

ВЛИЯНИЕ АЛЬДОСТЕРОНА И ЕГО АНТАГОНИСТОВ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Е.С. Яцкевич, В.А. Снежицкий

УО "Гродненский государственный медицинский университет", Гродно, Беларусь

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым видом аритмии. За последние годы установлена первостепенная роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патофизиологии ФП. Позже роль альдостерона в патогенезе ФП и влиянии его антагонистов на патогенетическое лечение ФП начала рассматриваться через влияние на структурное remodelирование сердца вследствие такого нарушения ритма. Под структурными изменениями в предсердиях понимают расширение их размеров и увеличение процессов фиброза. В литературе появляется всё больше сведений о влиянии антагонистов минералокортикоидов на электрофизиологию и структуру миокарда, включая remodelирование, вызванное ФП. Целью данного обзора является изучение влияния альдостерона и его антагонистов на структурное remodelирование миокарда при ФП.

Ключевые слова: remodelирование миокарда, фибрилляция предсердий, альдостерон, антагонисты альдостерона.

Следует признать, что ФП до сих пор остается серьезной и нерешенной проблемой. Актуальность обусловлена тем, что у большинства пациентов ФП неуклонно прогрессирует с развитием персистирующей или постоянной формы на фоне эволюции основного заболевания. В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП - от бессимптомных форм до необратимой тяжелой аритмии. Предпринимались попытки замедлить или остановить прогрессирование ФП, которое может быть следствием основного ССЗ или естественного течения самой аритмии, однако успехи в этой области ограничены.

Распространенность ФП в общей популяции составляет 1-2%; и этот показатель, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет [2]. Частота случаев ФП увеличивается с возрастом - от <0,5% в возрасте 40-50 лет до 5-15% в возрасте 80 лет [3]. Так, многоцентровые исследования выявили, что распространенность этой патологии составляет около 0,5% в возрасте до 60 лет, после 60 лет - 5%, после 75 лет - более 10%, причем ФП чаще регистрируется у мужчин [2, 3].

Пароксизмы ФП составляют более 1/3 госпитализаций по поводу нарушений ритма сердечной деятельности. В настоящее время ФП наиболее часто ассоциируется с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), артериальной гипертензией (АГ).

В качестве патогенетических механизмов рассматриваются острые или хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические процессы.

Все указанные факторы способны привести к структурному remodelированию предсердий, посредством которого развивается и прогрессирует ФП. Ее патогенез связан с комплексом изменений ткани миокарда предсердий - электрическим, структурным, сократительным remodelированием [25], в том числе со вторичными изменениями левого предсердия (ЛП), обусловленными remodelированием левого желудочка (ЛЖ) под действием перегрузки давлением.

Морфологическим субстратом remodelирования являются процессы, происходящие на всех уровнях структурной организации сердца. Это активация определенных участков генома, молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, клинически выражающиеся в изменениях размера, формы и функциональных возможностей сердца в ответ на действие патологического фак-

тора. На процесс сердечного remodelирования влияют гемодинамические условия, нейрогормональная активация и ряд других факторов, которые в настоящее время активно изучаются.

Структурное remodelирование при ФП характеризуется дилатацией и фиброзом предсердий, накоплением повышенного количества соединительной ткани, разъединяющей отдельные миоциты. Фиброз является субстратом механизма *micro-re-entry*, кругового движения волны возбуждения в миокарде предсердий [16].

После начала ФП в разное время отмечаются изменения электрофизиологических свойств, механической функции и ультраструктуры предсердий, которые имеют разные патофизиологические последствия [25].

Известно, что развитие ФП приводит к электрофизиологическим и клеточным изменениям в предсердии, что, в свою очередь, способствует сохранению ФП, а в дальнейшем вызывает электрофизиологическое remodelирование [7]. Установлено, что электрофизиологическое remodelирование влияет на частые случаи раннего срыва ритма и на возобновление ФП [24]. Основными характеристиками этого процесса является укорочение рефрактерного периода с увеличенной дисперсией, снижение уровня адаптации, нарушение проводимости по предсердию [30]. Основными клеточными механизмами, лежащими в основе укорочения рефрактерного периода, являются подавление тока ионов кальция через каналы L-типа и усиление поступления ионов калия в клетки [24].

Укорочение рефрактерного периода предсердий - существенная причина персистирования пароксизмальной ФП. Чрезмерная нагрузка на миоциты предсердий во время эпизодов фибрилляции через экспрессию генов в предсердных ионных каналах и активацию нейрогуморальных механизмов может запускать механизм структурного remodelирования [11].

Любые органические заболевания сердца могут вызывать медленное, но прогрессирующее структурное remodelирование желудочков и предсердий. Оно, в свою очередь, приводит к электрической диссоциации мышечных пучков и неоднородности проведения, что способствует развитию и сохранению ФП. Этот электро-анатомический субстрат вызывает появление множественных небольших очагов циркуляции возбуждения, которые стабилизируют аритмию [16].

Кроме того, структурное и электрофизиологическое ремоделирование взаимосвязаны: гипертрофия и дилатация левых отделов сердца могут ускорять электрофизиологическое ремоделирование, и наоборот [25], однако причины этих результатов остаются неясными. В этой связи вопрос влияния электрофизиологического и структурного ремоделирования сердца на развитие ФП является актуальным и требует изучения.

РААС и ФП

К настоящему моменту накоплено большое количество данных о том, что в формировании такой своеобразной "кардиомиопатии предсердий" большое значение имеет активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Вазоконстрикция и задержка жидкости, направленные на поддержание артериального давления, - эффекты активации РААС, которые, повышая постнагрузку, увеличивают внутрижелудочковое давление, тем самым неблагоприятно влияя на процессы ремоделирования.

Роль альдостерона в ремоделировании миокарда.

Повышенная продукция альдостерона, как следствие активации РААС, стимулирует синтез коллагена фибробластами, а также может играть роль в гибели кардиомиоцитов [18].

Альдостерон - минералокортикоид, который преимущественно синтезируется клубочковой зоной коркового вещества надпочечников из дезоксикортикостерона ферментом митохондриального цитохрома р450 альдостеронсинтетазой (CYP11B2). Ген альдостеронсинтетазы картирован в хромосоме 8q22. Он располагается рядом с геном 11 β -гидроксилазы (CYP11B1) [4].

Вместе с тем, за последние годы сформировалось представление о том, что альдостерон синтезируется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, эндотелии сосудов и оказывает свое действие непосредственно в месте синтеза [8, 9, 10]. Показано, что рецепторы к альдостерону экспрессированы на миокардиоцитах, эндотелиальных клетках, фибробластах сердца человека. Посредством активации этих рецепторов альдостерон увеличивает синтез коллагена и вызывает пролиферацию фибробластов [9]. В опытах на крысах доказано, что миокардиальный фиброз обусловлен усиленной продукцией коллагена I и III типов, стимулируемой сочетанным действием альдостерона и ангиотензина II. В культуре взрослых фибробластов сердца альдостерон через кортикоидные рецепторы I-го типа стимулирует синтез коллагена [5]. Кроме того, альдостерон индуцирует процессы локального воспаления в эндотелии средних и мелких венечных сосудов и периваскулярных зонах миокарда. Альдостерон увеличивает экспрессию мессенджерной РНК ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в миокардиоцитах, определяя локальное образование ангиотензина II в миокарде [23]. Альдостерон увеличивает количество рецепторов ангиотензина II I-го типа в сердечно-сосудистой системе и потенцирует эффекты (РААС) [8]. В периферических сосудах альдостерон вызывает нарушение целостности эндотелия, создавая предпосылки к гипертрофии стенки сосудов и прогрессированию атеросклероза.

Таким образом, получены убедительные доказательства роли альдостерона в процессах структурных изменений сердца и сосудов, что имеет особое значение при ремоделировании сердечно-сосудистой системы у больных с АГ, ИМ, ПК, ХСН.

Недавние экспериментальные исследования указывают, что постоянное воздействие высоких доз альдосте-

рона или активация рецепторов к нему могут индуцировать повреждение миокарда независимо от повышения артериального давления [29]. Эти исследования на животных продемонстрировали, что постоянное воздействие альдостерона вызывает воспалительные процессы, которые приводят к фиброзу миокарда [10] и могут быть предотвращены удалением надпочечников или применением антагонистов альдостерона [8].

Антагонисты альдостерона в терапевтической практике

Способность антагонистов альдостерона замедлять темпы ремоделирования миокарда показана в клинических и многоцентровых рандомизированных исследованиях: спиронолактон, альдактон, эплеренон (в дозах 12,5; 25; 50 мг/сут) способствуют уменьшению гипертрофии и дилатации ЛЖ, увеличению ФВ, толерантности к физической нагрузке, уменьшают количество желудочковых экстрасистол высоких градаций, снижают частоту суправентрикулярной тахикардии [12, 19].

Снижение синтеза альдостерона происходит также при назначении препаратов, ингибирующих эффекты РААС (иАПФ, β -адреноблокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина II). Однако на определенном этапе приема иАПФ происходило восстановление уровня альдостерона к исходному - наступал эффект "ускользания". Этот феномен может быть связан с наличием двух альтернативных путей синтеза ангиотензина II - зависимого от АПФ и не зависимого от АПФ. При кратковременном применении иАПФ блокируется первый путь образования ангиотензина II и его эффекты, связанные с синтезом альдостерона. При длительном использовании иАПФ происходит активация второго пути синтеза ангиотензина II с частичным восстановлением его эффектов [15]. Кроме того, при длительной блокаде ангиотензинзависимого синтеза альдостерона его секреция усиливается посредством активации контррегуляторных факторов: адренокортикотропного гормона, антидиуретического гормона, дофамина, серотонина. Поэтому назначения только иАПФ для снижения альдостеронзависимых эффектов недостаточно, и для более полного уменьшения патологических влияний избытка альдостерона требуется одновременное назначение иАПФ и антагонистов альдостерона [17].

Учитывая тот факт, что повышенная концентрация альдостерона при ССЗ ассоциируется с появлением и развитием разноплановых осложнений, блокада повышенной продукции альдостерона должна рассматриваться в качестве важного терапевтического подхода в предупреждении ремоделирования миокарда и профилактики прогрессирования ХСН, нарушений ритма, внезапной смерти.

Антагонисты альдостерона при ФП

ФП часто отягощает течение АГ, ретроспективные исследования сообщили об увеличении распространенности этой аритмии у пациентов с первичным альдостеронизмом [13]. Относительный риск для возникновения такого нарушения ритма у пациентов с данной патологией по сравнению с пациентами с АГ был 12.1, 4.9, и 6.6 [22], соответственно, в трех различных исследованиях. Кроме того, хирургическое лечение первичного альдостеронизма в сочетании со спиронолактоном уменьшало частоту пароксизмов ФП, которая была сопоставима у пациентов с первичной АГ [26].

Многие исследования доказывают, что блокаторы рецепторов РААС имеют преимущества по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов в

предотвращения ФП [27]. Это утверждение позволило выявить способность ангиотензина II снижать процессы воспаления и фиброза миокарда при ФП [18]. Как было описано выше, многочисленными эксперименты демонстрируют, что альдостерон, подобно ангиотензину II, вызывает воспаление и фиброз миокарда [9]. На основании на этих предположений, были разработаны клинические исследования с целью изучения эффектов антагонистов альдостерона на повторное возникновение ФП. Открытое проспективное рандомизированное исследование SPIR-AF trial включало пациентов, имевших в анамнезе ФП как минимум 4-летней давности, получавших лечение, которое включало спиронолактон (25 мг/день) только с бета-блокатором или бета-блокатор плюс эналаприл, соответственно. [17] Первичный результат оценивался по частоте рецидивов ФП и был значительно менее частым в группе пациентов, получавших спиронолактон, чем у тех, лечение которых ограничивалось только бета-блокатором или комбинацией бета-блокатора с эналаприлом. Это исследование является первым, указывающим на пользу применения антагонистов альдостерона в предотвращении рецидивов ФП. Предыдущие исследования проводились у пациентов с ХСН, и показали, что антагонисты альдостерона уменьшают риск длительно существующих нарушений ритма, в т.ч. ФП [28]. Определенный полиморфизм, связанный с деятельностью альдостерон-синтазы, увеличивает частоту возникновения ФП [6].

Позже исследования связи альдостерона с предсердными аритмиями были проведены как в клинической практике, так и в исследованиях *in vitro*.

Tsai и др. измерили уровень альдостерона и экспрессию белков стероидогенеза в ткани предсердий, которая была получена хирургическим путём у пациентов с ФП или без таковой [20]. Никакого различия в уровнях содержания альдостерона в ткани предсердий не было найдено между пациентами с или без ФП, тогда как у пациентов с ФП было выявлено увеличение количества рецепторов к альдостерону по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. Это наблюдение приводит к гипотезе, что возможные эффекты альдостерона в предсердиях не зависят от количества гормона, который продуцируется локально, но зависят от увеличенного количества рецепторов к нему в предсердной ткани.

В экспериментах *in vitro* на предсердных миоцитах тайваньские исследователи продемонстрировали, что экспрессия рецепторов к альдостерону увеличивается при длительно существующей электрической деполяризации. В этих исследованиях, ко-инкубация со спиронолактоном уменьшала изменения, вызванные в предсердиях вследствие воздействия альдостерона, указывая на вовлечение рецептор-зависимых процессов. Эти результаты представляют важный шаг к пониманию клеточных и электрофизиологических механизмов, которые могли бы лежать в основе благоприятного воздействия спиронолактона в предотвращении случаев ФП [4, 14]. Результаты вызывают большой интерес: могут ли антагонисты альдостерона уменьшить также кардиоэмболический риск.

Заключение

Таким образом, альдостерон способствует развитию гипертрофии миокарда и фиброза. Поэтому антагонисты альдостерона являются эффективными при многих ССЗ, противодействуя неблагоприятным эффектам этого гормона на миокард. Доказанное кардиопротективное действие у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и первичным альдостеронизмом свидетельствует о

возможности использования этих препаратов у пациентов с диастолической дисфункцией, гипертрофией ЛЖ вследствие АГ. Однако место антагонистов альдостерона при ФП ещё окончательно не определено. Дальнейшие клинические испытания препаратов этой группы позволят определить необходимость их включения в протоколы терапии.

Литература

1. Влияние различных доз верошпирона на постинфарктное ремоделирование левого желудочка / А.И.Дядык [и др.] // Укр. мед. часопис. - 2003. - № 2. - С. 79-83.
2. Джанашия, П.Х. Основные причины и принципы лечения фибрилляции предсердий / П.Х.Джанашия, З.С. Шогенов // Медицинский вестник 2005. - № 26. - Т.333 - С. - 15-34.
3. Диagnoстика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М., 2005. - С.1-28.
4. Aldosterone antagonists and the heart / P. Milliez [et al.] // Am J Cardiovasc Dis. - 2012. - Vol. 2(1). - P. 50-57
5. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart / R. Rocha [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2002. - Vol. 283. - P. 1802-1810.
6. Aldosterone synthase gene polymorphism as a determinant of atrial fibrillation in patients with heart failure / O.Amir [et al.] // Am J Cardiol. - 2008. - Vol. 102. - P. 326-329.
7. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role on inflammation and oxidative stress / Korantzopoulos P. [et al.] // Int. J. Cardiol. - 2003. - Vol. 91. - P. 75-79.
8. Bauersachs, J. Aldosterone antagonism in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure / J.Bauersachs, D.Fraccarollo // Minerva Cardioangiol. - 2003. - Vol. 51. - P. 155-164.
9. Brilla, C.G. Aldosterone-mediated stimulation of collagen synthesis in cultured cardiac fibroblasts / C.G. Brilla, G.Zhou, K.T. Weber // J. Hypertension. - 1992. - Vol.10. - P. 7.
10. Brilla, C.G. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis / C.G. Brilla, K.T.Weber // J. Lab. Clin. Med. - 1992. - Vol. 120. - P. 893-901.
11. Brilla, C.G. The concept of cardioreparation: Part 1. Pathophysiology of remodelling / C.G.Brilla, R.R. Murphy // J. Cardiovasc. Rick. - 1996. - Vol. 3. - P. 281-285.
12. Cardiac damage prevention by eplerenone: comparison with low sodium diet or potassium loading / D.V. Martinez [et al.] // Hypertension. - 2002. - Vol. 39. - P. 614-618.
13. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment / C. Catena [et al.] // Arch Intern Med. - 2008. - Vol. 168. - P. 80-85.
14. John J.N., Ferrari R., Sharpe N. et al. // J. Coll. Cardiol. [Amer.]. - 2000. - Vol. 35. - P. 569-582.
15. Dahlstrom, U. Captopril and spironolactone therapy in patients with refractory congestive heart failure / U.Dahlstrom, E.Karlsson // Curr. Ther. Res. - 1992. - Vol. 51. - P. 235-248.
16. Delcayre, C. Molecular mechanisms of myocardial remodelling. The role of aldosterone / C.Delcayre, B.Swynghedauw // J. Mol. Cell. Cardiology. - 2002. - Vol. 34. - P. 1577-1584.
17. Effect combined spironolactone-? blocker ± enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study) / R. Dabrowski [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2010. - Vol. 206. - P. 1609-1614.
18. Ehrlich, J.R. Role of an angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence / J.R.Ehrlich, S.H.Hohnloser, S.Nattel // Eur. Heart J. - 2005. - Vol. 27, № 5. - P. 512-518.
19. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / B. Pitt [et al.] // N Engl J Med. - 2003. - Vol. 348. - P. 1309-1321.
20. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation / C.T.Tsai

[et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2010. - Vol. 55. - P. 758-770.

21. Korantzopoulos, P. Aldosterone signaling in atrial fibrillation. Another piece in the puzzle of atrial remodeling / P. Korantzopoulos, J.A.Goudevenos // J. Am. Coll. Cardiol. - 2010. - Vol. 55. - P. 771-773.

22. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / D.M. Lloyd-Jones [et al.] // Circulation 2004. - Vol. 110. - P. 1042-1046.

23. Marney, A.M. Aldosterone and endorgan damage / A.M. Marney, N.J.Brown // Clin Sci. - 2007. - Vol. 113. - P. 267-278.

24. Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation / L.Yue [et al.] // Circ. Res. - 1999. - Vol. 84. - P. 776-784.

25. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal / U.Schotten [et al.] // Physiol. Rev. - 2011. - Vol. 91. - P. 265-325.

26. Relationship between atrial histopathology and atrial fibrillation after coronary bypass surgery / G.Mariscalco [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 2006. - Vol. 131. - P. 1364-1372.

27. Risk for incident AF in patients receiving antihypertensive drugs / B.A. Schaer [et al.] // Ann Intern Med. - 2010. - Vol. 152. - P. 78-84.

28. Spironolactone reduced arrhythmia and maintained magnesium homeostasis in patients with congestive heart failure / X. Gao [et al.] // J Card Fail. - 2007. - Vol. 13. - P. 170-177.

29. Steichen, O. Cardiovascular complications in patients with primary hyperaldosteronism: a controlled cross-sectional study / O. Steichen, L. Amar, P.F.Plouin // J Hypertens. - 2010. - Vol. 28. - P. 301.

30. Van Wagoner, D.R. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation/ D.R. Van Wagoner // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2003. - Vol. 14. - P. 803-809.

THE INFLUENCE OF ALDOSTERONE AND ITS ANTAGONISTS ON MYOCARDIAL REMODELING IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

E.S. Yatskevich, V.A. Snezhitskiy

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia in man. Over the past years importance of the renin-angiotensin-aldosterone system in AF pathophysiology has been recognized. Lately the role of aldosterone in AF pathophysiology and mineralocorticoid receptor (MR) antagonism in "upstream" AF treatment has been discussed with special regards concerning the effects on AF-induced structural remodeling. The structural changes that define this structural remodeling include atrial dilatation and increasing atrial fibrosis. However, there is more and more evidence that mineralocorticoid antagonists also influence atrial electrophysiology and, respectively, AF-induced electrical remodeling. The aim of this work is to study the influence of aldosterone and its antagonists on myocardial structural remodeling in AF.

Key words: myocardial remodeling, atrial fibrillation, aldosterone, aldosterone antagonists.

Поступила 25.09.2012