

УДК 616.12-008.46

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

¹Осипова О.А., ²Никитина В.В., ¹Шеховцова Л.В., ¹Нагибина А.И., ³Власенко М.А.

¹ГОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: osipova_75@inbox.ru;

²МБУЗ «Центр общей врачебной (семейной) практики», Белгород, e-mail: nikitina.V-65@yandex.ru;

³Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, e-mail: vlasenko_olga@inbox.ru

В данном обзоре литературы представлены основные данные о нейрогуморальной концепции патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН). Рассмотрено влияние базовых групп медикаментозных препаратов, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы бета-адренергических рецепторов, блокаторы рецепторов ангиотензина II, на основные звенья патогенеза, в частности на деятельность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем, активность нейрогормональных факторов регуляции сердечно-сосудистой системы, а также их основное регулирующее воздействие на функции миокарда, состояние внутрисердечной, коронарной и системной гемодинамики, адаптивные и патологические эффекты на сердце и сосуды. Выявлена целесообразность применения препаратов данных групп ввиду их разнопланового влияния на процессы ремоделирования и фиброобразования миокарда. Изучен вопрос дифференциальных подходов к лечению ХСН, особенно в случаях с сочетанием различных в патогенетическом понимании процессов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, нейрогуморальные механизмы, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, система провоспалительных цитокинов

NEUROHUMORAL MODULATORS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

¹Osipova O.A., ²Nikitina V.V., ¹Shekhovtsova L.V., ¹Nagibina A.I., ³Vlasenko M.A.

¹Belgorod state national research University, Belgorod, e-mail: osipova_75@inbox.ru;

²Center of general (family) practice, Belgorod, e-mail: nikitina.V-65@yandex.ru;

³Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, e-mail: vlasenko_olga@inbox.ru

In this literature review presents the main data on neurohumoral concepts of the pathogenesis of chronic heart failure (CHF). The influence of the basic groups of drugs, such as inhibitors angiotensinase enzyme inhibitors, blockers of beta-adrenergic receptors, blockers of receptors of angiotensin II, on the main links of pathogenesis, in particular on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic-adrenal systems, the activity of neurohormonal factors of regulation of the cardiovascular system as well as their primary regulatory effects on myocardial function, status, intracardiac, coronary and systemic hemodynamics, adaptive and pathological effects on the heart and blood vessels. Identified the feasibility of application of preparations of these groups because of their diverse influence on the processes of remodeling and myocardial fibrosis. Examine the issue of differential approaches to the treatment of CHF, especially in cases with the combination of different in the pathogenetic understanding of the processes.

Keywords: chronic heart failure, neurohumoral mechanisms, the renin-angiotensin-aldosterone system, the system of pro-inflammatory cytokines

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из самых серьезных медицинских проблем. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении данного заболевания, прогноз больных ХСН, особенно с тяжелой, декомпенсированной ХСН, остается крайне неблагоприятным [1]. В связи с совершенствованием методов терапии острого инфаркта миокарда (ИМ) значительно снизилась смертность в течение первого года. Более успешное лечение пациентов в острой стадии, создание региональных сосудистых и кардиохирургических центров в РФ привело к увеличению числа больных, выживших после обшир-

ных и повторных ИМ, повлекших за собой выраженное ремоделирование и значительные нарушения функции левого желудочка (ЛЖ). В связи с этим возросло количество пациентов с признаками ХСН [6].

В настоящее время основные механизмы патогенеза ХСН включают в себя нарушение инотропной функции миокарда, водно-солевого обмена и активацию нейрогормональных факторов регуляции сердечно-сосудистой системы. Важное значение уделяется симпато-адреналовой системе (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), а также семейству натрийуретических пептидов, кининам,

простагландинам, гормонам коры надпочечников, жировой ткани, цитокинам провоспалительного и противовоспалительного действия [2, 8]. Признанным фактом является то, что центральную роль в патогенезе и нарастании тяжести ХСН играет РААС [3]. В связи с чем из всех блокаторов и модуляторов действия этих систем наиболее важную роль играют ингибиторы действия РААС и блокаторы β -адренергических рецепторов (БАБ) ввиду их плеiotропности фармакодинамических эффектов и основного регулирующего воздействия на функции миокарда, состояние внутрисердечной, коронарной и системной гемодинамики, адаптивные и патологические эффекты на сердце и сосуды [5, 6]. Особое внимание уделяется модуляторам действия РААС, так как она обладает способностью активировать образование ангиотензина II (А-II), влиять на образование оксида азота путем блокады синтеза карбоксикатенсина, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и усиливать фармакодинамические эффекты брадикинина, при этом действуя как синергист САС [4].

Идея нейрогуморальной блокады как способа лечения ХСН возникла с появлением в клинической практике ингибиторов АПФ (ИАПФ). Этот класс лекарств, безусловно, относится к первой линии в лечении ХСН и в настоящее время ИАПФ используются как базовые препараты. Целесообразность применения этой группы препаратов определяется их разноплановым действием на РААС, компоненты которой вырабатываются в клетках «плотного пятна» в почках, и активация которой оказывает как локальные, в частности тканевые, так и системные эффекты в миокарде [11]. Тканевая РААС миокарда активируется при ишемических и воспалительных нарушениях, участвует в процессах фиброобразования, индуцирует апоптоз кардиомиоцитов, а также ремоделирование миокарда [12]. При этом влияние ингибирования РААС при ишемическом генезе неоднозначно. Несмотря на многочисленные основательные теоретические предпосылки их применения, во многих исследованиях результаты получены как положительные, так и без утвердительных эффектов. Это касается эналаприла, каптоприла и других ИАПФ [7]. Отсутствие четких положительных результатов в этих многоцентровых исследованиях было связано с подбором больных, где главным критерием включения было наличие острого поражения сердечной мышцы в виде инфаркта миокарда, наличие артериальной гипертензии в первые часы острого периода и достаточно большое количество больных

с сохранной функцией ЛЖ [13]. Тем не менее в большинстве исследований имелись четкие признаки в виде снижения смертности как общей, так и сердечно-сосудистой, повторных госпитализаций и даже повторных ИМ и аритмий. Это, в свою очередь, говорит о воздействии ИАПФ на механизмы нейроэндокринной активации, а не только о влиянии на процессы вазодилатации, что и сказывается на благоприятном влиянии препаратов данной группы [14].

Аналогичные данные были получены при исследовании влияния блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), действие которых реализуется на уровне рецепторных взаимодействий ангиотензина II (А-II) с органами-мишенями. При этом не было получено ощутимого преимущества влияния БРА над ИАПФ [4]. Несмотря на существующие теоретические предпосылки преимущества действия БРА на тканевом уровне за счет возможного положительного влияния на функциональные свойства рецепторов к А-II второго типа, а также подавление разрушения брадикинина и тканевого угнетения образования А-II и альдостерона под влиянием ИАПФ, клинический эффект этих групп препаратов – и ИАПФ, и БРА, не ощущался. Создавалось впечатление, что органопротективное действие ограничивается другими механизмами, участвующими в протективных возможностях [8].

Блокаторы бета-адренергических рецепторов (БАБ) представляют группу лечебных средств, использование которых вошло в национальные стандарты лечения не только ИБС, артериальной гипертензии, но и ХСН [10]. Их положительное влияние связано в первую очередь с блокадой рецепторного тканевого аппарата и зависит от характеристики тканевых рецепторов в органах и тканях, которые представляют лабильную систему и соотношение которых меняется с возникновением и прогрессированием ХСН. Изменение соотношения β_1 и β_2 рецепторов в миокарде при наличии ХСН определяет токсический эффект катехоламинов на миокард [13].

Иной аспект влияния активации САС представляет синергизм действий этой системы на РААС как на уровне усиления секреции ренина, влияния на сосудистую стенку, миоциты и кардиомиоциты, так и в процессах гипертрофии, фиброобразования и апоптоза кардиомиоцитов в сердце. Вместе с тем до настоящего времени существуют серьезные разногласия о времени появления хронической активации САС у больных инфарктом миокарда, постинфарктным кардиосклерозом, а также наличием и выраженностью ХСН [11]. Острая

мобилизация САС в остром периоде инфаркта миокарда является адаптивной и направлена на стабилизацию гемодинамики. Хроническое преобразование рецепторного аппарата миокарда, скорее всего, в начале развития ХСН представляет ответ с фармакодинамической перестройкой действия САС, при котором он направлен на мобилизационные нейрогуморальные и кардиальные механизмы оптимизации кровообращения [7]. При этом усиливается токсический эффект катехоламинов на миокард, возникает его ремоделирование, активируются РААС и другие механизмы вазоконстрикции: система эндотелинов, вазопрессин, натрийуретические пептиды и провоспалительные механизмы. Отсюда – осторожность при использовании БАБ в качестве преимущественного лечения у больных ХСН, медленный накопительный режим фармакодинамического эффекта и использование традиционных медикаментозных средств: сердечных гликозидов, мочегонных и донаторов энергообразования [5].

Резюмируя вышесказанное, необходимо отметить, что нейрогуморальная концепция патогенеза ХСН дала понимание основных патогенетических механизмов и существенно повлияла на характер лечения таких больных. Вместе с тем она поставила вопрос дифференциальных подходов к лечению ХСН, особенно в случаях с сочетанием различных в патогенетическом понимании процессов, таких как артериальная гипертензия, ИБС, постинфарктный кардиосклероз, кардиомиопатии [3].

Безусловно, крупные исследования, которые планируют для оценки влияния длительного лечения на такие конечные точки, как смертность, частота госпитализации и др., не могут выявлять механизмы взаимодействия лекарственных препаратов и ответить на вопросы – почему тот или иной вид лечения вдруг оказывается бесполезным или даже нежелательным. Ответы на них можно получить в небольших по объему, специально спланированных исследованиях с изучением влияния длительной комбинированной терапии как на РААС, САС, так и иммунные механизмы формирования ХСН у больных после перенесенного инфаркта миокарда. До конца не изучена проблема одновременного комплексного влияния комбинированной терапии на нейрогуморальную систему и патогенетические механизмы цитокиновой агрессии, на прогрессирование, течение и прогноз больных с ХСН ишемического генеза после перенесенного инфаркта миокарда [8]. Особый интерес представляют пациенты с ХСН на фоне прогрессирующего коронаросклероза, перенесшие реваскуляризацию миокарда,

т.к. работы по исследованию этой проблемы немногочисленны и противоречивы.

Список литературы

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 336 с.
2. Егорова Е.Н., Калинин М.Н., Мазур Е.С. Системное воспаление в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Верхневолжский медицинский журнал. – 2012. – Т. 10. – № 1. – С. 16–19.
3. Мареев В.Ю. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 7. – №. 81. – С. 379–472.
4. Марцевич С.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина: есть ли основания говорить о равенстве двух классов препаратов с позиций доказательной медицины // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9. – № 4.
5. Остроумова О.Д., Фомина В.М. Метопролола сукцинат в лечении хронической сердечной недостаточности // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20. – №. 25. – С. 1279–1282.
6. Прибылова Н.Н., Осипова О. А. Анализ смертности у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения бета-адреноблокаторами. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 551–554.
7. Сидоренко Б.А. и др. Изучение проблемы хронической сердечной недостаточности // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 4. – С. 9–82.
8. Хроническая сердечная недостаточность: монография / О.А. Осипова и др. – Белгород: ИПК НИУ, 2012. – 324 с.
9. Brum P.C., Rolim N.P., Bacurau A.V., Medeiros A. Neurohumoral activation in heart failure: the role of adrenergic receptors // An Acad Bras Cienc. – 2006 Sep. – № 78(3). – P. 485–503.
10. de Groote P., Fertin M., Duva Pentiah A., Goémine C., Lamblin N., Bauters C. Long-term functional and clinical follow-up of patients with heart failure with recovered left ventricular ejection fraction after β -blocker therapy // Circ Heart Fail. – 2014 May. – № 7(3). – P. 434–9.
11. Emdin M., Fatini C., Mirizzi G., Poletti R., Borrelli C., Prontera C., Latini R., Passino C., Clerico A., Vergaro G. Biomarkers of activation of renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: how useful, how feasible? // Clin Chim Acta. – 2015 Mar 30. – № 443. – P. 85–93.
12. Guideines 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. – № 26 (22). – P. 2472.
13. Konstantinou D.M., Chatzizisis Y.S., Giannoglou G.D. Pathophysiology-based novel pharmacotherapy for heart failure with preserved ejection fraction // Pharmacology & therapeutics. – 2013. – № 140 (2). – P. 156–166.
14. Komajda M., Lam C.S. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma // Eur Heart J. – 2014 Apr. – № 35(16). – P. 1022–32.

References

1. Ageev F.T., Arutjunov G.P., Belenkov Ju.N. at al. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost [Chronic Heart Failure]. Moscow, «Geotar-Media», 2010: pp. 336.
2. Egorova E.N., Kalinkin M.N., Mazur E.S. Sistemnoe vospalenie v patogeneze hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti. Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal [Upper Volga Medical Journal], 2012, t. 10, no. 1: pp. 16–19.

3. Mareev V.Ju. i dr. Nacionalnye rekomendacii OSSN, RKO i RN MOT po diagnostike i lecheniju HSN. Serdechnaja nedostatochnost, [Comprehensive Heart Failure Practice Guideline Journal of Cardiac Failure], 2013, t. 7, no. 81: pp. 379–472.
4. Marcevič S. Ju. Inhibitory angiotenzinprevrashhajushhego fermenta i antagonisty receptorov angiotenzina: est li osnovanija govorit o ravenstve dvuh klassov preparatov s pozicij dokazatelnoj mediciny. Racionalnaja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology], 2013, t. 9, no. 4.
5. Ostroumova O.D., Fomina V.M. Metoprolola sukcinat v lechenii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. Russkij medicinskij zhurnal [Russian Journal of Medicine], 2012, t. 20, no. 25: pp. 1279–1282.
6. Pribylova N.N., Osipova O.A. Analiz smertnosti u bolnyh hronicheskoj serdechnoj nedostatochnostju na fone lechenija beta-adrenoblokatorami. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah [System Analysis and Management in Biomedical Systems], 2012, t. 11, no. 2: pp. 551–554.
7. Sidorenko B. A. at al. Izuchenie problemy hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik, 2014, no. 4: pp. 9–82.
8. O.A. Osipova at al. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost: monografija. Belgorod: IPK NIU, 2012: pp. 324.
9. Brum P.C., Rolim N.P., Bacurau A.V., Medeiros A. Neurohumoral activation in heart failure: the role of adrenergic receptors. *An Acad Bras Cienc.* 2006 Sep; no. 78(3): pp. 485–503.
10. de Groote P., Fertin M., Duva Pentiah A., Goéminne C., Lamblin N., Bauters C. Long-term functional and clinical follow-up of patients with heart failure with recovered left ventricular ejection fraction after β -blocker therapy. *Circ Heart Fail.* 2014 May; no. 7(3): pp. 434–9.
11. Emdin M., Fatini C., Mirizzi G., Poletti R., Borrelli C., Prontera C., Latini R., Passino C., Clerico A., Vergaro G. Biomarkers of activation of renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: how useful, how feasible? *Clin Chim Acta.* 2015 Mar 30; no. 443: pp. 85–93.
12. Guideines 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; no. 26 (22): pp. 2472.
13. Konstantinou D.M., Chatzizisis Y.S., Giannoglou G.D. Pathophysiology-based novel pharmacotherapy for heart failure with preserved ejection fraction. *Pharmacology & therapeutics,* 2013; no. 140 (2): pp. 156–166.
14. Komajda M., Lam C.S. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *Eur Heart J.* 2014 Apr; no. 35(16): pp. 1022–32.

Рецензенты:

Прибылова Н.Н., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, ФПО ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск;

Чефранова Ж.Ю., д.м.н., профессор, главный врач ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», г. Белгород.