

Актуальные проблемы фармакотерапии хронической сердечной недостаточности*

Е.В. Резник, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков

Новые направления лечения сердечной недостаточности и новые группы препаратов Блокада нейрогуморальных систем

Прямые ингибиторы ренина. Блокада нейрогуморальных систем имеет большое значение в лечении сердечной недостаточности (СН). Первичную роль в работе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ренин. В исследовании ALOFT изучалось добавление к стандартной терапии перорального прямого ингибитора ренина алискирена у 302 больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Лечение алискиреном способствовало значительному снижению концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) по сравнению с таковой у пациентов, получавших плацебо, и оказывало другие благоприятные влияния на нейрогуморальные системы, например, вызывало снижение экскреции альдостерона с мочой, что предполагало дополнительное к эффекту ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) действие препарата [77]. Однако в исследовании SPIRE, в котором участвовало 820 больных с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), развившейся через 2–8 нед после перенесенного инфаркта миокарда, не выявлено благоприятного влияния алискирена в течение 26–36 нед на ремоделирование ЛЖ или клинические исходы заболевания по сравнению со стандартной терапией [62, 100].

В настоящее время проводятся крупномасштабные исследования алискирена ASTRONAUT и ATMOSPHERE, в которых планируется установить, возможно ли заменить или дополнить ИАПФ алискиреном у больных ХСН [35, 61, 62].

Ингибиторы вазопептидаз. Теоретически клиническим преимуществом по сравнению с ИАПФ у больных ХСН

могут обладать ингибиторы вазопептидаз. Первый препарат из этой группы, омапатрилат, блокирует три фермента: ангиотензинпревращающий, аминопептидазу Р и неприлизин [84]. Однако он часто вызывает аллергические реакции, поэтому не рекомендован к применению [62]. Другим ингибитором вазопептидаз является LCZ696. Это препарат новой группы ингибиторов рецепторов ангиотензина и неприлизина. Препараты этой группы оказывают действие одновременно как антагонисты рецепторов к ангиотензину II и ингибируют неприлизин. Блокада неприлизина снижает распад натрийуретических пептидов и может увеличивать их сосудорасширяющее, натрийуретическое и другие положительные влияния [43, 95]. В настоящее время проводится крупномасштабное исследование PARADIGM-HF для оценки влияния LCZ696 по сравнению с эналаприлом на комбинированную конечную точку – сердечно-сосудистую смертность и частоту госпитализаций по поводу СН [62].

Антагонисты рецепторов вазопрессина. Другой нейрогормон, который тесно связан с РААС, – это вазопрессин, или антидиуретический гормон. Антагонист V2-рецепторов вазопрессина – толваптан может усиливать диурез без выведения электролитов. В ряде исследований отмечен мощный акваретический эффект без повреждения почек у больных с острой декомпенсацией СН при лечении толваптаном [37]. В исследовании SALT показано, что этот препарат эффективен и безопасен у больных с СН и гипонатриемией. В исследовании EVEREST, включавшем более 4000 больных, госпитализированных по поводу СН, у пациентов, получавших толваптан по крайней мере в течение 60 дней, снижалась масса тела и уменьшалась выраженность клинической симптоматики СН по сравнению с показателями группы контроля, но благоприятного влияния на смертность, в том числе от сердечно-сосудистых причин, и частоту госпитализаций по поводу СН не выявлено [38, 57, 62, 93]. Неселективный антагонист V1a- и V2-рецепторов вазопрессина кониваптан менее изучен [59, 96]. По-видимому, антагонисты вазопрессина могут найти свою нишу в лечении больных с выраженной СН, рефрактерной к диуретикам, персистирующей гиперволемией и выраженной гипонатриемией [12, 80].

Помимо использования новых групп препаратов, блокирующих нейрогуморальные системы, другим подходом к осуществлению блокирования нейрогуморальных систем является расширение внедрения уже имеющихся препаратов. Так, назначение антагонистов РААС при СН часто огра-

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Елена Владимировна Резник – канд. мед. наук, ассистент.

Геннадий Ефимович Гендлин – профессор.

Геннадий Иванович Сторожаков – профессор, акад. РАН, зав. кафедрой.

* Окончание. Начало см. "Атмосфера. Новости кардиологии". 2011. № 3. С. 11–16.

ничивает гиперкалиемию. Лечение гиперкалиемии, например, с помощью натрия полистирена сульфата (sodium polystyrene sulfonate) трудно использовать в течение длительного времени, кроме того, при этом может увеличиваться концентрация натрия в организме. RLY5016 – неадсорбируемый перорально назначаемый калийсвязывающий полимер, – по-видимому, оказывает минимальное влияние на желудочно-кишечный тракт и не приводит к замене калия на натрий и развитию гипернатриемии. В исследовании PEARL-HF 105 больным с СН и гиперкалиемией в анамнезе, потребовавшей отмены блокаторов РААС (или β -адреноблокаторов (β -АБ)), или с хронической болезнью почек и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² рандомизированно назначали RLY5016 или плацебо в течение 4 нед. У больных, получавших RLY5016, была меньше концентрация калия в сыворотке крови и реже встречалась гиперкалиемию, чем в группе контроля, и им чаще удавалось назначать спиронолактон в целевой дозе. Но при этом у них более часто наблюдались гипокалиемия и гипомагниемия, которые могут приводить к развитию аритмий и внезапной смерти, таким образом, окончательно влияние этой терапии на клинические исходы необходимо оценить в более крупных исследованиях [62, 89].

Урежение частоты сердечного ритма

Выявление существенного снижения частоты госпитализаций и увеличения выживаемости под влиянием β -АБ вызвало многочисленные дискуссии о возможных механизмах этого влияния. Было выдвинуто предположение, что по крайней мере частично это связано со снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС). Ивабрадин, селективный ингибитор тока I_f , приводит к снижению ЧСС без другого непосредственного воздействия на сердечно-сосудистую систему. В исследовании SHIFT изучали влияние ивабрадина на фоне оптимальной отработанной медикаментозной терапии у больных ХСН II–III функционального класса (ФК) по NYHA, которые были госпитализированы по поводу СН в течение предшествующих 12 мес и имели синусовый ритм с ЧСС по крайней мере 70 в 1 мин. Лечение ивабрадином способствовало значительному снижению частоты первичной конечной точки – сердечно-сосудистой смертности или частоты госпитализаций по поводу ухудшения СН, главным образом за счет последней. В исследовании не выявлено значительного снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, хотя отмечалось снижение смертности, связанной с СН. Было показано уменьшение эффективности ивабрадина у больных, имевших меньшую исходную ЧСС (<77 в 1 мин) и принимавших более высокие дозы β -АБ, но данные по эффективности препарата у 26% больных, получавших полные дозы β -АБ, еще не представлены. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что благоприятные эффекты ивабрадина в исследовании SHIFT связаны со снижением ЧСС [102, 103]. Имеет ли этот препарат дополнительные преимущества по сравнению с использованием полной дозы β -АБ, неизвестно [62].

Положительные инотропные препараты

Улучшение сократительной способности сердца ослабляет нейрогуморальную активацию и ремоделирование желудочков, которые приводят к прогрессированию СН. Однако в отношении многочисленных пероральных агонистов β -адренорецепторов (например, ксамотерола) и ингибиторов фосфодиэстеразы (например, милринона, эноксимона) в клинических исследованиях выявлено их неблагоприятное влияние или отсутствие благоприятного влияния [79].

Левосимендан, инотропный и вазодилатирующий препарат с большим количеством механизмов действия (такими как сенситизация кальция, активация K^+ -АТФ-каналов и, возможно, ингибирование фосфодиэстеразы), изучался в нескольких исследованиях при внутривенном использовании у больных острой СН (ОСН). Было выявлено благоприятное гемодинамическое и клиническое влияние препарата, хотя в то же время отмечалось некоторое увеличение частоты предсердных и желудочковых аритмий и смертности [21, 78]. Nieminen et al. рандомизированно назначали перорально 1 или 2 дозы левосимендана или плацебо 307 больным ХСН III–IV ФК по NYHA и наблюдали их в течение не менее 180 дней лечения. В результате у пациентов было выявлено уменьшение концентрации NT-proBNP и улучшение некоторых показателей качества жизни, но не наблюдалось благоприятного влияния на первичные конечные точки, а именно на переносимость физических нагрузок, ухудшение клинической симптоматики и смертность в течение 60 дней. Кроме того, общая смертность составила 11% в группе левосимендана и 6% в группе контроля [83].

В последнее время в клинических исследованиях изучается новый препарат истароксим, улучшающий сократительную способность миокарда путем ингибирования Na^+/K^+ -АТФазы, подобно действию дигоксина, и стимуляции кальциевых каналов саркоплазматической сети (SERCA2a). Дополнительная активация каналов SERCA2a теоретически может улучшать диастолическую функцию и уменьшать потенциальные побочные эффекты повышения внутриклеточной концентрации кальция. В нескольких работах изучали внутривенное применение истароксима. В одной из них было обследовано 120 больных, госпитализированных по поводу ОСН. Было выявлено, что при лечении истароксимом снижается давление заклинивания легочных капилляров и улучшается диастолическая функция миокарда ЛЖ [36]. Обнадежило отсутствие гипотензии и аритмий на фоне лечения истароксимом, которые часто затрудняют назначение лекарственных препаратов при ОСН. В настоящее время разрабатываются пероральные инотропные препараты с таким механизмом действия [62].

Активаторы сердечного миозина – новый класс препаратов, которые прямо воздействуют на работу актин-миозиновых мостиков [28, 68]. Селективный активатор сердечного миозина – омекамтив мекарбил связывается с каталитическим доменом миозина, который увеличивает

скорость перехода миозина в актин-связанное состояние. В исследовании, включавшем здоровых добровольцев и больных ХСН, было подтверждено, что этот препарат увеличивает продолжительность систолы, что приводит к увеличению ударного объема и фракции укорочения со снижением объемов желудочков. Для решения вопроса о возможности и безопасности широкого внедрения этого препарата необходимы дальнейшие исследования [62].

Коррекция анемии

У больных ХСН часто встречаются дефицит железа и сопутствующая анемия, что неблагоприятно влияет на прогноз [47, 53]. В исследовании FAIR-HF было показано улучшение клинической симптоматики, увеличение переносимости физических нагрузок и повышение качества жизни у таких больных при внутривенном назначении препаратов железа (ferric carboxymaltose) [13]. В настоящее время проводится исследование по изучению возможности коррекции анемии с помощью препаратов, стимулирующих гемопоэз (например, дарбэпоэтин альфа в исследовании RED-HF), и результаты его ожидаются с нетерпением [62, 75].

Новые вазодилататоры

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5А (такие как силденафил) селективно тормозят гидролиз цГМФ, который является важной сигнальной молекулой при СН, играющей роль в развитии миокардиальной дисфункции, патологического ремоделирования и легочной гипертензии. Результаты ряда небольших исследований показали, что ингибиторы фосфодиэстеразы-5А улучшают переносимость физических нагрузок, гемодинамические показатели, качество жизни у больных с систолической ХСН. В настоящее время проводится набор пациентов в исследование по изучению этого класса препаратов (RELAX) у больных СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [62].

Несиритид

Продолжается изучение несиритида – синтетической формы мозгового натрийуретического пептида, одобренной FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США) для лечения острой декомпенсации СН. Несиритид вызывает расширение вен, артерий и коронарных сосудов, уменьшает пред- и постнагрузку на сердце, что приводит к увеличению сердечного выброса без инотропного влияния.

В экспериментальных исследованиях показано благоприятное воздействие несиритида на почки [99]. Однако у больных ХСН диуретическое действие препарата было менее выраженным, чем у здоровых лиц. Скорость клубочковой фильтрации не увеличивалась под его влиянием даже у пациентов, у которых этот препарат оказывал натрийуретическое и диуретическое действие [69, 106]. Воздействие несиритида на почечный плазматок, диурез и экскрецию натрия было сравнимо с эффектом плацебо [106].

В недавно завершенном исследовании FUSION II не выявлено значительного влияния несиритида (инфузии 1–2 раза в неделю на протяжении 12 нед) на прогноз и качество жизни у больных с тяжелой СН ($n = 900$, у 600 из них СКФ была <60 мл/мин), но отмечено его влияние на почки – повышение уровня креатинина сыворотки на $0,5$ мг/дл (44 мкмоль/л) [67, 108].

Анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований, выполненный Sackner-Bernstein et al., показал, что риск смерти в течение 30 дней был более высоким в группе больных, леченных несиритидом, чем в группе плацебо. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом пилотном исследовании Peacock et al. продемонстрировали безопасность применения несиритида при острой декомпенсации СН. По сравнению с группой плацебо у больных, леченных несиритидом, вероятность повторной госпитализации в течение 30 дней была на 57% меньше, а продолжительность повторной госпитализации в 2,6 раза короче. При метаанализе данных семи крупных рандомизированных контролируемых исследований Arora et al. установили, что относительный риск смерти в течение 30 и 180 дней в группах несиритида и плацебо достоверно не различался [93]. Следовательно, необходимы дальнейшие крупномасштабные плацебоконтролируемые исследования для окончательного определения места несиритида в лечении больных с кардиоренальной дисфункцией.

Разрабатываемые подходы к нефропротекции

Многообещающим подходом к улучшению функционального состояния почек у больных ХСН может быть использование антагонистов V2-рецепторов вазопрессина (см. выше), блокаторов A1-рецепторов аденозина, блокаторов рецепторов к эндотелину, препаратов эритропоэтина.

Как отмечалось выше, у больных ХСН наблюдается повышение уровня аденозина в плазме, который снижает коронарный кровоток и экскрецию натрия. Селективные блокаторы A1-рецепторов аденозина (BG9719, KW-3902 – ролофиллин) повышают диурез и натрийурез. В исследовании Gottlieb et al. эти препараты при назначении вместе с фуросемидом увеличивали мочевыведение, оказывая нефропротективное действие (СКФ не изменялась по сравнению с показателем при использовании плацебо и не уменьшалась, как при изолированном назначении фуросемида) [39–41]. Влияние блокаторов A1-рецепторов аденозина на прогноз у больных ХСН в настоящее время продолжают изучать.

Недавно появился многообещающий лекарственный препарат тезосентан, блокатор рецепторов к эндотелину, возможное нефропротективное действие которого еще предстоит изучить [104].

Было показано, что растворимые активаторы гуанилатциклазы (BAY 58-2667, цинацигуат, и HMR1766, атисцигуат) также снижают пред- и постнагрузку и повышают сердечный выброс у крыс с СН, увеличивают экскрецию натрия с сохранением клубочковой фильтрации [59].

“Немедикаментозная” терапия ХСН

В российских рекомендациях 2007 и 2009 годов в разделе о немедикаментозных методах лечения большое место отводится нутритивной поддержке у больных ХСН, при этом оговаривается, что доказанность ее применения соответствует лишь степени С [2, 3]. Европейские рекомендации по питанию включают в себя лишь ограничение поваренной соли, жидкости, алкоголя [27, 29, 101]. В американских рекомендациях нутритивная поддержка больным со всеми стадиями ХСН (от А до С) не рекомендуется (класс рекомендаций III, степень доказанности С) [48–50, 54].

В последней версии Национальных рекомендаций в “Немедикаментозное лечение ХСН” добавлен раздел о применении пробиотиков. Отмечается, что селективная деконтаминация у пациентов с высокими ФК ХСН оказалась неэффективной и сопровождалась большим количеством побочных эффектов. Не совсем понятно, почему в сочетании с приемом пробиотиков селективная деконтаминация становится средством лечения больных ХСН. О применении пробиотиков у больных ХСН ни в рекомендациях ESC, ни в рекомендациях АСС/АНА не упоминается [27, 29, 48–51, 54, 101].

Будущие направления в лечении СН

Будущие направления в терапии ХСН могут включать прямое воздействие на клетки с помощью гормонов, цитокинов, факторов роста, имплантацию стволовых клеток и генную терапию, проводимую с помощью кардиомиоцит-специфических вирусов [80].

Заключение

Таким образом, учитывая значительный вклад ХСН в структуру заболеваемости и смертности населения, необходимо проведение исследований, включающих четко очерченные группы больных и направленных на решение актуальных вопросов фармакотерапии этого заболевания. Кроме того, следует осуществлять своевременное обновление рекомендаций, используемых в клинической практике, для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов.

Работа выполнена при поддержке грантами Президента РФ МК-5070.2011.7 и РГНФ 10-06-00112а. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru



На сайте **atm-press.ru** вы сможете **ПРИБРЕСТИ** все наши книги по издательским ценам без магазинных наценок.

Также на сайте **atm-press.ru** в **БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете **ПОЛНУЮ** электронную версию журналов “Атмосфера. Новости кардиологии”, “Лечебное дело”, “Нервные болезни”, “Нервы”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр **GINA** (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и **GOLD** (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), **ARIA** (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), **ИКАР** (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ).