

Возможности применения антагонистов альдостерона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

А.И. Данилов, В.М. Царева, М.Г. Шпунтов,
Н.В. Дробот

Смоленский государственный медицинский университет МЗ РФ, Смоленск

В Российской Федерации с начала 2000 гг. отмечается положительная тенденция к снижению смертности от болезней системы кровообращения, однако данный показатель все еще значительно превышает показатели экономически развитых стран. В различных регионах Российской Федерации распространенность хронической сердечной недостаточности варьирует в пределах 7–10%. При этом доля пациентов с данной патологией увеличилась за последние годы более чем в 2 раза.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ренин-альдостерон-ангиотензиновая система, антагонисты альдостерона.

Possibilities of Using Aldosterone Antagonists in Patients with Chronic Heart Failure

A.I. Danilov, V.M. Tsareva, M.G. Shpuntov,
N.V. Drobot

Smolensk State Medical University, Smolensk

There has been a positive trend to reduce mortality caused by circulatory system diseases in the Russian Federation since the early 2000s, but this figure is still significantly higher than in economically developed countries. The prevalence of chronic heart failure varies between 7–10% in different regions of the Russian Federation. At the same time, the number of patients with this pathology has more than doubled in recent years.

Keywords: chronic heart failure, renin-aldosterone-angiotensin system, aldosterone antagonists.

С хронической сердечной недостаточностью (ХСН) приходится сталкиваться в клинической практике специалистам различного профиля. ХСН – важная медицинская проблема: ее выраженность определяет

функциональные возможности человека, «качество» и продолжительность его жизни [1].

В соответствии с определением Российского кардиологического общества ХСН представляет собой «патологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы или под влиянием других этиологических причин происходит нарушение способности сердца к наполнению или опорожнению, сопровождающееся дисбалансом нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатoadrenalовой системы, системы натрийуретических пептидов, калликреин-кининовой системы), с развитием вазоконстрикции и задержкой жидкости, что приводит к дальнейшему нарушению функции сердца (ремоделированию) и других органов-мишеней (пролиферации), а также к несоответствию между обеспечением органов и тканей организма кровью и кислородом с их метаболическими потребностями».

Впервые ХСН стала известна всем как общественная проблема в 1960 г., когда статистические данные по госпитализации в США зарегистрировали, что число больных ХСН превысило 1% от всех госпитализированных в стационары, а частота впервые установленного диагноза ХСН составила 2 на 1000 всех обращений в год. При этом общее число больных ХСН по стране составило 1,4 млн человек.

В Российской Федерации за последнее время число пациентов с ХСН увеличилось в 2 раза (с 7,18 млн до 14,92 млн), а пациентов с тяжелой ХСН II–IV функциональных классов (ФК) – в 3,4 раза (с 1,76 млн до 6,0 млн человек) [2].

В структуре патологий, приводящих к возникновению и прогрессированию ХСН, основной является артериальная гипертензия, развитие которой в свою очередь во многом определяется ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС). Кроме того, РААС непосредственно влияет на прогрессирование ХСН за счет замещения функциональной ткани сердечной мышцы на фибробласты [3].

Функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

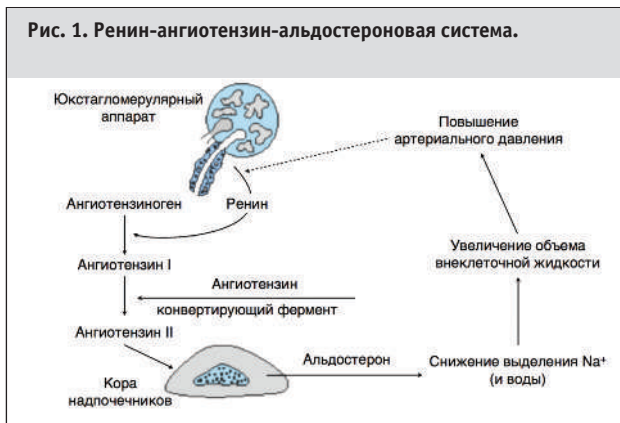
Под влиянием пусковых механизмов клетки юкстагломерулярного аппарата (ЮГА), расположенные вдоль терминальной части приносящих артериол почечных клубочков, активируются и из них в плазму крови секретируется фермент ренин. Он принадлежит к числу почечных прессорных факторов. Попадая в кровь, ренин превращает ангиотензиноген, циркулирующий в плазме крови, в ангиотензин I, который не имеет биологической активности. Затем ангиотензин I при участии ангиотензин-превращающего фермента трансформируется в ангиотензин II [4].

