

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ЗНАЧЕНИЕ АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА

Н.И. Яблучанский

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

Рассмотрено место антагонистов альдостерона в современной терапии хронической сердечной недостаточности. Показано, что антагонисты альдостерона дополняют влияния ингибиторов ангиотензин превращающего фермента на ренин-альдостерон-ангиотензиновую систему, чем способствуют достижению более значимых стойких позитивных результатов в лечении пациентов с сердечной недостаточностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечная недостаточность, патогенез, клиника, лечение

Хроническая сердечная недостаточность (СН) является одним из наиболее важных синдромов в кардиологической клинике. Она закономерно осложняет ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, миокардиты, пороки сердца, кардиомиопатии, другие состояния.

И хотя современная терапия СН, основанная на схемах использования ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ), бета-блокаторов, дигоксина и диуретиков, улучшила качество и продолжительность жизни пациентов, пятилетний период выживаемости преодолевает не более половины из них.

Определение это далеко не полное. Функциональная неспособность ЛЖ, лежащая в основе СН, обуславливает серьезные нарушения в других органах и системах, прежде всего, регуляции. На определенных стадиях СН уже именно они, а не сама функциональная неспособность ЛЖ, играют «первую скрипку» в ее развитии. За примерами далеко ходить не надо – перечисленные во введении группы лекарственных препаратов оказывают свое терапевтическое действие при СН, прежде всего, через оптимизацию регуляции. Даже, казалось, выпадающий из системы дигоксин, сегодня используется в дозах, которые обладают системным регуляторным, но не местным инотропным действием.

В механизмах развития СН исключительно важное место занимает АН. Он является составным компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), закономерно активирующейся при СН вследствие гипоперфузии почек. Чем больше гипоперфузия, тем сильнее активируется РААС. Чем сильнее активируется РААС, тем больше нарушается регуляция в целом, и тем больше страдает насосная функция сердца. Пороч-

Все это ставит задачи дальнейшего развития терапевтических стратегий, одна из которых связана с дополнением сложившихся схем антагонистами минералокортикоида альдостерона (АН).

Своей работой я поставил цель определить значение антагонистов АН в терапии СН.

Альдостерон и сердечная недостаточность

СН определяют как клинический синдром, характеризующийся функциональной неспособностью левого желудочка (ЛЖ) обеспечивать адекватную перфузию в соответствии с метаболическими запросами организма, что проявляется симптомами гипоперфузии или застоя.

Конечными продуктами активации РААС являются ангиотензин I (АТ) и АН. Ангиотензин активизирует симпатическое звено нервной системы, стимулирует освобождение нейrogормонов, АН, других биологически важных структур. В результате развивается дистресс с вазоконстрикцией, возрастающими артериальным давлением и частотой сердечных сокращений (ЧСС), увеличением частоты и появлением жизнеопасных аритмий. АН синтезируется не только в коре надпочечников, но и в других тканях – миокарде, сосудах, веществе мозга,

Здесь же находятся и рецепторы к АН. С АН связывают задержку натрия и воды, а также индукцию синтеза протеинов, регулирующих выделительную функцию почек, в том числе, что касается секреции калия. Повышение уровня АН, как за счет активации синтеза, так и замедления элиминации, в системе упомянутых факторов развертывает механизмы СН. Двойственный механизм этого повышения объясняет, почему подавление активности РААС только ИАПФ не приводит к восстановлению нормального уровня АН в плазме крови. Компенсаторной реакцией сердца на ухудшение условий кро-

воображению (повышение преднагрузки, рост ЧСС, другие) является ремоделирование миокарда, с которым, однако, СН только отягощается.

Гемодинамическими влияниями эффекты АН не ограничиваются. Полученные в последние годы данные показывают, что он важный «игрок» в воспалении, с которым связывают фиброз миокарда, артериальных сосудов и других тканей, как структурную основу СН. АН активирует на местном уровне провоспалительные молекулы, такие, как циклооксигеназу-2, макрофагальный хемоаттрактантный протеин-1, фактор некроза опухоли-альфа. Он рекрутирует из депо синусов костного мозга колониеобразующие клетки, активирует многие формы лейкоцитов крови и тканей. Эти клетки формируют весь пролиферативный пул воспаления, в отягощенных условиях выступающий важным фактором фиброзного замещения подвергающихся дистрофии и деструкции миокарда и кровеносных сосудов. Следует заметить, что фиброз – еще один важный фактор жизнеопасных аритмий при СН.

АН также прямо влияет на функции эндотелия и оказывает действие на многие структуры мозга, такие как паутинная оболочка, гипоталамические паравентрикулярные ядра, ядра автономной нервной системы, др.

Если с активацией АТ индуцируются синтез и освобождение АН на системном и местном уровнях, АН, со своей стороны, активирует стресс опосредованные реакции АТ. В итоге АТ и АН выступают как самоподдерживающаяся система, роковая для СН.

Выводы об исключительной роли АН вместе с АТ в СН подтверждаются многочисленными экспериментальными исследованиями, получившими клиническое подтверждение, в соответствии с которыми в комбинации ИАПФ и антагонисты АН не просто приводят к ее редукции, но являются базой и восстановительных изменений соединительнотканного континуума сердца и всей системы кровообращения.

Антагонисты альдостерона

Антагонисты АН в недалеком прошлом относились к калийсберегающим диуретикам и использовались в коррекции гипокалиемии, вызываемой петлевыми и тиазидными диуретиками. Время вносит свои коррективы, и сегодня они рассматриваются как самостоятельная группа препаратов.

Известны два антагониста АН – неселективный спиронолактон и селективный эплеренон.

Спиронолактон после приема внутрь быстро всасывается с достижением максимума концентрации в крови в первые 2 часа. При

прохождении через печень он подвергается биотрансформации, метаболизируясь с образованием активных метаболитов 7-альфатиоспиро-лактона, канренона или канреноата, 7-альфа-тиометилспиролактона или 6-бета-окси-7-альфа-тиометил-спиролактона.

Максимальные концентрации последних достигаются через 2-3 ч. Первые три метаболита обладают антиминералокортикоидной активностью, составляющей 26, 68 и 33% от исходного вещества. Связывание с белками плазмы крови спиронолактона и канренона составляет от 90 до 98%. Элиминация исходного вещества составляет до 2 ч, канренона – около 20 ч, 7-альфа-тиометил-спиролактона – 3 ч, 6-бета-окси-7-альфатиометил-спиролактона – 10 ч. Метаболиты экскретируются с мочой и желчью.

Спиронолактон помимо действия на альдостероновые подавляет также андрогенные, глюкокортикоидные и прогестероновые рецепторы. Поэтому при его длительном использовании существует высокая вероятность рисков разных осложнений. Одно из наиболее частых (до 10% случаев) – гинекомастия у мужчин, боль в грудных железах и дисменорреи у женщин. Другие частые осложнения – снижение либидо, импотенция. Это ограничивает возможности включения спиронолактона в схемы систематической терапии СН.

Эплеренон (эпоксимексренон) является 9-альфа, 11-альфа эпокси-дериватом спиронолактона. При приеме внутрь он хорошо абсорбируется с биодоступностью около 67% и достижением максимума концентрации в крови в первые 1,5 часа. Эплеренон разрушается печенью, период полувыведения составляет 4-6 часов, активных метаболитов не имеет. Почками выводится менее 5% эплеренона.

Частота побочных эффектов эплеренона не превышает частоту для плацебо. Такие побочные эффекты, как гинекомастия у мужчин и вагинальные кровотечения у женщин, и др. при приеме эплеренона встречаются менее, чем в 1% случаев. Передозировка эплеренона не описана.

Антагонисты АН допускают совместное применение с ИАПФ, сартанами, статинами, бета-блокаторами, амиодароном, метопрололом без коррекции дозировок. Не рекомендуется комбинирование с ИАПФ и сартанами только у пациентов с нарушениями функции почек из-за одинакового влияния на экскрецию калия. Не выявлены межлекарственные взаимодействия с варфарином, дигоксином, оральными контрацептивами.

Антагонисты АН не назначаются при уровне калия крови выше 5,5 мэкв/л, креати-

нина крови – 2,0 мг/дл у мужчин и 1,8 мг/дл у женщин, или его клиренс ниже 50 мл/мин, а также сахарном диабете 2 типа с микроальбуминурией. Не назначаются они также с калийсберегающими диуретиками и друг с другом.

Антагонисты АН являются блокаторами альдостероновых рецепторов, обнаруживающихся, как отмечалось, в самых разных тканях. Кроме конкурентного взаимодействия с этими рецепторами, они также тормозят активность альдостеронсинтазы, чем уменьшают синтез АН. Через благоприятное влияние на воспаление антагонисты АН препятствуют развитию фиброза миокарда и меди артерий, а их положительное влияние на системной гемодинамике имеет следствием предотвращение ремоделирования и обратное развитие гипертрофии миокарда.

Изложенное определяет основные показания для использования антагонистов АН как препаратов комплексной терапии пациентов с СН III-IV функциональных классов (ФК) СН по Нью-Йоркской классификации сердца при недостаточной эффективности стандартной терапии.

При сердечной декомпенсации антагонисты АН могут использоваться в высоких дозах – 150-300 мг/сут. однократно или, в крайнем случае, в два приема в первой половине дня. Эти критерии, фактически использование антагонистов АН распространено на СН всех ФК.

Первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (RALES – Randomized Aldacton Evaluation Study), посвященное изучению влияния дополнения стандартной терапии СН III-IV ФК с ФИ ЛЖ менее 35% низкими дозами спиронолактона на смертность пациентов, в котором 822 из них дополнительно получали спиронолактон (25 мг/сут.) и 841 – плацебо, было досрочно приостановлено в 1998 г. из-за значительно более низкой смертности в группе спиронолактона. Срок наблюдения за пациентами составил 2 года. Общая смертность от всех причин в этой группе оказалась на 27%, и от сердечных причин – на 31% ниже группы плацебо. При этом общее число госпитализаций оказалось ниже на 17% и связанное с декомпенсацией СН – на 36%. Общее число случаев смерти и госпитализаций уменьшилось на 22%. Все данные с высокой степенью достоверности. Несмотря на применение минимальных доз спиронолактона, довольно часто встречались побочные эффекты, связанные с неселективной стимуляцией спиронолактоном стероидных рецепторов. Частота гинекомастии или мастодинии в группе спиронолактона составила 10% про-

дня, не более 4-6 недель с переходом на поддерживающую дозу 25-50 мг/сут. В комбинации с ИАПФ при систематической терапии СН антагонисты АН используются в дозе 25-50 мг/сут. В этих дозировках эплеренон назначается у перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) с левожелудочковой недостаточностью в стадии компенсации при фракции изгнания (ФИ) ЛЖ менее 40%.

Клиническое использование антагонистов альдостерона

С началом использования при СН ИАПФ, задерживающих в организме калий и предотвращающих развитие гипокалиемии при назначении петлевых и тиазидных диуретиков, необходимость в антагонистах АН как бы отпала.

Вскоре, однако, было понято, что ИАПФ блокируют только одну сторону активации РААС, и для достижения полноценного результата в терапии СН требуется их дополнение антагонистами АН.

Так были заложены основы возвращения антагонистов АН в практику лечения СН. Сегодня в соответствии с рекомендациями европейского общества кардиологов антагонисты АН предлагается назначать при СН III-IV ФК, а также стабильной СН у перенесших ОИМ с указанными в предыдущем параграфе критериями. Если принять во внимание 1% в группе плацебо.

Возможность использования эплеренона в лечении СН II-IVФК была показана Pitt B и Roniker B. уже год спустя в исследовании, в котором он сравнивался со спиронолактоном. Всего в исследование был включен 321 больной. Эплеренон назначался в дозах 25-100 мг/сут. Пациенты из группы контроля получали спиронолактон 25 мг/сут или плацебо. По влиянию на ФК СН спиронолактон и эплеренон не различались. У мужчин, получавших спиронолактон, увеличение уровня тестостерона встречалось чаще, чем в группе эплеренона.

В 2003 г. были опубликованы результаты международного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study), в котором изучалось влияние дополнения стандартной терапии СН эплереноном на прогноз пациентов, перенесших ОИМ. В исследование, в котором принимали участие 674 центра из 37 стран мира, было включено 6632 (3319 - группа эплеренона, 3313 - группа плацебо) пациентов с ОИМ и признаками СН с ФИ ЛЖ менее 40%. Пациенты включались в исследование на 3-14 день от момента развития ОИМ при условии клинической стабилизации. Исследование было останов-

лено в 2002 г., когда общее число смертей достигло расчетной величины в 1012 случая. В группе эплеренона отмечалось достоверное снижение общей смертности (14,4% против 16,7%), смертности и частоты госпитализаций от сердечно-сосудистых причин (26,7% против 30%). В первые 30 дней после ОИМ общая смертность снизилась на 31% и частота внезапной сердечной смерти на 37%. Частота гинекомастии и импотенции у мужчин, а также появления болей в молочных железах у женщин в сравниваемых группах эплеренона и плацебо достоверно не отличалась.

Акценты

Антагонисты АН дополняют влияния ИАПФ на РААС, чем способствуют достижению более значимых стойких позитивных результатов в лечении пациентов с СН. Терапевтическое значение спиронолактона доказано для пациентов с тяжелой СН и эпле-

ренона – со стабильной СН и снижением ФИ ЛЖ более 40% спустя 3-13 суток от начала ОИМ. Побочные эффекты эплеренона значительно ниже побочных эффектов спиронолактона и находятся на уровне установленных для плацебо.

Дополнение стандартной терапии СН антагонистами АН положительно сказывается на структурном состоянии и гемодинамике системы кровообращения с закономерными снижением общей смертности, частоты внезапной сердечной смерти, частоты и продолжительности госпитализаций.

Сегодня есть все основания рассматривать блокаду АН как естественную составную часть оптимальной терапии пациентов с СН, и потому в ближайшем будущем следует ожидать расширения показаний для использования антагонистов АН, прежде всего эплеренона, в систематической терапии СН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blacher J., Amah G., Girerd X., et al. // Am J Hypertens. - 1997. - № 10. - P. 1326-1334.
2. Blasi E.R., Rocha R., Rudolph A.E., et al. // Kidney Int. - 2003. - № 63. - P. 1791-1800.
3. Booth E., Johnson J.P., Stockand J.D. // Adv Physiol Educ. - 2002. - № 26. - P. 8-20.
4. Brown N.J., Kim K.S., Chen Y.Q., et al. // J Clin Endocrinol Metab. - 2000. - № 85. - P. 336-344.
5. Degaspario M., Joss U., Ramjoue, et al. // J Pharmacol Exp Ther. - 1987. - № 240. - P. 650-656.
6. Delyani J., Myles K., Funder J., et al. // Am J Hypertens. - 1998. - № 11. - P. 94A.
7. Duprez D., De Buyzere M., Rietzschel E.R., et al. // Curr Hypertens Rep. - 2000. - № 2. - P. 327-334.
8. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of CHF of the European Society of Cardiology. // Eur Heart J - 2005. doi: 10.1093/eurheartj/ehi205. - P. 1-45.
9. Krum H., Liew D. // Expert Rev Cardiovasc Ther. - 2004. May. - № 2(3). - P. 315-320.
10. McFaiden R., Barr C., Struthers A. // Cardiovasc Research. - 1997. - № 35. - P. 30-34.
11. McMachon E. // N Engl J Med. - 2003. - № 348. - P. 1309-1321.
12. Pitt B., Roniker B. // J Am Coll Cardiol. - 1999. - № 33. - P. 188A-189A.
13. Pitt B. et al. // N Engl J Med. - 1999. - № 341. - P. 709-717.
14. Pitt B. et al. // N Engl J Med. - 2003. - № 348. - P. 1309-1321.
15. Rajagopalan S., Duquaine D., King S., et al. // Circulation. - 2002. - № 105. - P. 2212-2226.
16. Randomized ALDactone Evaluation Study. Eur Heart J - 1995. - 16(suppl N). - P.107-110. N Eng J Med 1999;341:709-717 Seckl JR and Walker BR. Minireview: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1-a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. // Endocrinology. - 2001. - № 142. - P. 1371-1376.
17. Schunkert H., Hense H.W., Danser J., et al. // Br Heart J. - 1997. - № 77. - P. 24-31.
18. Spertus A., Tooley Phar J., Jones P., et al. // Am Heart J. - 2002. - № 143. - P. 636-642.
19. Struthers A.D. // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. - 2004. Sep. - № 5. - Suppl 1. - P. S23-27.
20. Struthers A.D. // Heart. - 2006. Dec. - № 92(12). - P. 1728-1731.
21. Weber K.T. // Curr Heart Fail Rep. - 2004. Jul. - № 1(2). - P. 51-56.

СУЧАСНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ЗНАЧЕННЯ АНТАГОНІСТІВ АЛЬДОСТЕРОНУ

М.І. Яблучанський

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

Розглянуто місце антагоністів альдостерону в сучасній терапії хронічної серцевої недостатності. Показано, що антагоністи альдостерону доповнюють впливи інгібіторів ангіотензин перетворюючого ферменту на ренін-альдостерон-ангіотензинову систему, чим сприяють досягненню більш значущих стійких позитивних результатів в лікуванні пацієнтів з серцевою недостатністю.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: серцева недостатність, патогенез, клініка, лікування

MODERN THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE: IMPORTANCE OF ALDOSTERONE ANTAGONISTS

N.I. Yabluchanskiy

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

The place of aldosterone antagonists in modern therapy of chronic heart failure is considered. It is shown, that the aldosterone antagonists expand influences of angiotensin converting enzyme inhibitors on the renin-aldosterone-angiotensin system, what promotes achievement of more significant steady positive results in medical treatment of patients with heart failure.

KEY WORDS: heart failure, pathogenesis, clinical manifestation, medical treatment