти клетки вырабатывают волокна и основное вещество данного вида ткани. О происхождении

фибробластов в научном мире долгое время велись серьезные дискуссии и споры. Часть ученых считала, что зрелые фибробласты являются производными мезенхимальных клеток. Эти клетки способны активно секретировать компоненты внеклеточного матрикса — коллагены, фибронектины, что может способствовать образованию рубца в органе [4].

Соответственно, фибробласты образуются при пролиферации мезенхимальных клеток и их активного деления. Альтернативной точкой зрения было мнение о том, что существует еще какой-то механизм, ответственный за происхождение фибробластов. Исследователи обнаружили, что в процессе развития фиброза, эпителиальные клетки также могут вносить свой вклад в накопление зрелых фибробластов. Ведь эпителиальная ткань имеет совершенно другое строение и гистогенез, нежели соединительная ткань. Какой процесс может отвечать за переход одного вида ткани в другой? Процесс, в результате которого эпителиальные клетки приобретают фенотип мезенхимальных, получил название эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) (рис. 4).

Оказывается, ЭМП участвует в заживлении ран, а также играет решающую роль во время эмбрионального развития органов. В качестве примера можно рассмотреть переход эпителиальных клеток эндокарда в мезенхимальные клетки, которые образуют атриовентрикулярную подушку [5]. В процессе эмбриогенеза клапаны сердца являются производными именно этой подушки. Более того, из нее образуется межжелудочковая и межпредсердная перегородка.

Для описания механизмов ЭМП можно выделить несколько ключевых моментов:

1) подавление экспрессии гена E-кадгерина (E-cadherin, CDH1), участвующего в образовании плотных контактов между эпителиоцитами;

2) увеличение экспрессии генов, ответственных за мезенхимальный фенотип эпителиоцитов, таких как виментин (vimentin), гладкомышечный актин, фибронектин (fibronectin);

3) усиление клеточной подвижности вследствие активации сигнальных путей, приводящих к реорганизации цитоскелета;

4) повышение экспрессии генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы (ММП), которые участвуют в деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны.

В итоге образуются мезенхимальные клетки, которые могут синтезировать коллаген и фибронектин и впоследствии формировать рубец. Безусловно, этот процесс происходит под жестким контролем различных факторов, таких как TGF- $\beta$ , и особый костный морфогенетический белок 7. Было показано, что белок TGF- $\beta$ 1 является катализатором ЭМП и, следовательно, способствует развитию кардиального фиброза. В отличие от него, костный морфогенетический протеин 7, являясь антагонистом TGF- $\beta$ , предотвращает развитие этого процесса.

Суперсемейство TGF- $\beta$  представляет особый интерес, так как способно контролировать ЭМП. Оно насчитывает более 40 видов. К ним относится и вышеупомянутый фактор дифференцировки и роста TGF- $\beta$ , и костные морфогенетические белки. По-видимому, члены этого суперсемейства стимулируют развитие фиброза не только в сердце, но и в почках, легких и печени. Были описаны три различные изоформы TGF- $\beta$ . Наибольший интерес представляет TGF- $\beta$ 1, который отвечает за развитие фиброза в сердечно-сосудистой системе. Изначально этот белок синтезируется в неактивной форме и находится во внеклеточном матриксе. Его активация происходит под влиянием АТ II. Активный TGF- $\beta$ 1 связывается со своими рецепторами и активирует Smad2 и Smad3 — молекулы, регулирующие некоторые клеточные процессы, такие как клеточная

Рисунок 4. Схема эпителиально-мезенхимального перехода



пролиферация и апоптоз. Smad комплекс транслоцируется в ядро, чтобы регулировать транскрипцию TGF $\beta$ -индуцированных генов. Именно наличие полного аффинитета TGF- $\beta$ 1 к его рецептору приводит к развитию и прогрессированию фиброза и гипертрофии сердца.

Ученые пришли к выводу, что если заблокировать путь превращения TGF- $\beta$  белков, то появится возможность влиять на клиническую картину заболевания. Исследования показали, что при использовании антагониста TGF- $\beta$  белков процессы фиброза подвергаются постепенной регрессии. Так, было доказано, что костный белок 7, который является одним из антагонистов TGF- $\beta$  белков, действительно замедляет фиброз в сердце. Ученые проанализировали строение и структуру этого белка, так как создание препарата на его основе могло обещать хорошие результаты в лечении больных с фиброзом. Как выяснилось, этот белок состоит из коллагенсвязывающего домена Collbd [SPARC(w)], из внеклеточного кальцийзависимого белка SPARC (BM-40 или остеоонектина) и спейсерной последовательности GGS [7]. Активность главного профибротического фактора возрастает при стимуляции AT II, следовательно, снизив уровень последнего, можно уменьшить выраженность процессов фиброза в миокарде.

Известно, что РААС является ключевым регулятором сосудистого тонуса, гомеостаза натрия и воды, а также ответа организма на повреждение тканей. Основным действующим компонентом РААС считается AT II, представляющий собой пептид, состоящий из 8 аминокислот. AT II синтезируется из более длинного (10 аминокислот) и биологически неактивного предшественника — ангиотензина I, преимущественно под воздействием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Действие AT II опосредуется в основном через рецепторы к AT II 1-го типа. Вместе с АПФ AT II представляет собой «классическую» ось регуляции РААС. В течение десятилетий «классическая» ось регуляции считалась единственной биологически значимой. Однако в 1988 году с открытием ангиотензина [8–14] взгляды на РААС изменились; впервые было показано, что гидролиз ангиотензина I в гомогенате ствола мозга собаки приводит к выраженному накоплению гептапептида AT [8–14]. В 2000 году две независимые группы исследователей обнаружили и исследовали гомолог АПФ — АПФ2, участвующий в образовании ангиотензина [8–10] из AT II [9]. АПФ2 способен отщеплять аминокислоту от С-конца различных субстратов, включая ATI, ATII и другие. Важным свойством АПФ2 является его способность образовывать AT [8–14] либо непосредственно из AT II,

либо непрямым путем из ATI, первоначальным формированием промежуточного неактивного фрагмента AT [8–16] и дальнейшим его преобразованием в AT [8–16] под воздействием АПФ. Из приведенных двух путей кинетически более выгодным является путь прямого образования AT из AT II. Данное открытие во многом способствовало формированию современных представлений о РААС, согласно которым АПФ2, AT [8–15] и его предполагаемый рецептор mas представляют собой так называемую «альтернативную» ось регуляции, способную оказывать действие, противоположное действию AT II и являющуюся противовесом «классической» оси.

Было показано, что широко используемые в настоящее время препараты, воздействующие на РААС посредством ингибирования образования AT II или связывающиеся с его рецептором (АРА) приводят к повышению продукции AT [8–14]. Доказано, что селективная блокада синтеза AT II или его активности индуцирует повышение экспрессии генов АПФ2 в миокарде, а также его активности, тогда как применение комбинации ингибиторов АПФ и АРА (лозартана и лизиноприла) было связано лишь с повышением активности АПФ2 и не влияло на содержание мРНК АПФ-2. Хотя эффект ингибирования АПФ, возможно, является суммарным эффектом снижения образования AT II и метаболизма AT [11, 12], можно предполагать, что частично благоприятные эффекты, которые оказывают данные группы лекарственных средств, могут быть связаны со стимуляцией метаболизма AT II под воздействием АПФ 2 [14–16].

Представления о РААС как об исключительно циркуляторной системе в последние годы также несколько изменились. Доказано существование автономной внутриорганной РААС в различных органах, в частности, в сердце, почках, печени, поджелудочной железе. Секретируемые в этих органах различные фрагменты ангиотензина обладают разнообразными эффектами и участвуют в регуляции роста, пролиферации, апоптоза клеток, в образовании активных форм кислорода, воспалении и фиброгенезе.

#### РААС и сердце

В сердце при хронической перегрузке давлением происходит активация экспрессии генов проколлагена и синтеза коллагена, что приводит к избыточному накоплению коллагена и фиброзу и гипертрофии миокарда. При этом миокардиальный фиброз развивается под воздействием как гемодинамических, так и негемодинамических факторов. Активация РААС является одним из ключевых моментов развития миокардиального

фиброза: именно АТ II в наибольшей степени (по сравнению с другими факторами — эпидермальным фактором роста, норэпинефрином, эндотелином) оказывает влияние на изменения фибробластов, происходящие при гипертрофии миокарда [11]. Действие АТ II на миокард опосредуется через два типа рецепторов: АТ II 1-го типа и АТ II 2-го типа. Стимуляция рецепторов АТ II 1-го типа запускает процесс гипертрофии миокарда, накопления белков внеклеточного матрикса и фиброза; кроме этого, она может влиять на сократимость предсердий. Напротив, стимуляция рецепторов АТ II 2-го типа ингибирует процесс пролиферации.

Помимо классического, в сердце существует и альтернативный путь синтеза АТ II. При блокаде РААС и АПФ повышается активность химазы — сериновой протеазы, одного из компонентов внутриклеточной РААС. В результате высвобождения химазы не только поддерживается уровень АТ II, но также происходит образование ряда других субстратов — эндотелина-1, а также про-ММП-9 и про-ММП-3, которые способствуют ремоделированию ткани и развитию воспаления.

В связи с этим можно было бы предположить, что двойная блокада РААС — одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА — может оказаться эффективнее монотерапии ингибиторами АПФ, однако это не нашло подтверждения при клинических исследованиях (ONTARGET), в ходе которых было показано, что, несмотря на снижение САД на 2–3 мм рт. ст. в группе пациентов с комбинированной терапией по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию рамиприлом, ожидаемого 4–5 % снижения риска не происходило. Кроме этого, значительно возрастал риск побочных эффектов (гипотензии, обмороков, почечной дисфункции и гиперкалиемии). Данные результаты сопоставимы с результатами исследования VALIANT и некоторыми другими.

При гипертрофии левого желудочка, возникающей на фоне системной гипертензии, фиброз миокарда является фактором, определяющим дальнейшее течение заболевания.

Поскольку ренин-ангиотензиновая система способна опосредовать развитие процессов фиброза, наибольшее внимание привлекают препараты, не только снижающие артериальное давление, но также позволяющие добиться регресса миокардиального фиброза. Таким образом, одной из задач, которую в настоящее время пытаются решить исследователи — это сравнение способности различных антигипертензивных препаратов уменьшать миокардиальный фиброз.

Результаты клинических исследований неоднозначны. Существуют сообщения, указывающие на

отсутствие влияния блокаторов РААС на развитие фиброза левого желудочка. Так, в экспериментальном исследовании на мышях, у которых фиброз был индуцирован введением изопrenalина, применение каптоприла или телмисартана было неэффективно [12].

Клинические исследования пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка показали значимое снижение содержания коллагена в миокарде при терапии лозартаном (по сравнению с пациентами, получавшими терапию ателололом) [14]. В исследовании LIFE было включено 9193 пациента в возрасте 55–80 лет с эссенциальной артериальной гипертензией (АД — 150–200/95–115 мм рт. ст.) и гипертрофией левого желудочка, которые были рандомизированы на две группы и получали лозартан (50 мг в день) или ателолол (50 мг в день) в течение в среднем 4,8 года с возможностью в дальнейшем титрования препаратов для достижения целевого АД менее 140/90 мм рт. ст. В качестве первичной конечной точки рассматривали смертельный исход, инфаркт миокарда или инсульт. Несмотря на одинаковое снижение артериального давления (на 30,2/16,6 против 29,1/16,8 мм рт. ст. соответственно), в группе лозартана отмечалось выраженное снижение числа случаев инсульта — 5 против 7 % в группе ателолола [отношение шансов (ОШ) 0,87; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,63–0,89], частота случаев инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности значительно не различалась между двумя группами. Таким образом, именно снижение частоты случаев инсульта оказывало влияние на суммарную конечную точку (летальный исход, инфаркт миокарда, инсульт) — 11 против 13 % ( $p = 0,021$ ). Поскольку снижение уровня артериального давления было практически одинаковым в двух группах пациентов, была выдвинута гипотеза, что лозартан может обладать кардиопротективными свойствами и снижать риск инсульта независимо от степени снижения артериального давления.

В ходе исследования было зарегистрировано 150 новых случаев фибрилляции предсердий среди пациентов, получавших лозартан, и 221 — среди пациентов, получавших ателолол (6,8 против 10,1 случай на 1 000 человеко-лет,  $p < 0,001$ ). У пациентов, принимающих лозартан, частота новых случаев фибрилляции предсердий была на 33 % ниже. Кроме того, отмечалось, что у пациентов, получавших лозартан, в течение более длительного времени сохранялся синусовый ритм.

Таким образом, применение лозартана способствовало снижению случаев фибрилляции предсердий, уменьшению гипертрофии левого желудочка

2-й степени (умеренная) — у 73 % больных. При этом среднее систолическое артериальное давление (САД) составило  $162,3 \pm 2,4$  мм рт. ст., среднее диастолическое артериальное давление (ДАД) —  $94,2 \pm 1,3$  мм рт. ст.

Впервые на прием к врачу пришло 4377 (55,5 %) пациентов, повторно — 3581 (44,5 %) больных. Среди всех пациентов у 3661 (46 %) артериальная гипертензия сочеталась с другими заболеваниями. Так, другие заболевания сердечно-сосудистой системы имелись у 19,3 %, сахарный диабет 2-го типа — у 8,4 %, хроническая почечная недостаточность — у 6,9 %, ожирение — у 2,4 % больных. Заболевания легких были отмечены у 4,5 %, желудочно-кишечного тракта — у 1,4 %; заболевания других органов и систем (ревматические болезни, болезни обмена веществ) — у 1,5 % больных.

Средняя доза лозартана, назначаемого в исследовании, составила 50,5 мг.

В течение всего периода наблюдения (4 недели) отмечалось статистически значимое снижение как систолического (до  $135,7 \pm 3,4$  мм рт. ст. или в среднем на 26,5 мм рт. ст.), так и диастолического (до  $81,2 \pm 3,2$  мм рт. ст. или на 13,0 мм рт. ст.) артериального давления (рис. 5).

Оценка клинической эффективности проводилась по двум параметрам: уровню артериального давления при завершении исследования и развитию побочных эффектов. Результаты оценивались как:

1. **отличные** — уровень артериального давления  $\leq 140/90$  мм рт. ст. без побочных явлений;

2. **очень хорошие** — уровень артериального давления составил  $\leq 140/90$  мм рт. ст. с незначительными побочными эффектами;

3. **хорошие**, если САД снижалось как минимум на 10 мм рт. ст., а ДАД — по крайней мере на 5 мм рт. ст. без побочных явлений;

4. **удовлетворительные** — уровень артериального давления  $\leq 140/90$  мм рт. ст. или САД снизилось по крайней мере на 10 мм рт. ст., а ДАД — на 5 мм рт. ст., но было отмечено развитие умеренных побочных явлений, не приводящих к отмене препарата; либо изменение только САД по крайней мере на 10 мм рт. ст. или только ДАД по крайней мере на 5 мм рт. ст. без побочных явлений.

5. **неудовлетворительные** — уровень артериального давления  $\leq 140$  и 90 мм рт. ст., но отмечено развитие побочных явлений, ведущих к прекращению лечения; либо САД снижается менее чем на 10 мм рт. ст. и ДАД — менее чем на 5 мм рт. ст.; либо есть проявление выраженного побочного явления, ведущего к отмене терапии.

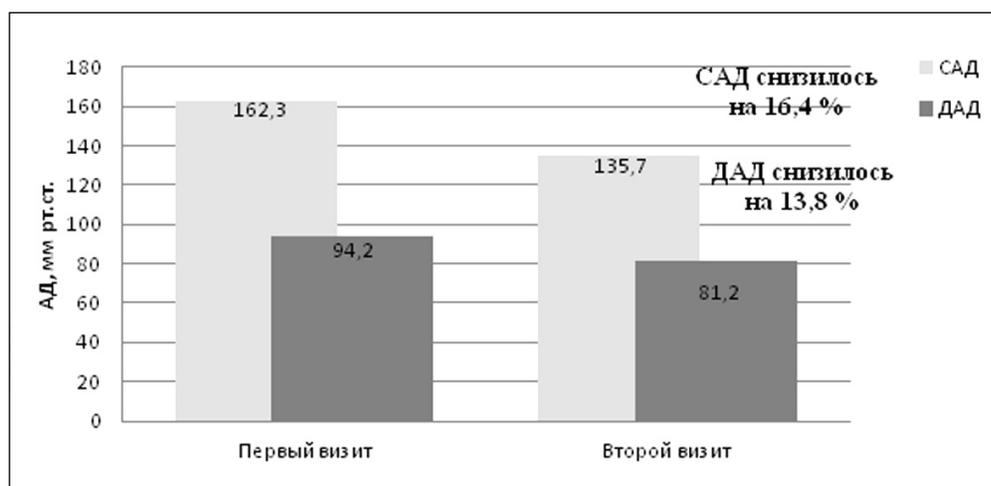
В целом к концу исследования «хорошая — отличная» общая клиническая эффективность была отмечена врачами более чем у 90 % больных, «удовлетворительная» — у 6,6 %, неудовлетворительная — в 0,4 % случаев (рис. 6).

К концу исследования 93,4 % пациентов достигли целевого уровня артериального давления ( $< 140/90$  мм рт. ст. в общей группе или  $< 130/80$  мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью и/или макропротеинурией).

Побочные эффекты были отмечены менее чем у 30 больных, что составило 1 % всех включенных в исследование больных. Среди нежелательных явлений отмечались:

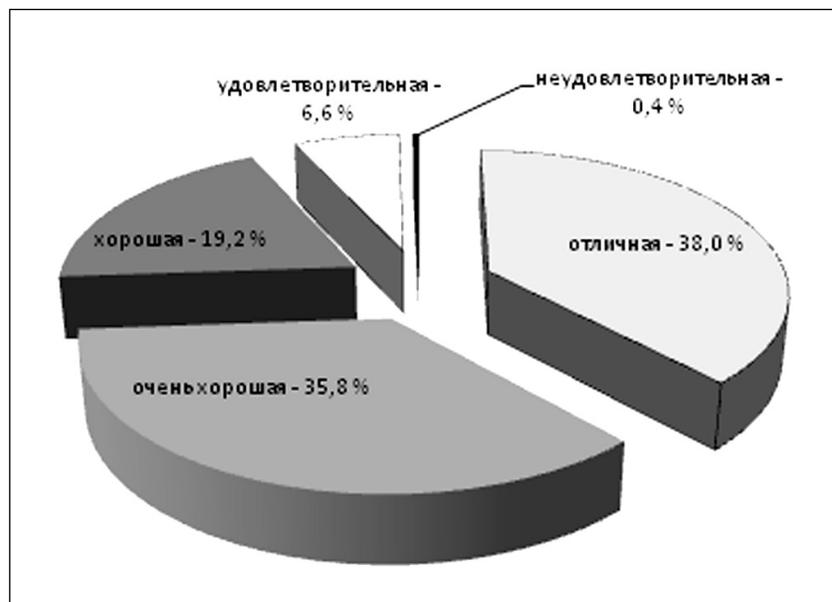
- головная боль (n = 6);
- головокружение (n = 3);
- астения (n = 2);

Рисунок 5. Снижение систолического и диастолического артериального давления в ходе исследования



Примечание: САД/ДАД — систолическое/диастолическое артериальное давление.

Рисунок 6. Общая клиническая эффективность лозартана (оценка врачей)



- тахикардия (n = 7);
- брадикардия (n = 2);
- боль в животе (n = 1);
- тошнота (n = 6).

Стоит отметить, что вышеуказанные побочные явления купировались самостоятельно без отмены препарата. Понижение артериального давления отмечалось у 3 пациентов, что потребовало уменьшения дозы препарата.

Таким образом, применение лозартана в клинической практике обеспечивает снижение риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, нефропротекцию у пациентов с сахарным диабетом, снижение числа госпитализаций по поводу утяжеления хронической сердечной недостаточности, улучшение качества жизни пациентов. Важно отметить, что лозартан — единственный из сартанов, который нейтрализует вызванное тиазидными диуретиками увеличение уровней мочевой кислоты в сыворотке крови. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови является независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых причин и коррелирует с развитием нефроангиосклероза. Исследование ЭФФЕКТ доказало эффективность и безопасность применения лозартана (Лориста) у пациентов с мягкой и умеренной АГ в течение четырех недель. Кроме того, остается привлекательной для клиницистов безопасностью применения лозартана, что делает препарат незаменимым помощником в борьбе с артериальной гипертензией.

#### Выводы

Антифибротический эффект АРА активно изучается. Поскольку процессы фиброгенеза не специфичны, перспектива применения агентов, влияющих на активность РААС, может быть полезна для предотвращения фиброза в сердце, печени, почках и легких.

#### Конфликт интересов. Драпкина О.М.

являлась научным куратором исследования ЭФФЕКТ. Драпкина Ю.С. заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов.

#### Литература

1. Díez J., González A., López B., Querejeta R. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* — 2005. — Vol. 2, № 4. — P. 209–216.
2. Биохимия: Учебник для вузов / Под ред. Северина Е.С. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. — 784 с. / *Biochemistry: Textbook / Ed. by Severin E.S.* — M.: GEOTAR-Media, 2007. — 784 p. [Russian].
3. Franzke C.W., Bruckner P., Bruckner-Tuderman L. Collagenous transmembrane proteins: recent insights into biology and pathology // *J. Biol. Chem.* — 2005. — Vol. 280, № 6. — P. 4005–4008.
4. Hoppe H.J., Reid K.B. Collectins — soluble proteins containing collagenous regions and lectin domains — and their roles in innate immunity // *Protein Sci.* — 1994. — Vol. 3, № 8. — P. 1143–1158.
5. Boot-Handford R.P., Tuckwell D.S. Bioessays. Fibrillar collagen: the key to vertebrate evolution? A tale of molecular incest // 2003. — Vol. 25, № 2. — P. 142–151.
6. Di Lullo G.A., Sweeney S.M., Korkko J., Ala-Kokko L., San Antonio J.D. Mapping the ligand-binding sites and disease-associated mutations on the most abundant protein in the human, type I collagen // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, № 6. — P. 4223–4231.

7. Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24, № 21. — P. 1965–1991.

8. Schiavone M.T., Santos R.A., Brosnihan K.B., Khosla M.C., Ferrario C.M.; Release of vasopressin from the rat hypothalamo-neurohypophysial system by angiotensin-(1–7) heptapeptide // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 1988. — Vol. 85, № 11. — P. 4095–4098.

9. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9 // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87, № 5. — P. E1–E9.

10. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111, № 20. — P. 2605–2610.

11. Iwami K., Ashizawa N., Do Y.S., Graf K., Hsueh W.A. Comparison of ANG II with other growth factors on Egr-1 and matrix gene expression in cardiac fibroblasts // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 1996. — Vol. 270, № 6, Pt. 2. — P. H2100–H2107.

12. Okada M., Kosaka N., Hoshino Y., Yamawaki H., Hara Y. Effects of captopril and telmisartan on matrix metalloproteinase-2 and -9 expressions and development of left ventricular fibrosis induced by isoprenaline in rats // *Biol. Pharm. Bull.* — 2010. — Vol. 33, № 9. — P. 1517–1521.

13. Brilla C.G. Regression of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease: diverse effects of various antihypertensive drugs // *Cardiovasc. Res.* — 2000. — Vol. 46, № 2. — P. 324–331.

14. Ciulla M.M., Paliotti R., Esposito A. et al. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis. Results of a randomized trial // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110, № 5. — P. 552–557.

15. Bataller R., Brenner D.A. Hepatic stellate cells as a target for the treatment of liver fibrosis // *Semin. Liver Dis.* — 2001. — Vol. 21, № 3. — P. 437–451.

16. Russo F.P., Alison M.R., Bigger B.W. et al. The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130, № 6. — P. 1807–1821.