В надпочечниках под действием ангиотензина II активируется транскрипция гена альдостерон-синтазы (CYP11b2), которая стимулирует секрецию альдостерона, а также его предшественников – менее активных минералокортикоидов: дезоксикортикостерона, 18-оксикортизона, 18-гидроксидезоксикортикостерона (рис. 1) [5].

Главный механизм регуляции синтеза и секреции альдостерона связан с колебанием эффективного фильтрационного давления в афферентных сосудах клубочков почек, которое поддерживается РААС.

Основным стимулятором выработки альдостерона является ренин. Отчасти его секреция зависит от адренокортикотропного гормона (АКТГ) на начальных стадиях биосинтеза минералокортикоидов (рис. 2).

Рис. 1. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.



АКТГ регулирует активность промотора гена 11β -гидроксилазы, который катализирует превращение 11 -дезооксикортикостерона в кортикостерон и 11 -дезооксикортизола в кортизол. При дупликации одна из копий этого промотора сливается с геном 18 -гидроксилазы, ускоряющей превращение кортикостерона в альдостерон и соответственно подпадает под контроль АКТГ. Секреция альдостерона и суточный ритм АКТГ совпадают с максимум выброса в утренние часы [3, 4].

Альдостерон легко диффундирует через клеточные мембраны, где оказывает свое специфическое действие через минералокортикоидные рецепторы, которые принадлежат к семейству ядерных рецепторов и экспрессируются в клетках эпителия, осуществляющих транспорт натрия (эпителиальные клетки дистального канала нефрона, дистального отдела толстого кишечника, прямой кишки, слюнных и потовых желез) [5].

Суммарным биологическим эффектом индуцируемых альдостероном белков является увеличение реабсорбции Na^+ в канальцах нефронов, что вызывает задержку Na^+ в организме, вслед за ними хлоридов и воды, усиленное выделение ионов водорода и аммония, повышение экскреции калия, увеличение объема циркулирующей крови [2, 6].

Неблагоприятные эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Неблагоприятные эффекты гиперактивированной РААС реализуются посредством стимулированных рецепторов ангиотензина II 1-го типа, что выражается в провокации вазоконстрикции и воспаления, в гипертрофии и фиброзе сердечной мышцы и сосудов. Кроме того, при ХСН происходит избыточный синтез АКТГ, продуцирующего выработку альдостерона, уже стимулированную ангиотензином II из-за чрезмерной активности РААС. В итоге формируется синдром вторичного гиперальдостеронизма [3, 7].

У пациентов с ХСН, наряду с повышением уровня альдостерона в плазме крови, нарушается регуляция работы минералокортикоидных рецепторов не только в миокарде, но и в макрофагах. Патогенетически важен тот факт, что альдостерон связывается не только со своими специфическими рецепторами в почках, сердце и сосудах, но и с фибробластами.

В результате чрезмерной активации фибробластов альдостероном происходит усиление синтеза и накопление коллагена III типа, что повышает жесткость миокарда. Это сопровождается развитием его периваскулярного и интерстициального фиброза, ремоделирования сердечной мышцы и артериальной сосудистой сети. Ухудшение вазомоторной реактивности коронарных сосудов, снижение коронарного резерва и перфузии мышцы сердца ведут к гибели части кардиомиоцитов, ускоряя процессы ее фиброза [8, 9].

Рис. 2. Факторы, стимулирующие синтез альдостерона.



При альдостерон-индуцированном поражении миокарда, выражающемся в развитии фиброза и перестройки структуры миокарда вследствие развития в сосудистой стенке коронарных артерий воспаления, наблюдается моноцитарно-макрофагальная инфильтрация в сочетании с увеличением активности медиаторов воспаления и развитием очагов фокусной ишемии и даже некроза миокарда [4, 8].

