

СУЧАСНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ ПРОБЛЕМИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

І.А.Зупанець, О.М.Корж

Національна фармацевтична академія України

Ключові слова: хронічна серцева недостатність; нейрогормони; інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; антагоністи рецепторів ангіотензину II; бета-блокатори; імунологічні механізми; цитокіни

Наведені сучасні погляди на патогенез хронічної серцевої недостатності (ХСН), в якому провідну роль відіграють тривала гіперактивація нейрогормональних систем та імунопатологічні механізми. Обґрунтовані можливі варіанти впливу на нейрогормони за допомогою лікарських засобів: послаблення негативного впливу вазоконстрикторних, антидіуретичних і проліферативних нейрогормонів; активація вазодилатуючих, антипроліферативних і діуретичних гормонів та одночасний вплив на обидві ланки. Вказані особливості механізму дії інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та антагоністів рецепторів ангіотензину II, які обумовлюють їх ефективність при серцевій декомпенсації, а також перспективність застосування нових груп лікарських препаратів при ХСН, таких як антагоністи альдостерону, інгібітори вазопептидаз, інгібітори синтезу та активності фактора некрозу пухлин- α .

На сучасному етапі доведено негативна роль тривалої хронічної гіперактивації нейрогормональних систем в патогенезі та прогресуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН) [16, 32]. Однак якщо бути більш точним, в організмі людини існує баланс різних нейрогормональних систем. З одного боку знаходяться нейрогормони, що викликають вазоконстрикцію, проліферацію (ремоделювання) та антидіурез. Це насамперед ренін-ангіотензин-альдостеронова (РААС) і симпатико-адреналова системи (САС), ендотелін і вазопресин. Протидіють їм гормони, які володіють вазодилатуючим та діуретичним ефектом, а також блокують процеси ремоделювання, такі як оксид азоту (NO), натрійуретичні пептиди, калікреїн-кінінова система і простагліцилін [9, 15, 29].

При цьому необхідно враховувати, що протидія різних за спрямованістю дії нейрогормональних

систем відбувається не тільки на рівні всього організму, але і локально в серці, нирках, легенях, мозку, периферійних судинах, мускулатурі і т.ін. При ХСН виявляється виражений зсув рівноваги в бік надлишкової вазоконстрикції, патологічного ремоделювання органів і систем, а також затримка рідини в організмі. Тому патогенетично обґрунтованим і доцільним виглядає і бажання клініцистів домогтися відновлення нормального балансу за допомогою лікарських препаратів, що впливають на нейрогормони та одержали назву нейрогормональних модуляторів [8, 20, 34].

Серед факторів регуляції судинного тонуусу все більша увага приділяється вивченню судинного ендотелію та ендотеліальних факторів [21, 26].

Ендотеліальні клітини чутливі до змін гемодинаміки і нейрогормональних факторів. У відповідь на ці стимули в ендотелії синте-

зуються і вивільнюються біологічно активні субстанції, що модулюють судинний тонус і структуру. Це вазоконстриктори (ендотелін-1, ангіотензин II, тромбоксан) і вазодилатори (ендотеліальний фактор релаксації (ЕФР) чи NO, ендотеліальний фактор гіперполяризації, брадикінін). Ендотелій також модулює інші функції, такі як судинне ремоделювання, гемостаз, тромбоз і запалення [6].

Порушення функціонального стану ендотелію описані при різноманітних патологічних станах, таких як атеросклероз, артеріальна гіпертонія, гіперхолестеринемія, ХСН і цукровий діабет. При цьому визначено, що дисфункція ендотелію виявляється вже на ранніх стадіях хвороби. Тому глибоке розуміння механізмів ендотеліальної дисфункції, які призводять до розвитку захворювань серця і судин, дозволить домогтися їх більш ефективної патогенетичної терапії [14, 17, 23].

Теоретично можна здійснювати три типи впливу на нейрогормональні системи за допомогою лікарських засобів [3, 22]: по-

слаблення негативного впливу вазоконстрикторних, антидіуретичних і проліферативних нейрогормонів; активацію вазодилатуючих, антипроліферативних і діуретичних гормонів; одночасний вплив на обидві ланки.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) виявилися препаратами, дуже вдалими з теоретичної точки зору. Саме вони впливають на обидві часті вагів, з одного боку, порушуючи утворення ангіотензину II, а з іншого — блокуючи розпад брадикініну. Саме такий збалансований вплив ІАПФ визначив їхню ефективність у лікуванні ХСН [1, 31].

Більшість ефектів брадикініну реалізується через кінінові рецептори B₂, активація яких веде до формування NO, простагліну та ендотеліального фактора гіперполяризації [1, 37].

Тому тривала терапія ІАПФ забезпечує можливість постійної стимуляції утворення ендотеліальних вазорегуляторів. Це сприяє тривалій вазорелаксації стінок кровоносних судин, за допомогою чого поліпшується кровообіг і зменшується периферичний судинний опір та артеріальний тиск, а також відіграє важливу роль у підтримці тромборезистентності судинного ендотелію. Більш того, ІАПФ беруть участь у регуляції судинного росту, тому що оксид азоту є антипроліферативним і антиміграційним агентом. Отже, терапія ІАПФ має протекторні властивості в різних судинах кровообігу [30, 36].

Ефективність ІАПФ в лікуванні ХСН була підтверджена цілим рядом відомих багатоцентрових рандомізованих досліджень (SAVE, SOLVD, CONSENSUS) [1].

У теперішній час новим напрямком у лікарській терапії ХСН є застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАІІ). Ці препарати ефективно блокують АТ₁-рецептори, не маючи прямого впливу на метаболізм брадикініну і не діючи на АТ₂-рецептори. Більш того, блокада ангіотензину II-індукованої і АТ₁-рецепторо-

посередкованого зворотного зв'язку інгібування вивільнення реніну з нирок приводить до підвищеної активності реніну плазми і, отже, збільшення рівня ангіотензину II у плазмі. З цієї причини АРАІІ мають перевагу перед ІАПФ в тому, що вони селективно інгібують АТ₁-рецептори, дозволяючи ангіотензину II зв'язуватися з АТ₂-рецепторами, що потенційно сприяє протилежним впливам ангіотензину II на ендотеліальну проліферацію, вазоконстрикцію й ушкодження тканини [4, 18, 35].

Дослідження останніх років дозволяють припустити, що АРАІІ через вплив на рецептори до ангіотензину 2-го типу (АТ₂) можуть чинити опосередковану стимулюючу дію на брадикінінові рецептори B₂. Це може сприяти уповільненню процесів ремоделювання без ризику виникнення побічних ефектів, властивих ІАПФ, зокрема сухого кашлю [4, 35].

При вивченні нами впливу апровелю (ірбесартану) на функцію ендотелію [2] відзначене істотне зниження рівня ендотеліну-1, який є найбільш сильним з відомих ендогенних вазоконстрикторів. Зростаюче число даних свідчить про важливу роль цього пептиду в регуляції серцево-судинних функцій, включаючи системний і локальний судинний тонус, серцевий викид і проникність мікросудинного русла.

Показано, що ангіотензин II сприяє вивільненню ендотеліну-1 з ендотеліальних і мезангіальних клітин в культурі, що дозволяє розглядати його як підсилювач пресорних ефектів РААС. Однак повідомляється і про інший вид взаємодії між ендотеліном-1 і РААС, у якому ендогенний ангіотензин II через ангіотензинові рецептори 1-го типу відіграє медіаторну роль у скорочувальному ефекті ендотеліну-1.

На відміну від базисної терапії в групі апровелю спостерігалось достовірне збільшення рівня б-кето-ПГФ_{1α}, що відбиває збільшення ендогенної активності простагліну, і циклічного гуано-

зинмонофосфату (цГМФ). Стимуляція вироблення цГМФ відбувається під впливом оксиду азоту, який виробляється ендотелієм і гладком'язовими клітинами судин і вказує на збільшення активності NO чи ЕФР.

Підвищення концентрації цГМФ, можливо, є наслідком впливу ангіотензину II на ангіотензинові рецептори 2-типу і стимуляції утворення NO. Крім того, зменшення ендотеліальної дисфункції на тлі лікування АРАІІ сприяє зниженню формування циклооксигеназозалежних ендотеліальних констрикторних факторів і блокада продукції вільних радикалів кисню [4, 18, 35].

Таким чином, застосування апровелю приводило до нормалізації співвідношення ендотеліальних вазоконстрикторів і вазодилататорів, що дозволяє говорити про сприятливу дію апровелю на механізми ендотеліозалежної вазорелаксації.

Але варто пам'ятати універсальну формулу: *експериментальні дослідження дозволяють висловити ідею, клінічні дослідження — перетворити цю ідею в гіпотезу і тільки багатоцентрові рандомізовані дослідження перевіряють цю гіпотезу і перетворюють її у факт.*

Наведені теоретичні передумови і лягли в основу великого міжнародного дослідження ELITE II, яке порівняло ефективність лікування АРАІІ лозартаном із класичним ІАПФ каптоприлом. Результати цього дослідження не підтвердили гіпотезу про переваги АРАІІ перед ІАПФ у лікуванні ХСН за впливом на прогноз щодо хворих і залишили за ІАПФ місце препаратів першого ряду в лікуванні ХСН [28].

З'ясувалося, що збалансована нейрогормональна дія ІАПФ більш ефективна і корисна, ніж повна блокада однієї з нейрогормональних систем, навіть такої могутньої, як РААС.

Після цього перспективи АРАІІ в лікуванні ХСН виявилися більш

ніж похмурими. І тільки результати дослідження Val-HeFT, що закінчилося в кінці минулого року, практично “врятували” усю групу АРАІІ від забуття [10]. За даними цього дослідження застосування АРАІІ вальсартану в комбінації з ІАПФ поліпшує перебіг ХСН, зменшує кількість госпіталізацій і ризик попадання хворих із ХСН в реанімаційні відділення. Крім того, вперше переконливо доведено, що при поганій переносимості ІАПФ декомпенсованим хворим без побоювання може бути призначений АРАІІ вальсартан.

Результати багатоцентрового дослідження Val-HeFT дозволяють нам стверджувати, що “критична точка” у вивченні ефективності АРАІІ у хворих із серцево-судинними захворюваннями вже пройдена і з’явилася яскраве світло в кінці довгого і темного тунелю розчарувань і невдач другої половини 90-х років (дослідження RESOLVD, ELITE II).

В той же час актуальним є питання про комбіноване застосування ІАПФ із препаратами, що впливають на інші гормони. Дослідження другої половини 90-х років показали, що вплив ІАПФ на нейрогормони може слабшати при їхньому тривалому застосуванні. Відзначається поступове відновлення синтезу ангіотензину II і альдостерону, так зване “вислизання” нейрогормональних ефектів при тривалому лікуванні ХСН ІАПФ. Тому сьогодні ми можемо говорити про чотири типи таких комбінацій: ІАПФ + антагоністи альдостерону (альдактон), ІАПФ + АРАІІ, ІАПФ + бета-блокатори, ІАПФ + інгібітори нейтральної ендопептидази (НЕП).

Ендотелій відіграє важливу роль у реалізації клінічної ефективності спіронолактону — конкурентного антагоніста альдостерону. У 60-ті роки вважалося, що рецептори, на які діє альдостерон, розташовуються в дистальних канальцях нирок. Набагато пізніше була доведена наявність альдостеронових рецепторів у міо-

карді та ендотелії судин. Хронічна активація міокардіальних рецепторів супроводжується розвитком фіброзу і ремодельованям лівого шлуночка, що закінчується прогресуючим зниженням пропульсивної здатності серця. Активація ендотеліальних рецепторів приводить до ремодельовання судин. Причому гіперальдостеронемія характеризується як небезпекою смерті через прогресування декомпенсації, так і раптової (аритмічної) і коронарної смерті [25].

Блокада впливу на рецептори серцевого м’яза супроводжується розвитком фіброзу і ремодельовання серця. Блокада впливу альдостерону на рецептори ендотелію супроводжується гіпотензивною і вазопротекторною дією [27].

Дослідження RALES, у якому спіронолактон у малій дозі (27 мг/доб.) на додаток до терапії ІАПФ, діуретиками і серцевими глікозидами протягом 3 років вірогідно знижував ризик смерті хворих із ХСН і уповільнював прогресування декомпенсації, послужило підставою необхідності включення цього нейрогормонального модулятора в схему лікування ХСН [13].

Останні роки ознаменувалися активним вивченням нового класу нейрогормональних модуляторів, що одержали назву інгібіторів вазопептидаз (ІВП). Ці препарати здатні блокувати активність відразу двох ферментів металопротеаз — АПФ і НЕП. НЕП, так як і АПФ, викликає деградацію брадикініну й одночасно руйнує вазодилатуючі, діуретичні та блокуючі процеси ремодельовання натрійуретичних пептидів [24].

Перший препарат класу ІВП “Омопатрилат” продемонстрував багатообіцяючі результати, однак для остаточного вирішення питання щодо застосування ІВП у широкій клінічній практиці необхідно дочекатися проведення ряду великих багатоцентрових досліджень [19].

Незважаючи на всю переконливість сучасної нейрогормональної теорії, в останні роки з’яв-

ляється все більше клінічних фактів, які неможливо пояснити тільки підвищеною активністю нейрогормонів. Так якщо головна причина і рушійна сила ХСН — вплив надлишку нейрогормонів, то блокада їхньої дії (наприклад, за допомогою ІАПФ) повинна приводити до 100% позитивного клінічного результату. У реальному житті ІАПФ дозволяють досягти зниження ризику смерті хворих на ХСН у середньому лише на 23%. Або інший приклад. Як відомо з результатів дослідження SOLVD, постійне 4-річне застосування еналаприлу у хворих з дисфункцією лівого шлуночка і клінічними ознаками серцевої недостатності приводило до зниження ризику смерті в середньому на 16%. Однак достовірний вплив препарату виявлявся лише в перші 18 місяців терапії, після чого в наступні 30 місяців криві виживаємості хворих у групі активно лікування і плацебо йшли абсолютно паралельно. Ці факти — відсутність 100% клінічного ефекту нейрогуморальних модуляторів і поступове зникнення ефекту ІАПФ після декількох місяців терапії — можуть мати кілька пояснень. Найбільш популярні з них пов’язують з наступним.

По-перше, жоден з існуючих нейрогуморальних модуляторів не чинить повного блокуючого впливу на гормональні системи, причетні до виникнення і прогресування серцевої недостатності.

По-друге, нейрогуморальні модулятори втрачають свій ефект при більш-менш тривалому застосуванні (так званий феномен “вислизання” синтезу альдостерону при застосуванні ІАПФ і розвиток “звикання” при застосуванні бета-блокаторів).

Іншим реальним поясненням цих фактів може бути те, що поряд з нейрогормонами центральну роль у патогенезі захворювання відіграють ще якісь інші механізми, причетність яких до ХСН і обумовлює “неповну компетентність” нейрогуморальної теорії.

Причетність імунної системи до патогенезу ХСН лише на перший погляд може здатися дивною: добре відомо, що імунний захист організму “спрацьовує” не тільки при інфекційних агресіях, але й реагує на будь-який стресовий вплив, в тому числі ішемію, гемодинамічне перевантаження, інтоксикацію і т.п., тобто на ті впливи, що є причиною розвитку і серцевої недостатності [5].

Існує кілька взаємозалежних компонентів імунної системи, що можуть бути задіяні в патогенезі ХСН, і головні з них — прозапальні цитокіни, молекули адгезії, аутоантитіла, оксид азоту та ендотелін-1. Все більша увага в імунологічних дослідженнях при серцевій недостатності останнім часом приділяється хемокінам (білкам, які індують міграцію моноцитів у міокарді), а також іншим молекулярним утворенням (неоптерину, шоківим білкам, компонентам оксидативного стресу), роль яких у процесі формування синдрому ХСН поки що остаточно не визначена [11].

Прозапальні цитокіни є найбільш важливим і добре вивченим класом біологічно активних речовин, які викликають імунну чи запальну дію і мають відношення до серцевої недостатності. Як відомо, до основних прозапальних цитокінів належать фактор некрозу пухлин (ФНП)- α , інтерлейкін (ІЛ)-1 і ІЛ-6.

Механізм реалізації гемодинамічного і клінічного впливу прозапальних цитокінів при серцевій недостатності є предметом спеціальних досліджень. На сьогоднішній день очевидно, що цей

вплив складається принаймні з чотирьох ключових складових: 1) негативної інотропної дії; 2) ремоделювання серця (необоротна дилатація порожнин і гіпертрофія кардіоміоцитів); 3) порушення ендотелійзалежної дилатації артеріол; 4) посилення процесу апоптозу кардіоміоцитів і клітин периферичної мускулатури.

Продукція цитокінів стимулюється тканинною гіпоксією і надлишком вільних радикалів, що виникають слідом за ушкодженням міокарда і падінням серцевого викиду. Надлишок цитокінів, у свою чергу, порушує механізм ендотелійзалежної релаксації периферійних судин і ще більшою мірою спричиняє посилення тканинної гіпоксії і порушення окисних процесів, замикаючи чергове “хибне коло” патогенезу ХСН. Втрата важливого компенсаторного механізму, яким є ендотелійзалежна релаксація артеріол у периферійній мускулатурі, може обумовлювати появу таких клінічних симптомів ХСН, як зниження толерантності до фізичних навантажень і зменшення сили і витривалості скелетної мускулатури [7, 11].

“Цитокінова” модель патогенезу ХСН передбачає можливість ефективного впливу на перебіг захворювання за допомогою нових класів лікарських препаратів — інгібіторів синтезу ФНП- α (вексаринону, пентоксифіліну) або інгібіторів активності ФНП- α (ентерасепту), перші клінічні випробування яких дали обнадійливі результати [12].

Проте важливо підкреслити, що й класичні засоби лікування

ХСН, до яких, у першу чергу, належать ІАПФ, своїм успіхом значною мірою можуть бути завдячують здатності позитивно впливати на імунну систему організму. Антицитокіновий ефект ІАПФ швидше за все опосередкований зниженням синтезу ангіотензину II — нейрогормону, який стимулює вироблення ФНП- α [12, 33].

Отримані дані, що застосування АРАІ кандесартану у хворих із ХСН приводило до достовірного зниження рівня цитокінів ФНП- α , ІЛ-1, а також розчинних молекул адгезії ICAM-1 і VCAM-1. Серед можливих механізмів цього ефекту обговорюється не тільки блокада АТ₁-рецепторів, але і компенсаторна стимуляція АТ₂-рецепторів кардіоміоцитів, які можуть бути відповідальними за експресію цитокінів.

Виразний зв'язок нейрогормонів з медіаторами запалення просліджується також на прикладі катехоламінів: існує доказ посилення експресії ФНП- α при збільшенні рівня норадреналіну. Цей факт може служити ще одним поясненням ефективного використання бета-блокаторів у лікуванні хворих на ХСН: усуненні надлишку симпатичного впливу і супресії негативної дії цитокінів.

Таким чином, наведені дані підтверджують важливу роль нейрогуморальних та імунологічних механізмів в розвитку та прогресуванні ХСН та доцільність, обґрунтованість та перспективність вивчення та застосовування лікарських засобів, які нормалізують активність нейрогуморальних факторів і стан імунної системи організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. //Сердечная недостаточность. — 2000. — № 1. — С. 4-6.
2. Корж О.М. //Медицні перспективи. — 2000. — № 3. — С. 22-25.
3. Мареев В.Ю. //Consilium Medicum. — 1999. — № 3. — С. 109-146.
4. Allen A.M., Zhuo J., Mendelsohn F.A. //Am. J. Hypertens. — 2000. — Vol. 13. — P. 31S-38S.
5. Ancis G.S. //Circulation. — 1999. — Vol. 99, Suppl. 3. — P. 3213-3214.
6. Anderson T.J. //J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 34. — P. 631-638.
7. Birks E.J., Latif N., Owen V. et al. //Circulation. — 2001. — Vol. 104, Suppl. 1. — P. 1233-1240.

8. Braunwald E., Bristow M.R. //Circulation. — 2000. — Vol. 102, Suppl. 2. — P. 14-23.
9. Burger A.J., Aronson D. //J. Card. Fail. — 2001. — Vol. 7, № 2. — P. 122-128.
10. Chin B.S., Lip G.Y. //J. Hum. Hypertens. — 2001. — Vol. 15, № 2. — P. 89-92.
11. Ciccoira M., Bolger A.P., Doehner W. et al. //Cytokine. — 2001. — Vol. 15, № 2. — P. 80-86.
12. Deswal A., Misra A., Bozkurt B. //Heart Fail. Rev. — 2001. — Vol. 6, № 2. — P. 143-151.
13. Doggrel S.A., Brown L. //Expert Opin. Investig. Drugs. — 2001. — Vol. 10, № 5. — P. 943-954.
14. Ferrari R., Bachetti T. //Ital. Heart J. — 2001. — Vol. 2, Suppl. 3. — P. 45S-47S.
15. Francis G.S. //Am. J. Med. — 2001. — Vol. 110, Suppl. 7A. — P. 37S-46S.
16. Futterman L.G., Lemberg L. //Am. J. Crit. Care. — 2001. — Vol. 10, № 4. — P. 285-293.
17. Hambrecht R., Hilbrich L., Erbs S. et al. //J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 35. — P. 706-713.
18. Horiuchi M., Akishita M., Dzau V.J. //Hypertension. — 1999. — Vol. 33. — P. 613-621.
19. Klapholz M., Thomas I., Eng C. et al. //Am. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 88, № 6. — P. 657-661.
20. Krum H. //Clin. Cardiol. — 2000. — Vol. 23. — P. 724-730.
21. Krum H., Denver R., Tzanidis A., Martin P. //Heart Fail. Rev. — 2001. — Vol. 6, № 4. — P. 341-352.
22. Lopera G., Castellanos A., de Marchena E. //Rev. Esp. Cardiol. — 2001. — Vol. 54, № 5. — P. 624-34.
23. Luscher T.F., Barton M. //Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 2434-2440.
24. McClean D.R., Ikram H., Garlick A.H. et al. //Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36, № 2. — P. 479-486.
25. Miller A.B., Srivastava P. //Cardiol. Clin. — 2001. — Vol. 19, № 2. — P. 195-202.
26. Miyauchi T., Masaki T. //Annu. Rev. Physiol. — 1999. — Vol. 61. — P. 391-415.
27. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. //N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 709-717.
28. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. //Lancet. — 2000. — Vol. 355, № 9215. — P. 1582-1587.
29. Schrier R.W., Abraham W.T. //N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 577-585.
30. Siragy H.M., de Gasparo M., El-Kersh M., Carey R.M. //Hypertension. — 2001. — Vol. 38, № 2. — P. 183-186.
31. Sonnenblick E.H. //Am. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 88, Suppl. 1. — P. 19-27.
32. Terpening C.M. //Ann. Pharmacother. — 2001. — Vol. 35, № 9. — P. 1066-1074.
33. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. //J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 35. — P. 714-721.
34. Unger T. //Am. Heart J. — 2000. — Vol. 139. — P. 2-8.
35. Vaughan D.E. //Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 1496-1497.
36. Yoshida H., Takahashi M., Tanonaka K. et al. //Br. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 134, № 1. — P. 150-160.
37. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. //N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 145-153.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 45-00-86.
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 31.10.2001 р.