Увеличение активности провоспалительных молекул (циклооксигеназы-2, макрофагального белкового хемоаттрактанта I типа) способствует проникновению воспалительных клеток в ткань сердечной мышцы и сосудов. Следствием этого процесса является развитие репаративного фиброза миокарда. Таким образом, длительный гиперальдостеронизм влечет за собой снижение числа кардиомиоцитов в единице объема миокарда с последующим развитием гипоксии, что в итоге ведет к снижению сократительной способности сердечной мышцы [4].

Эффективность антагонистов альдостерона при хронической сердечной недостаточности

Блокаторы альдостероновых рецепторов в клинической практике лечения больных с тяжелым течением ХСН активно используются в течение нескольких десятилетий. После досрочного завершения исследования RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study), в котором 822 тяжелым больным к стандартной терапии добавили малые дозы (25 мг/сут) спиронолактона и получили на 35% снижение числа госпитализаций по причине ухудшения течения ХСН и на 30% – повышение выживаемости, во всем мире спиронолактон отнесли к основным препаратам для терапии застойной формы ХСН [2].

Позиции антагонистов альдостерона укрепились после завершения исследования EPHEUS (Eplerenon Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study: 40), в котором применение небольших доз (25–50 мг/сут) эплеренона у пациентов с ХСН на фоне постинфарктного кардиосклероза ($n=6632$ с фракцией выброса 40%) привело к 2,3% (по сравнению с контролем, $p=0,008$) снижению общей смертности в течение 16 мес. наблюдения [11].

Исследование EMPHASIS-HF (Eplerenon in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure), стартовавшее в 2006 г, было досрочно завершено вследствие положительных результатов, полученных при лечении 2737 пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (с фракцией выброса 30% или 35% при ширине комплекса QRS ЭКГ >130 мс), но с легким клиническим течением (ФК II). Присоединение эплеренона к адекватной традиционной комплексной терапии больных с ХСН ФК II в дозе $39,1 \pm 13,8$ мг/сут привело к существенному улучшению клинического статуса пациентов и сопровождалось снижением риска

смерти по сердечно-сосудистым причинам и госпитализаций из-за компенсации ХСН на 37%. Эти результаты свидетельствуют о целесообразности дополнительной блокады неблагоприятного действия альдостерона на уровне рецепторов не только у тяжелых больных, но и у пациентов с мягко протекающей ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка [12].

Заключение

Альдостерон – один из самых мощных минералокортикоидных гормонов, синтезируемых в корковом слое надпочечников, основной функцией которого является регуляция уровней K^+ и Na^+ с целью поддержания постоянства жидкости в организме. Это реализуется посредством двух механизмов: стимуляцией реабсорбции Na^+ в дистальных отделах почечных канальцев и секреции ионов K^+ из кровотока в фильтрат. У здорового человека данный процесс уравновешен (на один секретируемый ион K^+ приходится один реабсорбируемый ион Na^+). У больных ХСН вследствие повышения концентрации альдостерона увеличивается реабсорбция Na^+ и воды, что приводит к повышению объема циркулирующей крови и появлению отеков.

Следует подчеркнуть, что важнейшим свойством антагонистов альдостерона является их антифибротическое действие как на мышцу сердца, так и на сосуды, что реализуется в снижении темпа их коллагенизации и даже обратного развития этого процесса. Таким образом, потенциальная возможность благоприятного их действия на структуру и геометрию мышцы сердца и сосудов не должна оставаться без внимания врачей, занимающихся ведением пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Установленный на большом материале альдостерон-обусловленный эффект поражения сердечно-сосудистой системы предполагает, что антагонисты альдостерона могут быть эффективны уже на стадии становления ХСН, когда определяются структурные малосимптоматические нарушения миокарда, в частности концентрическая гипертрофия левого желудочка. Вместе с тем, потенциальные нежелательные лекарственные реакции, ассоциированные с этими препаратами (увеличение риска развития гиперкалиемии, ухудшение функции почек и гендерные отклонения в виде нарушения менструального цикла у женщин и гинекомастии у мужчин), ограничивают их применение у ряда категорий пациентов.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов в рамках написания данной статьи.

Литература

1. Кириченко А.А., Эбзеева Е.Ю. Хроническая сердечная недостаточность в практике терапевта: трудно ли ее распознать? *Consilium Medicum*. – 2019, – Т. 21. – № 1. – С. 46–49. doi: 10.26442/20751753.2019.1.190262. / Kirichenko A.A., Ebzeeva E.YU. KHronicheskaya serdechnaya nedostatochnost v praktike terapevta: trudno li ee raspoznat? *Consilium Medicum*. 2019; 21 (1): 46–49. doi: 10.26442/20751753.2019.1.190262. [in Russian]

2. Атрошенко Е.С. Роль альдостерона в патогенезе хронической сердечной недостаточности и эффективность применения его антагонистов. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. – 2013. – Т. 3. – № 3. – С. 6–15. / Atroshchenko E.S. Rol' al'dosterona v patogeneze hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti i effektivnost' primeneniya ego antagonistov. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2013; 3 (3): 6–15. [in Russian]
3. Напалков Д.А., Жиленко А.В., Сулимов В.А. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2009. – Т. 2. – № 4. – С. 4–7. / Napalkova D.A., Zhilenko A.V., Sulimov V.A. Renin-angiotenzin-al'dosteronovaya sistema i hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya*. 2009; 2 (4): 4–7. [in Russian]
4. Яцкевич Е.С., Снежицкий В.А. Влияние альдостерона и его антагонистов на ремоделирование миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2012. – Т. 4. – № 40. – С. 5–8. / Yatskevich E.S., Snezhitsky V.A. Vliyaniye al'dosterona i ego antagonistov na remodelirovaniye miokarda u pacientov s fibrillyaciej predserdij. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2012; 4 (40): 5–8. [in Russian]
5. Hollenberg N.K. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney International*. 2004; 66 (1): 1–9.
6. Magni P., Motta M. Aldosterone receptor antagonists: biology and novel therapeutic applications. *Current Hypertension Report*. 2005; 7 (3): 206–211.
7. Lytvyn Y., Godoy L.C., Scholtes R.A. et. al. Mineralocorticoid antagonism and diabetic kidney. *Current diabetes reports*. 2019; 19 (1): 4. doi: 10.1007/s11892-019-1123-8.
8. Iraqi W., Rossignol P., Angioi M. et. al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation*. 2009; 12: 119 (18): 2471–2479. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.809194.
9. Рубаненко О.А., Дупляков Д.В. Эффективность терапии спиронолактоном у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. – 2018. – Т. 6. – № 2. – С. 22–28. / Rubenko O.A., Duplyakov D.V. Effektivnost terapii spironolaktonom u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018; 6: 2: 22–28. [in Russian]
10. Исламов И.И. Место антагонистов альдостерона в лечении хронической сердечной недостаточности у пожилых. *Клиническая геронтология*. – 2016. Т. 22. – № 9–10. – С. 34–36. / Islamov I.I. Mesto antagonistov al'dosterona v lechenii hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u pozhiilyh. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2016; 22 (9–10): 34–36. [in Russian]
11. Карпов Ю.А. Эплеренон: улучшение прогноза у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Атмосфера. Новости кардиологии*. – 2014. – № 2. – С. 28–37. / Karpov Y.A. Eplerenon: uluchsheniye prognoza u bol'nyh s hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu ishemicheskoy etiologii. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2014; 2: 28–37. [in Russian]
12. Krum H., Shi H., Pitt B. et. al. Clinical benefit of eplerenone in patients with mild symptoms of systolic heart failure already receiving optimal best practice background drug therapy: analysis of the EMPHASIS-HF study. *Circulation-Heart Failure*. 2013; 6 (4): 711–718. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000173.

Сведения об авторах:

Данилов Андрей Игоревич – к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск

Царева Валентина Михайловна – д.м.н., профессор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск

Шпунтов Михаил Гаврилович – к.м.н., доцент кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск

Дробот Наталья Васильевна – к.м.н., доцент кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО Смоленского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск